

Застосування мультипараметричної магнітно-резонансної томографії в діагностиці клінічно значущого раку передміхурової залози

Ю. О. Мицик¹, Ю. С. Кобільник¹, Ю. Б. Борис¹, І. Ю. Дутка², І. М. Комнацька²,
Д. З. Воробець¹, В. Я. Дмитрів³, Р. Р. Загоруйко¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

²Медичний центр «Євроклінік», м. Львів,

³Львівська обласна клінічна лікарня

Application of multiparametric magnet-resonance tomography in diagnosis of clinically significant prostatic cancer

Yu. O. Mytsyk¹, Yu. S. Kobilnyk¹, Yu. B. Borys¹, I. Yu. Dutka², I. M. Komnatska²,
D. Z. Vorobets¹, V. Ya. Dmytriv³, R. R. Zagorujko¹

¹Danylo Galytskyi Lviv National Medical University,

²Medical Centre «Euvroklivik», Lviv,

³Lviv Regional Clinical Hospital

Реферат

Мета. Оцінити діагностичну ефективність застосування мультипараметричної магнітно-резонансної томографії (мпМРТ) для виявлення клінічно значущого раку передміхурової залози (РПЗ).

Матеріали і методи. У дослідження включено 26 пацієнтів із підозрою на наявність РПЗ. Усім пацієнтам проведено комплексне клінічне обстеження, яке включало мпМРТ. Отримані зображення мпМРТ оцінювали згідно з системою PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System).

Результати. Новоутворення оцінено за системою PI-RADS в 1 бал у 2 (7,69%) пацієнтів, 2 бали – у 5 (19,23%), 3 бали – у 8 (30,77%), 4 бали – у 6 (23,08%) та 5 балів – у 5 (19,23%) пацієнтів. У пацієнтів з оцінкою новоутворення 5 балів частота виявлення клінічно значущого РПЗ становила 100%. Із 6 хворих з оцінкою новоутворення 4 бали у 5 (83,33%) діагностували клінічно значущий РПЗ, а у 1 (16,67%) хворого – клінічно незначущий варіант пухлини. Із 8 хворих з оцінкою новоутворення 3 бали у 4 (66,67%) діагностували клінічно значущий РПЗ, у 1 (16,67%) хворого – клінічно незначущий варіант пухлини та у 1 (16,67%) – доброякісну гіперплазію передміхурової залози.

Висновки. Застосування мпМРТ та системи PI-RADS уможливило у 85,7% пацієнтів виявити клінічно значущий РПЗ та уникнути непотрібних пункційних біопсій за відсутності його променеви́х ознак.

Ключові слова: рак передміхурової залози; мультипараметрична магнітно-резонансна томографія; діагностика; шкала Глісона, дифузійно-зважені зображення; система PI-RADS.

Abstract

Objective. To estimate diagnostic efficacy of application of multiparametric magnet-resonance tomography (mpMRT) for revealing of clinically significant prostatic cancer.

Materials and methods. Into the investigation 26 patients with suspicion on presence of prostatic cancer were included. In all the patients a complex clinical examination was conducted, including mpMRT. The images obtained in mpMRT were estimated in accordance to the PI-RADS system (Prostate Imaging-Reporting and Data System).

Results. The tumor was estimated in accordance to the PI-RADS system in 1 point in 2 (7.69%) patients, 2 points – in 5 (19.23%), 3 points – in 8 (30.77%), 4 points – in 6 (23.08%) and 5 points – in 5 (19.23%) patients. In the patients, owing 5 points in accordance to the tumor radiology estimated, the rate of revealing of clinically significant prostatic cancer have constituted 100%. Of a total number 6 patients, owing 4 points in accordance to the tumor radiology estimated, in 5 (83.33%) a clinically significant prostatic cancer was diagnosed, and in 1 (16.67%) patient – clinically nonsignificant variant of the tumor. Of a total number 8 patients, owing 3 points in accordance to the tumor radiology estimated, in 4 (66.67%) a clinically significant prostatic cancer was diagnosed, in 1 (16.67%) patient – clinically nonsignificant variant of the tumor, and in 1 (16.67%) – benign prostatic hyperplasia.

Conclusion. Application of mpMRT and a PI-RADS system in 85.7% patients have permitted to reveal a clinically significant prostatic cancer and to escape unnecessary procedures of the puncture biopsy in absence of its radiation features.

Keywords: prostatic cancer; multiparametric magnet-resonance tomography; diagnosis; Gleason scale, diffusion-weighted image; PI-RADS system.

Захворюваність на рак передміхурової залози (РПЗ) за останні 30 років зросла в 4 рази, а летальність становить близько 10% [1], що можна пояснити перш за все дедалі більшими можливостями ранньої діагностики РПЗ завдяки широкому застосуванню методу визначення рівня

простат-специфічного антигена (ПСА) в крові хворих. Водночас є чимало ґрунтовних досліджень, у яких доведено, що сучасні діагностичні та лікувальні підходи до цього захворювання варто фундаментально переглянути і вдосконалити, адже не отримано достовірної різни-

ці за показниками смертності між пацієнтами з локалізованим РПЗ, яким виконано радикальну простатектомію, та пацієнтами, щодо яких проводили лише спостереження. Крім цього, після радикальної простатектомії частота нетримання сечі та еректильної дисфункції є значно вищою [2]. Після застосування променевої терапії для лікування РПЗ також розвиваються ускладнення, а втрату потенції спостерігають у близько 50% хворих [3].

У зв'язку з цим були запропоновані альтернативні клінічні стратегії, такі як активне спостереження, уважне очікування та органзберігаюча фокальна терапія [4, 5]. Згадані підходи можуть бути рекомендовані насамперед пацієнтам із так званим клінічно незначущим РПЗ, тобто коли пухлина за шкалою Глісона оцінена в 6 і менше балів, а рівень ПСА в крові становить менше 10 нг/мл [6, 7]. Проте нерідко вибір оптимального методу лікування за індивідуального підходу до хворого перетворюється на значну клінічну проблему. Таку ситуацію спричиняють невисока діагностична цінність ультразвукового дослідження (УЗД) в діагностиці РПЗ та значна частка хибнонегативних результатів пункційної біопсії передміхурової залози (ПЗ), яка сягає 45% [8, 9].

В останні роки з'явилися повідомлення про те, що мпМРТ здатна надавати цінну інформацію для діагностики РПЗ, що уможливило більш точну диференціацію хворих для активного спостереження та уникнення непотрібних пункційних біопсій ПЗ [10 – 12].

Мета дослідження: оцінити діагностичну ефективність застосування мпМРТ для виявлення клінічно значущого РПЗ.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на базі клініки кафедри урології та кафедри радіології і радіаційної медицини Університету та на базі Медичного центру «Євроклінік» протягом 2018 р. з дозволу етичної комісії. У дослідження включено 26 пацієнтів віком від 56 до 70 років із підозрою на наявність РПЗ за даними клінічних обстежень. Середній вік хворих становив $(67,6 \pm 4,5)$ року. Усім пацієнтам проводили комплексне клінічне обстеження, яке, крім загальноприйнятих методів, передбачало виконання мпМРТ. Пацієнта включали в дослідження, якщо в нього виявляли хоча б один із таких чинників: рівень загального ПСА в крові понад 4 нг/мл, ознаки РПЗ за даними пальцевого ректального дослідження та за даними УЗД. Жодному пацієнту до виконання мпМРТ пункційної біопсії, крос-секційних променевих досліджень ПЗ та лікування з приводу РПЗ не проводили.

МРТ проводили за допомогою сканера 1,5T (Signa HDxt, General Electric, США) з використанням восьмиканальної котушки за стандартизованим протоколом сканування, який, окрім стандартних T1-зважених (осьових) та T2-зважених (осьових, сагітальних, корональних) послідовностей зображень передбачав осьові дифузійно-зважені зображення (ДЗЗ) та осьові 3D жиронасичувальні T1-зважені градієнтні ехо. Параметри виконання осьових ДЗЗ: TR (час повтору) = 6000 мс, TE (час ехо) = 78 мс, поле зору =

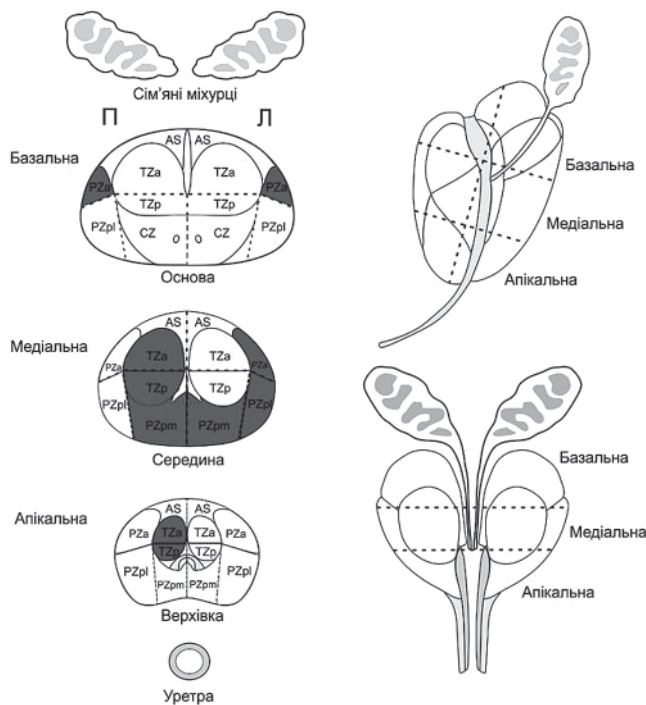
40 см × 40 см; матриця = 200 × 192; товщина зрізу = 3,0 мм, з б-показником = 1000 мм²/с. ДЗЗ виконували до введення контрастних речовин за допомогою одномоментної ехо-планарної послідовності зображень з технікою паралельної візуалізації та насичення жиру. Карти вимірюваного коефіцієнта дифузії (ВКД), які автоматично генерувались на робочій станції на основі ДЗЗ, використовували як міру дифузії. Параметри виконання осьових 3D жиронасичувальних T1-зважених градієнтних ехо: TR = 4,5 мс, TE = 2,2 мс, кут повороту = 15°, поле зору = 38 × 38 см, матриця = 320 × 192; під час і після введення гадообутролу в дозі 0,1 ммоль/кг маси тіла у вигляді болюсної ін'єкції. Накопичення контрасту в ділянках ПЗ оцінювали в ранню фазу (через 7 – 10 с після його введення).

Послідовності T2-зважених зображень, ДЗЗ та послідовності динамічного контрастного посилення (ДКП) оцінювали згідно з Рекомендаціями Американського коледжу радіології (Prostate Imaging – Reporting and Data System – PI–RADS), версія 2, 2015 р. видання, визначаючи відповідну кількість балів для кожної абнормальної ділянки ПЗ (найбільшу таку ділянку вважали основною, згідно із згаданими рекомендаціями в результатах дослідження враховані від 1 до 3 найбільших зон ураження). Оцінювали окремо кожну зону ПЗ – центральну, перехідну та периферичну. Оцінку, отриману згідно з системою PI–RADS, інтерпретували в такий спосіб: 1 бал – дуже низька вірогідність клінічно значущого РПЗ; 2 бали – низька вірогідність клінічно значущого РПЗ; 3 бали – проміжний результат; 4 бали – висока вірогідність клінічно значущого РПЗ; 5 балів – дуже висока вірогідність клінічно значущого РПЗ. Для позначення ділянки ураження використовували розроблені секторні карти ПЗ, на яких кожна із третин залози – базальна, медіальна та апікальна – розділена на 12 секторів (рис. 1).

Отримані дані оцінки за системою PI–RADS порівнювали з результатами клінічних досліджень (рівень загального ПСА в крові), пункційної біопсії ПЗ та післяопераційними патоморфологічними висновками. Для статистичного опрацювання отриманих даних використовували програму Microsoft Excel 2016.

Результати

Усім хворим, ураження ПЗ яких було оцінено в 5 та 4 бали за системою PI–RADS (див. таблицю), упродовж одного тижня після мпМРТ виконали систематичну зображення-кервану пункційну біопсію ПЗ. За даними гістологічного дослідження у 100% хворих із оцінкою ураження ПЗ 5 балів виявлено клінічно значущий РПЗ (7 і більше балів за шкалою Глісона). Із 6 хворих з оцінкою новоутворення 4 бали за системою PI–RADS клінічно значущий РПЗ діагностовано у 5 (83,33%), а у 1 (16,67%) хворого виявлено клінічно незначущий варіант пухлини (6 балів за шкалою Глісона). Із 8 хворих, у яких ураження ПЗ було оцінено за системою PI–RADS в 3 бали, пункційну біопсію виконали 6 (75,0%) хворим, оскільки у них рівень загального ПСА в крові перевищував 4 нг/мл, щодо решти пацієнтів прово-



CZ - центральна зона (central zone)
TZ - перехідна зона (transition zone)
PZ - периферична зона (peripheral zone)
AS - передня строма (anterior stroma)

a - anterior
p - posterior
pl - posterior lateral
pm - posterior medial

Класифікація PI-RADS:

- ① – дуже вірогідно доброякісні зміни
- ② – вірогідно доброякісні зміни
- ③ – проміжний варіант
- ④ – вірогідно недоброякісні зміни
- ⑤ – дуже вірогідно недоброякісні зміни

Рис. 1.
Секторна карта ПЗ. Пацієнт Т., 65 р.
Рівень загального ПСА в крові – 23 нг/мл, ураження ПЗ оцінено в 5 балів за системою PI-RADS.

дили динамічне спостереження. За даними гістологічного дослідження клінічно значущий РПЗ діагностовано у 4 (66,67%) хворих, у 1 (16,67%) хворого – клінічно незначу-

щий варіант новоутворення та у 1 (16,67%) – доброякісну гіперплазію ПЗ. Хворим, у яких за системою PI-RADS ураження ПЗ оцінено в 1 та 2 бали, пункційну біопсію не виконували, щодо них проводили динамічне спостереження впродовж 3 міс. Лише у 1 із цих хворих за весь період спостереження рівень загального ПСА в крові становив 5,2 нг/мл, у зв'язку з чим йому була виконана пункційна біопсія ПЗ та діагностовано доброякісну гіперплазію.

Ретроспективний аналіз показав, що у 100% спостережень гістологічно верифікованого клінічно значущого РПЗ (7 балів і вище за шкалою Глісона) на Т2-зважених зображеннях ділянка новоутворення мала суттєво знижену інтенсивність сигналу. Коли пухлина локалізувалась у периферичній зоні, у 89% спостережень її характер був фокальний (чіткі контури, клиновидна форма), а коли ділянка ураження знаходилась у перехідній чи центральній зоні, у 75% спостережень вона мала нечіткі краї та неправильну форму. Водночас на ДЗЗ зона ураження пухлинним процесом мала варіабельне обмеження дифузії (ділянки меншої інтенсивності чергувалися з ділянками більшої інтенсивності), що відобразилось у зниженні ВКД у порівнянні із неуразженими тканинами на ВКД-картах (гіпоінтенсивні ділянки) у всіх хворих із клінічно значущим РПЗ (рис. 2).

Слід зазначити, що лише у 19% пацієнтів з пухлиною, оціненою в 7 і більше балів за шкалою Глісона, на ДКП зображеннях спостерігали накопичення контрастної речовини в підозрілій ділянці в ранню контрастну фазу, що було додатковою інформацією про злякисний характер новоутворення.

Таким чином, із 16 хворих з гістологічно верифікованим клінічно значущим РПЗ (7 і більше балів за шкалою Глісона) за допомогою мпМРТ захворювання діагностовано у 14 (85,7%) хворих.

Обговорення

У літературі є повідомлення щодо ефективності мпМРТ для діагностики клінічно значущого РПЗ. Так, X. Meng і співавтори, проаналізувавши зв'язок між результатами мпМРТ, виконаною перед біопсією ПЗ, та частотою виявлення РПЗ, отримали дані, які доводять, що виконання мпМРТ у комбінації з пункційною біопсією дає змогу виявити на 26% більше хворих з клінічно значущим РПЗ (7 і більше балів за шкалою Глісона) у порівнянні із застосуванням лише систематичної біопсії: 158 та 117 па-

Клінічна характеристика хворих, розподілених згідно з оцінкою за системою PI-RADS

Оцінка за системою PI-RADS, бали	Кількість хворих		Клінічна характеристика хворих ($\bar{x} \pm \sigma$)		
	абс	%	Середній вік, роки	Середній об'єм ПЗ, см ³	Середній рівень ПСА в крові, нг/мл
1	2	7,69	56,6 ± 9,4	34,5 ± 10,6	2,7 ± 3,4
2	5	19,23	60,4 ± 6,3	38,6 ± 15,7	3,1 ± 4,5
3	8	30,77	64,2 ± 7,2	43,4 ± 19,8	5,8 ± 4,8
4	6	23,08	65,6 ± 6,7	45,8 ± 22,4	10,5 ± 5,1
5	5	19,23	66,1 ± 8,7	54,5 ± 34,6	14,5 ± 11,6

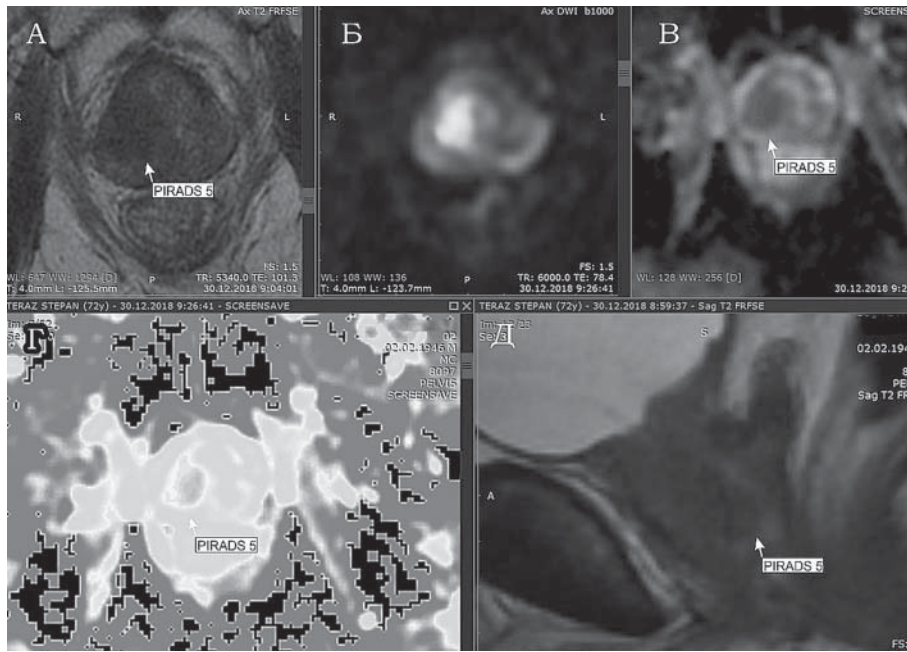


Рис. 2.
 Мультипараметрична МРТ ПЗ пацієнта Т., 65 р., ділянки ураження позначені стрілками: А – аксіальне Т2-зважене зображення; Б – аксіальне ДЗЗ; В – карта ВКД; Г – карта експоненційного ВКД; Д – сагітальне Т2-зважене зображення. Перехідна зона: розмір децю збільшений, негомогенна в Т2-режимі; справа в медіальній третині залози з переходом на базальну та апікальну третини ділянка розмірами 1,7 × 1,9 × 2,3 см, без чітких контурів, зниженої інтенсивності в режимі Т-2, без ознак суттєвого обмеження дифузії в режимі ДЗЗ, із значним зниженням ВКД (PI-RADS 5). Периферична зона: товщина децю знижена, негомогенна в Т2-режимі, з ділянками ізо- та гіпоінтенсивності; зліва в медіальній третині залози з переходом на базальну і апікальну третини та на правий задньо-медіальний сегмент ділянка розмірами 1,4 × 2,1 × 2,9 см, фокального характеру, із зниженим сигналом у Т2-режимі, обмеженням дифузії в режимі ДЗЗ та помірним зниженням ВКД (PI-RADS 5).

пацієнтів відповідно ($p < 0,001$) [10]. Застосувавши мпМРТ до систематичної біопсії, ми виявили клінічно значущий РПЗ у 85,7% пацієнтів. За результатами дослідження М. А. Vjurlin і співавторів застосування мпМРТ та системи оцінки PI-RADS давало змогу виявити клінічно значущий РПЗ у 71% хворих, що порівнянно з отриманими нами даними. Водночас комбінація результатів мпМРТ та показника об'єму ПЗ підвищувала передбачуваний негативний показник до 98% у пацієнтів із низьким ризиком РПЗ [11]. У 2017 р. N. L. Hansen і співавтори провели ґрунтовне дослідження та продемонстрували, що лише систематична біопсія ПЗ забезпечує виявлення РПЗ, оціненого в 7 – 10 балів за шкалою Глісона, у 91% хворих. У хворих з ураженням ПЗ, оціненим у 5 балів за шкалою PI-RADS згідно з даними мпМРТ, за допомогою систематичної біопсії не вдавалося виявити клінічно значущий РПЗ у 11% хворих, тоді як зображення-керована біопсія на основі результатів мпМРТ не давала змоги виявити лише 9% таких хворих [12].

У нашому дослідженні у 100% хворих з оцінкою ураження ПЗ 5 балів за шкалою PI-RADS було виявлено клінічно значущий РПЗ (7 і більше балів за шкалою Глісона), що в цілому відповідає даним літератури.

Висновки

1. Отримані результати свідчать про високу інформативність мпМРТ у діагностиці РПЗ. Застосування системи PI-RADS версії 2 уможливило у 85,7% хворих виявити клінічно значущий варіант РПЗ (7 і більше балів за шкалою Глісона) та уникнути непотрібних пункційних біопсій за відсутності його променеви́х ознак.

2. Використання контрастного посилення надавало додаткову діагностичну інформацію лише в обмеженій кількості спостережень.

Підтвердження

Фінансування. Це дослідження є фрагментом НДР кафедри урології ЛНМУ ім. Данила Галицького (ІН.40.02.0001.18). Фінансування за рахунок бюджету.

Інформація про внесок кожного учасника

Ю.О. Мицик – концепція і дизайн дослідження; Ю.С. Кобільник – збір та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Ю. Б. Борис – концепція і дизайн дослідження; І. Ю. Дутка – збір та обробка матеріалів; І. М. Комнацька – збір та обробка матеріалів; В.Я. Дмитрів – опрацювання наукових джерел; О. О. Строй – підготовка рукопису; В. В. Дмитрієнко – збір та обробка матеріалів; Р. Р. Загоруйко – розробка секторної карти та підготовка зображень. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису.

Конфлікт інтересів

Автори, які взяли участь в цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Згода на публікацію

Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Maiyoh GK, Tui VC. Rising Cancer Incidence and Role of the Evolving Diet in Kenya. *Nutr Cancer*. 2019 Jan 13;1–16. doi: 10.1080/01635581.2018.1542010
2. Wilt TJ, Andriole GL, Brawer MK. Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1302–3. doi: 10.1056/NEJMc1710384
3. Mitin T, Nguyen PL. Postoperative Radiation Therapy in Localized Prostate Cancer: When, How Much, and How Fast? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Feb 1;103(2):289–92. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.003
4. Sureda A, Fumadó L, Ferrer M, Garin O, Bonet X, Castells M, et al. Health-related quality of life in men with prostate cancer undergoing active surveillance versus radical prostatectomy, external-beam radiotherapy, prostate brachytherapy and reference population: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Jan 14;17(1):11. doi: 10.1186/s12955-019-1082-4

5. Shah TT, Peters M, Eldred–Evans D, Miah S, Yap T, Faure–Walker NA, et al. Early–Medium–Term Outcomes of Primary Focal Cryotherapy to Treat Nonmetastatic Clinically Significant Prostate Cancer from a Prospective Multicentre Registry. *Eur Urol*. 2019 Jan 8; doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.030
6. Pooli A, Salmasi A, Faiena I, Lenis AT, Johnson DC, Lebacle C, et al. Variation in surgical treatment patterns for patients with prostate cancer in the United States: Do patients in academic hospitals fare better? *Urol Oncol*. 2019 Jan;37(1):63–70. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.10.018.
7. Kim SH, Park EY, Joo J, Joung JY, Seo HK, Chung J, et al. Effect of Neoadjuvant Hormone Therapy on Resection Margin and Survival Prognoses in Locally Advanced Prostate Cancer after Prostatectomy Using Propensity–Score Matching. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4307207. doi: 10.1155/2018/4307207.
8. Press B, Rosenkrantz AB, Huang R, Taneja SS. The ultrasound characteristics of regions identified as suspicious by magnetic resonance imaging (MRI) predict the likelihood of clinically significant cancer on MRI–ultrasound fusion–targeted biopsy. *BJU Int*. 2018 Nov 11. doi: 10.1111/bju.14615.
9. Shoji S. Magnetic resonance imaging–transrectal ultrasound fusion image–guided prostate biopsy: Current status of the cancer detection and the prospects of tailor–made medicine of the prostate cancer. *Investig Clin Urol*. 2019 Jan;60(1):4–13. doi: 10.4111/icu.2019.60.1.4.
10. Meng X, Rosenkrantz AB, Mendhiratta N, Fenstermaker M, Huang R, Wysock JS, et al. Relationship Between Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI), Biopsy Indication, and MRI–ultrasound Fusion–targeted Prostate Biopsy Outcomes. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):512–7. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.005
11. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol*. 2014 Sep;192(3):648–58. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.117.
12. Hansen NL, Kesch C, Barrett T, Koo B, Radtke JP, Bonekamp D, et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image–fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int*. 2017;120(5):631–8. doi: 10.1111/bju.13711