

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧНА МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФІЯ У ДІАГНОСТИЦІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

М.П. Мельничук, О.О. Люлько, А.З. Журавчак

*ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС
Запорізька обласна клінічна лікарня*

Вступ. Проблема своєчасної діагностики раку передміхурової залози (РПЗ) є надзвичайно актуальною, оскільки аденокарцинома простати посідає провідні позиції у структурі захворюваності та смертності чоловіків від злоякісних новоутворень як у світі, так і в Україні. Згідно з даними ВООЗ у світі щорічно виявляється близько 1 100 000 нових випадків РПЗ, близько 300 000 помирає від цього ЗН (злоякісного новоутворення) [1]. Згідно з даними національного канцер-реєстру України у 2014 р. стандартизований показник захворюваності чоловіків на РПЗ в Україні становив 26,2 на 100 тис. населення, а смертності – 11,5 на 100 тис. населення [2]. Щорічний приріст показника захворюваності на РПЗ становить близько 3%. Очікується, що у 2030 р. у світі буде зареєстровано 1,7 мільйона нових випадків аденокарциноми простати та до 500 тисяч померлих [3]. В основі зменшення смертності та поліпшення якості життя пацієнтів лежить рання діагностика РПЗ.

Основою діагностики РПЗ впродовж багатьох років є біопсія передміхурової залози під контролем ТРУЗД з пункцією від 6 до 12 точок [4]. Переважна більшість процедур виконується за допомогою ТРУЗД за стандартною технікою, яка була впроваджена у 1989 р. Hodge та передбачає систематичне одержання зразків тканини за стандартною схемою («сліпа» біопсія) [5, 6]. Однак, незважаючи на те, що ультразвукове зображення дає чітку інформацію щодо розмірів та меж простати, дані стосовно структурних особливостей тканини залози та вузлових утворень є обмеженими [7]. Таким чином, РПЗ залишається єдиною пухлиною, діагностика якої рутинно проводиться шляхом «сліпої» біопсії органа [8].

Згідно з даними багатьох дослідників, біопсія під контролем ТРУЗД має суттєві недоліки. Частка псевдонегативних біопсій, коли наявна пухлина не виявляється, під час первинної біопсії досягає 35%, що свідчить про недостатню чутливість даного діагностичного методу [9, 10]. Згідно з даними Djavan та співавт. > 20%

випадків РПЗ, які потребують спеціального лікування, не виявляються при первинній біопсії під ТРУЗД контролем [11]. Згідно з даними Song та співавт. чутливість даного методу становить 73,6%, а специфічність – 61,3% [12]. До 40% злоякісних осередків простати є ізоехогенними і лише 20–30% – гіпоехогенними [13]. Незадовільною вважається якість одержання проб з передньої частини простати, парауретральної зони та верхівки [14]. Деякі дослідники відзначають знижені значення індекса Глісона (ІГ) у 34 – 46% випадків біопсій порівняно з післяопераційною оцінкою [15]. Для біопсії ПЗ під контролем ТРУЗД характерним є виявлення мікрофокальних осередків аденокарциноми ($\leq 0,5 \text{ cm}^3$), які можуть бути клінічно незначущими [16]. Навіть сатураційна біопсія (20–38 проб) лише незначно збільшує виявлення клінічно значущого РПЗ [17]. Через вище згадані причини важливою є задача удосконалення методів ранньої діагностики РПЗ.

Впродовж останніх років багато уваги науковці приділяють використанню мультипараметричної магнітно-резонансної томографії (мпМРТ) як перспективного методу ранньої діагностики клінічно значущого РПЗ, проводяться дослідження щодо впровадження даного методу як рутинного способу біопсії ПЗ [18]. Перша опублікована доповідь щодо використання МРТ з метою діагностики РПЗ належить Hricak et. al. Автори, використовуючи 0,35 Тл МРТ, показали, що злоякісна тканина простати має сигнал вищої інтенсивності, ніж оточуюча доброякісна тканина [19]. Із плином технічного прогресу значно поліпшилися параметри візуалізації МРТ. Стали доступними мультипараметричні методи підсилення, динамічні контрастні дослідження. Hoeks et. al., використовуючи 3 Тл мультипараметричну МРТ (мпМРТ) для біопсії простати, продемонстрували вдвічі більшу частоту виявлення РПЗ порівняно з традиційним використанням УЗД (41 % проти 18%). При цьому дослідники встановили, що 87% випадків РПЗ,

виявлених за допомогою МРТ, були клінічно значущими [20]. Згідно з останніми даними, такі функціональні методи дослідження як apparent diffusion coefficient (ADC) мають здатність надавати додаткову інформацію щодо агресивності пухлини, а саме відрізняти злоякісні пухлини з високим індексом Глісона більше 7 (3+4) від РПЗ з меншими значеннями, що також сприяє зменшенню кількості пункцій та є перевагою МРТ перед ТРУЗД при біопсії простати. Чутливість МРТ як методу діагностики РПЗ у випадку використання мультипараметричного підходу досягає 90–98 %. На відміну від ТРУЗД метод МРТ при використанні мультипараметричних методів може детально характеризувати локальні осередки всередині ПЗ, що є передумовою для поліпшення якості біопсії. Використовують параметри, що характеризують анатомічні особливості (режим T2), які комбінуються з функціональними параметрами (DWI – diffusion weighted imaging, динамічне контрастування) з метою визначення біологічних характеристик пухлини.

Для проведення «таргетної» біопсії простати під МРТ контролем використовуються 3 методики: пряма біопсія під контролем МРТ, когнітивний переніс (лікар під ТРУЗД контролем виконує біопсію з тих ділянок, які попередньо були описані на МРТ як підозрілі), та біопсія з використанням програмного забезпечення для суміщення даних МРТ з даними ТРУЗД (лікар виконує біопсію під ТРУЗД контролем, попередньо одержані дані МРТ проєктуються на УЗД зображення за допомогою комп'ютерної обробки). Нині відсутні дослідження, які б порівнювали ефективність вказаних методик. Когнітивний переніс є простим та швидким методом, не потребує додаткового обладнання окрім МРТ та ТРУЗД, а також не вимагає спеціального тренінга оператора. Згідно з даними Moore et al., які аналізували результати 22 окремих досліджень, метод когнітивного переносу даних МРТ та ТРУЗД довів свою перевагу перед традиційною системною («сліпою») біопсією. Недоліком методики є вірогідність помилки внаслідок людського фактора під час переносу даних від МРТ до ТРУЗД [21]. Sonn та співавт. доповіли, що таргетна біопсія, виконана з МРТ-УЗД переносом даних втричі частіше виявляє РПЗ, ніж системна біопсія (27% та 7% відповідно). У групі пацієнтів з $\text{IG} \geq 7$ у 38% випадків діагноз було встановлено лише при таргетній біопсії. Дана методика має переваги у хворих з первинно негативною біопсією та високим рівнем ПСА [22].

Більшість досліджень присвячені вивченню результатів біопсії простати під контролем ТРУЗД з використанням МРТ у пацієнтів, яким уже виконувалася первинна біопсія, але зберігається підвищений рівень ПСА у динаміці [23]. Лише декілька робіт описують результати використання МРТ у первинній біопсії [24].

Із збільшенням кількості біопсій передміхурової залози актуальною стала проблема виявлення клінічно незначущих безсимптомних випадків РПЗ ($\text{IG} \leq 6$, відсутність поширення за межі простати, об'єм пухлини $< 0,5 \text{ см}^3$) [25, 26]. Згідно з даними деяких дослідників до 50% виявлених РПЗ є клінічно незначущими [27].

Мета дослідження: порівняльний аналіз частоти виявлення клінічно значущого РПЗ при біопсії простати під контролем ТРУЗД з використанням МРТ та при стандартній біопсії простати без МРТ.

Матеріали та методи дослідження. З вересня 2015 р. до серпня 2016 р. на базі Запорізької обласної клінічної лікарні та центру малоінвазивної хірургії Державного управління справами було обстежено 167 пацієнтів з підозрою на РПЗ. Середній вік становив $65 \pm 2,2$ року. Середнє значення загального ПСА складало $9 \pm 0,45$ нг/мл. Середній об'єм передміхурової залози становив $54,3 \pm 2,7 \text{ см}^3$. Усім пацієнтам була проведена первинна трансректальна мультифокальна біопсія простати (ТМБП). В залежності від використання мпМРТ усі пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 115 пацієнтів, яким була проведена трансректальна мультифокальна біопсія простати за стандартизованою методикою під контролем ТРУЗД з отриманням матеріалу з 12 ділянок. До другої групи увійшли 52 пацієнти, у яких було використано мпМРТ для визначення підозрілих ділянок простати, після чого виконувалася прицільна біопсія із вказаних ділянок за допомогою ТРУЗД. МРТ виконувалося за допомогою апарату Toshiba 1,5 Тл з динамічним контрастуванням у режимах T1, T2 ВИ FS, DWI, TIGRE в трьох проєкціях. Кількість біопсійних стовпчиків у пацієнтів другої групи становила від 5 до 10 ($M=7$). По таких параметрах як вік, значення ПСА та об'єм ПЗ між групами хворих не встановлено статистично достовірної різниці.

Результати та їх обговорення. Однією із задач було встановлення частоти виявлення РПЗ та її порівняння у пацієнтів обох груп дослідження. Згідно з патогістологічними висновками отримані результати трансректальної мультифокальної біопсії простати розподілилися наступним чином: серед пацієнтів першої групи у

62 хворих (54%) було встановлено діагноз РПЗ, у 41 хворого (35,7%) виявлена доброякісна гіперплазія простати та у 12 пацієнтів (10,4%) виявлена простатична інтраепітеліальна неоплазія (рис. 1).



Рис. 1. Структура виявлених захворювань ПЗ у пацієнтів I групи

Серед пацієнтів другої групи (з використанням МРТ) згідно з патогістологічними висновками у 32 хворих (61,5%) було встановлено діагноз РПЗ, у 13 хворих (25%) виявлена доброякісна гіперплазія простати та у 7 пацієнтів (13,5%) діагностована простатична інтраепітеліальна неоплазія (рис. 2).

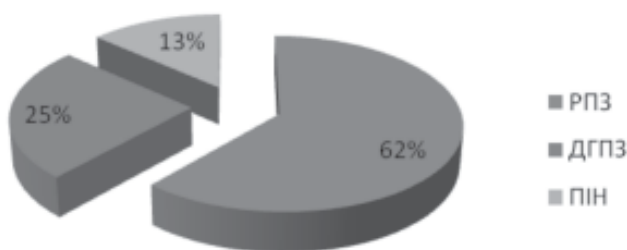


Рис. 2. Структура виявлених захворювань ПЗ у пацієнтів II групи

Під час порівняння частоти виявлення РПЗ у групах дослідження встановлено, що у групі пацієнтів з використанням МРТ частота виявлення РПЗ була на 7,5% достовірно більшою, ніж у пацієнтів першої групи ($p < 0,05$). При цьому середня кількість біопсійних стовпчиків при попередньому використанні МРТ дорівнювала 8, у той час коли у пацієнтів першої групи виконувалася біопсія з 12 ділянок.

Під час аналізу структури виявлених випадків РПЗ за індексом Глісона встановлено, що у пацієнтів першої групи частота виявлення клінічно значущого РПЗ з $\text{ІГ} \geq 7$ становила 24,2%,

а у хворих другої групи – 31,3%. Отже, у пацієнтів з використанням МРТ частота виявлення РПЗ з $\text{ІГ} \geq 7$ була на 7,1% більшою ($p < 0,05$) (рис. 3).

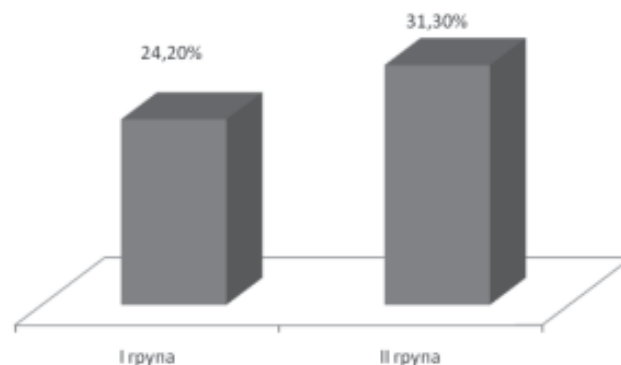


Рис. 3. Частота виявлення РПЗ із індексом Глісона ≥ 7

Таким чином, аналіз результатів біопсії ПЗ у пацієнтів з підозрою на РПЗ свідчить про більшу частоту виявлення клінічно значущого РПЗ у пацієнтів, яким попередньо була проведена МРТ простати з ідентифікацією та маркуванням підозрілих осередків тканини. Окрім збільшення чутливості біопсії як діагностичного методу, використання МРТ дозволяє зменшити кількість пункцій ПЗ, що мінімізує травматизацію та частку ускладнень після даної маніпуляції.

Висновки.

1. Біопсія простати під ТРУЗД контролем з попереднім використанням МРТ є ефективною методикою виявлення РПЗ з високою чутливістю та специфічністю.
2. Застосування МРТ для визначення «таргетних» ділянок перед біопсією простати підвищує чутливість біопсії як методу діагностики на 7,5%.
3. Методика біопсії ПЗ з використанням МРТ збільшує частоту виявлення клінічно значущих форм РПЗ на 7,1%.
4. Використання сучасних технічних параметрів МРТ дозволяє зменшити кількість пункцій передміхурової залози.
5. Потребують подальшого вивчення результати біопсії в залежності від методики переносу даних, технічних параметрів МРТ та досвіду оператора.

Список літератури

1. World Health Organization. Health Statistics and Information Systems: WHO Mortality Database: [Електронний ресурс]. URL: who.int/healthinfo/mortality_data/en/.
2. Рак в Україні 2014–2015. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 17. Колесник О.О., Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. – К., 2016.

3. Ferlay I., Shin H. *GLOBOCAN 2012: Cancer incidence and mortality worldwide // IARC cancer base. – 2012. – N 10.*
4. Welch H., Fisher S. *Detection of prostate cancer via biopsy in the medicare-SEER population during PSA era // J. Natl. Cancer Inst. – 2007. – V. 99. – P. 1395–1400.*
5. Hodge K., McNeal J. *Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate // J. Urol. – 1989. – V. 142. – P. 66–70.*
6. Hodge K., McNeal J., Stamey T. *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate // J. Urol. – 1989. – V. 142. – P. 71–74.*
7. Schoots I., Roobol M. *Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis // Eur. Urol. – 2015. – V. 68(3). – P. 438–450.*
8. Marks L., Young S. *MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy // Curr. Opin. Urol. – 2013. – V. 23, N 1. – P. 43–50.*
9. Cooperberg M., Broering J. *Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment // J. Urol. – 2007. – V. 178. – P. 140–149.*
10. Taira A., Merrick G. *Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting // Prostate cancer prostatic dis. – 2010. – V. 13. – P. 71–77.*
11. Djavan B., Ravery A. *Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? // The journal of urology. – 2001. – V. 166, N 5. – P. 1679–1683.*
12. Song J., Kim C. *Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: a meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic korean men // Yonsei medical journal. – 2005. – V. 46. – P. 414–424.*
13. Marks L., Young S. *MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy // Curr. Opin. Urol. – 2013.*
14. Welch H., Fisher E. *Detection of prostate cancer via biopsy in the Medicare-Seer population during the PSA era // J. Natl. Cancer Inst. – 2007. – V. 99. – P. 1395–1400.*
15. Raventos C., Orsola A. *Preoperative production of insignificant prostate cancer: the role of prostate volume and the number of positive cores // Urol. Int. – 2010. – V. 84. – P. 153–158.*
16. Taira A., Merrick G. *Performance of transperineal mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat setting // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2010. – V. 13. – P. 71–77.*
17. Peltier A., Aoun F. *MRI-Targeted Biopsies versus Systematic Transrectal Ultrasound Guided Biopsies for the Diagnoses of Localized Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men.*
18. Hricak H., Williams R. *Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging // AJR Am J. Roentgenol. – 1983. – V. 141. – P. 1101–1110.*
19. Hoeks C., Shouten M. *Three-tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased PSA and repeated random systematic transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers // European Urology. – 2012.*
20. Moore C., Robertson N. *Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review // European urology. – 2012.*
21. Sonn G., Margolis D. *Target detection: magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy // Urologic oncology. – 2014. – V. 32. – P. 903–911.*
22. Barentz J., Richenberg J. *ESUR prostate MRI guidelines // Eur. Radiol. – 2012. – V. 22. – P. 746–757.*
23. Hoeks C., Barentz J. *Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization and staging // Radiology. – 2011. – V. 261. – P. 46–66.*
24. Stamey T., Freiha F. *Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment // Cancer. – 1993. – V. 71. – P. 933–938.*
25. Ploussard G., Epstein J. *The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer // European Urology. – 2011. – V. 60. – P. 291–303.*
26. Chan T., Stutzman K. *Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? // J. Urol. – 2001. – V. 166. – P. 2181–2184.*

РЕФЕРАТ

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.П. Мельничук, А.А. Люлько,
А.З. Журавчак

Статья посвящена проблеме диагностики клинически значимого рака предстательной железы. Проанализированы недостатки биопсии простаты под контролем ТРУЗИ, которые приводят к недостаточной чувствительности методики. Исследуется возможность использования мультипараметрической МРТ перед выполнением биопсии для определения и маркировки подозрительных участков ткани. Полученные данные позволяют сделать вывод об увеличении чувствительности биопсии простаты при проведении предварительного МРТ исследования и об увеличении частоты выявления клинически значимого рака предстательной железы. Показано, что при применении МРТ уменьшается количество биопсийных проколов, что способствует уменьшению частоты осложнений манипуляции. Использование мультипараметрической МРТ в диагностике рака простаты является перспективным методом, который нуждается в усовершенствовании на основании последующих исследований.

Ключевые слова: мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, трансректальное ультразвуковое исследование, рак предстательной железы.

Адреса для листування

М.П. Мельничук
E-mail: maksimmelnichuk@yandex.ru

REFERAT

MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS

M.P. Melnychuk, O.O. Lyulko,
A.Z. Zhuravchak

The article is dedicated to problem of significant prostate cancer diagnostics. Disadvantages of transrectal ultrasound guided prostate biopsy which lead to insufficient method's sensitivity are analysed. A lot of attention is given to opportunity of use of multiparametric mri before biopsy for determination and marking of suspicious tissue regions. Received data allow to make a conclusion about increase of prostate biopsy sensitivity with the help of prior mri and about increase of significant prostate cancer detection rate. It is shown that the use of mri decreases the amount of biopsy samples and reduces complication rate. The authors conclude that multiparametric mri is a perspective method for prostate cancer detection which needs to be improved on the base of further investigations.

Keywords: multiparametric magnetic resonance imaging, transrectal ultrasound investigation, prostate cancer.