

Диагностические возможности эндоректальной магнитно-резонансной томографии в стадировании рака предстательной железы

Ю.Г. Аляев, С.К. Терновой, В.Е. Сеницын,

Н.А. Григорьев, Е.А. Безруков, С.П. Морозов, П.А. Шестиперов

Кафедра урологии, кафедра лучевой диагностики и терапии ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Введение

Оценка местной распространенности онкологического процесса является первостепенной задачей при обследовании больных раком предстательной железы (РПЖ). Важность вопроса объясняется тем, что клиническая стадия заболевания играет главенствующую роль в выборе метода лечения. Завышение клинической стадии (Т3 вместо Т2) нередко исключает возможность проведения радикального лечения, тогда как ее занижение приводит к рецидиву заболевания. По данным G. O'Dowd и соавт. [1], только в 52,4% наблюдений клинически локализованного РПЖ стадии Т1–2 были подтверждены морфологически после радикальной простатэктомии, у остальных же пациентов выявлялась экстракапсулярная экстензия. Увеличение числа пациентов с клинически локализованным РПЖ, отдающих предпочтение нехирургическим малоинвазивным методам лечения (HIFU, брахитерапия), требует более точного стадирования на клиническом этапе диагностики в целях снижения риска рецидива заболевания. Кроме того, достаточно молодой возраст, сохранная эректильная функция многих пациентов диктуют целесообразность выполнения нервосберегающей радикальной простатэктомии. В этом случае также необходимо иметь четкое представление о распространенности процесса за пределы капсулы.

Согласно A. Partin и соавт. [2], риск местного распространения процесса может быть определен на основании комплекса клинических данных: пальцевого ректального исследования, уровня простатического специфического антигена (ПСА), результатов морфологического исследования биоптатов простаты. Однако впоследствии была показана невысокая точность номограмм Partin у пациентов с уровнем ПСА 10–20 нг/мл и показателем по шкале Глисона 5–7 [3]. Это объясняется тем, что показатель Глисона 6–7 встречается у 80% больных, а повышение уровня ПСА до средних величин (10–20 нг/мл) возможно с незначительными вероятностными различиями как при локализованном, так и местно-распространенном раке. Кроме того, в исследовании C. Song и соавт. [4] была показана более значимая прогностичность номограмм Partin при диагностике наличия первич-

ной опухоли как таковой и поражения регионарных лимфатических узлов, чем в отношении экстракапсулярной экстензии и инвазии семенных пузырьков.

Существенным недостатком номограмм является невозможность оценить выраженность местного распространения процесса, тогда как, согласно исследованиям последних лет, инвазия семенных пузырьков и невыраженная экстракапсулярная экстензия не являются абсолютными противопоказаниями к проведению радикальной простатэктомии при условии последующей адъювантной гормонотерапии, а послеоперационная выживаемость пациентов с местно-распространенным процессом в данном случае существенно не отличается от таковой при локализованном раке [5, 6].

Очевидно, что оценить выраженность экстракапсулярной экстензии возможно только путем применения различных методов визуализации. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) является в настоящее время обязательным методом диагностического обследования больных с подозрением на РПЖ, однако попытки использовать данный метод в стадировании заболевания успехом не увенчались. Согласно данным M. Rifkin и соавт. [7], чувствительность ТРУЗИ при диагностике экстракапсулярной экстензии составляет лишь 66%, специфичность — 46%. ТРУЗИ в сочетании с цветовым доплеровским картированием позволяет локализовать очаги неопластического поражения в периферической зоне предстательной железы, но не дает возможности визуализировать капсулу предстательной железы и оценить зоны регионарной лимфаденопатии, являясь при этом операторзависимой методикой. Компьютерная томография позволяет выявить РПЖ только при наличии экстракапсулярной опухоли больших размеров, зачастую уже инвазирующей органы малого таза.

Значительно более эффективным методом визуализации предстательной железы является магнитно-резонансная томография (МРТ) в различных модификациях. Основными преимуществами МРТ по сравнению с другими методами лучевой диагностики являются высокая мягкотканная контрастность, возможность изучения анатомии и физиоло-

гии, широкий спектр протоколов обследования, возможность получения томограмм в любых плоскостях, отсутствие ионизирующего излучения. Обнадеживающими являются и результаты исследований в отношении возможности применения данного метода для стадирования РПЖ.

Преимущества использования эндоректальной катушки в МРТ

В диагностике РПЖ в настоящее время применяется несколько модификаций МРТ: с использованием стандартной или эндоректальной катушки, динамическая простатовезикулография с контрастированием.

Современным стандартом обследования органов малого таза методом МРТ является применение эндоректального датчика, позволяющего получить изображения с максимально возможным пространственным разрешением, составляющим около 0,5—1 мм. Кроме того, эндоректальный датчик может раздуваться воздухом, что обеспечивает четкую визуализацию капсулы предстательной железы, ректопростатических углов и ректопростатической фасции Денонвиллье (рис. 1). Применение эндоректального датчика при МРТ не ограничивает возможности визуализации регионарных лимфатических узлов (вплоть до уровня бифуркации брюшной аорты).

Использование контрастных препаратов (на основе редкоземельного металла гадолиния) существенно расширило возможности МРТ и позволило повысить точность диагностики опухолевых заболеваний. Побочные реакции при введении хелатов гадолиния возникают крайне редко (менее 1% случаев) и обычно имеют легкую степень выраженности (тошнота, головная боль, жжение в месте инъекции, парестезии, головокружение, сыпь). Нефротоксичность для препаратов гадолиния не характерна, а частота побочных эффектов при почечной недостаточности не увеличивается.

Наш опыт, включающий около 180 эндоректальных магнитно-резонансных обследований за период с сентября 2005 г. по июнь 2006 г., позволяет утверждать, что методика в подавляющем большинстве случаев хорошо переносится пациентами. Осложнения встречаются крайне редко и ограничены небольшими выделениями крови при наличии у пациента дефектов слизистой оболочки прямой кишки (например, на фоне постлучевого проктита).

Как показало исследование Р. Torricelli и соавт. [8], использо-

вание томографов с более высокой напряженностью магнитного поля (3 Тл) не является альтернативой применению эндоректального датчика. На сегодняшний день предпочтение в МРТ предстательной железы отдается эндоректальному обследованию при напряженности поля 1,5 Тл.

Эффективность эндоректальной МРТ в диагностике местно-распространенного РПЖ

Согласно данным литературы, специфичность МРТ с использованием эндоректального датчика варьирует от исследования к исследованию и составляет 80—95% при диагностике экстракапсулярной экстензии и 81—93% при инвазии семенных пузырьков [9]. Аналогичная картина наблюдается и в отношении прогностичности положительного результата [10].

Более противоречивы данные о чувствительности метода в отношении экстракапсулярной экстензии: в исследованиях этот показатель варьирует от 43 до 87%. Это объясняется, в первую очередь, невозможностью визуализации микроскопического прорастания капсулы простаты. Так, чувствительность выявления экстензии глубиной менее 1 мм при эндоректальной МРТ составляет всего 14%, тогда как при прорастании опухоли за пределы железы более чем на 1 мм она возрастает до 71% [11]. Кроме того, чувствительность метода выше в группе повышенного риска (ПСА >10 нг/мл, показатель Глисона 7 баллов и более) [12], что определяет целесообразность предварительной оценки индивидуального риска местного распространения РПЖ и более тщательного отбора пациентов для исследования. В группе низкого риска (ПСА <10 нг/мл, показатель Глисона менее 5 баллов) частота выявления распространения опухоли за пределы железы невысока, макроскопическая экстензия наблюдается достаточ-

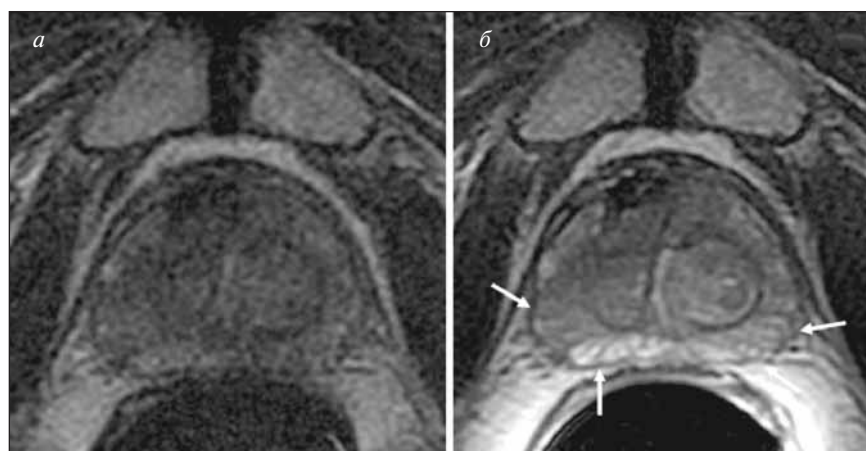


Рис. 1. Прицельные магнитно-резонансные томограммы предстательной железы с выключенным (а) и включенным (б) эндоректальным датчиком. Во втором случае дифференцируются центральная и периферическая зоны, визуализируется капсула железы (стрелки)

но редко, что значительно повышает частоту ложно-отрицательных результатов. Чувствительность выявления инвазии семенных пузырьков, по данным E. Sala и соавт. [13], составляет 70—76%.

В Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова наблюдались 72 пациента с верифицированным РПЖ, которым была выполнена эндоректальная МРТ. Из них при патоморфологическом исследовании после радикальной простатэктомии в 23 (31,9%) случаях выявлена стадия pT3, в том числе в 20 (27,8%) — экстракапсулярная экстензия, в 7 (9,7%) — инвазия семенных пузырьков. В 7 случаях выявлена микроскопическая, а в 13 — макроскопическая экстракапсулярная экстензия. Чувствительность магнитно-резонансного исследования при диагностике микроскопической экстракапсулярной экстензии составила 36%, макроскопической — 87%, инвазии семенных пузырьков — 69%. Специфичность составила 88, 96 и 97% соответственно.

Необходимо отметить, что существенной проблемой выявления очагов рака и наличия экстракапсулярного распространения является высокая вариабельность интерпретации томограмм разными специалистами. По данным M. Mullerad и соавт. [14], МРТ позволяет получить достоверные результаты только при анализе томограмм квалифицированными специалистами по урогенитальной лучевой диагностике. Согласно нашим собственным данным, дополнение стандартной МРТ динамическим контрастным усилением позволяет в большей степени стандартизировать исследование и повысить точность выявления экстракапсулярной инвазии.

Таким образом, МРТ с использованием эндоректальной катушки характеризуется минимальным количеством ложноположительных результатов, что не позволяет ошибочно исключать пациентов из группы радикального лечения. Ложноотрицательный результат свидетельствует о минимальном, микроскопическом распространении опухоли за пределы железы, что не снижает послеоперационной выживаемости пациентов при адекватном адъювантном лечении.

Противопоказания и ограничения в использовании эндоректальной МРТ

Основные противопоказания к МРТ связаны с воздействием магнитного поля и радиочастотного (неионизирующего) излучения [15]. К абсолютным противопоказаниям относятся наличие у пациента искусственного водителя ритма, внутричерепных ферромагнитных гемостатических клипс, периферических ферромагнитных инородных тел и выраженной клаустрофобии. У этих пациентов обследование методом МРТ запрещено. Большинство медицинских устройств является условно совместимым с МРТ, т.е. обследование пациентов с установленными

ми стентами, внутрисосудистыми катушками, фильтрами, протезами сердечных клапанов может проводиться при наличии клинических показаний по согласованию со специалистом по лучевой диагностике.

Биопсия предстательной железы не является прямым противопоказанием к проведению эндоректальной МРТ, однако накладывает определенные ограничения. Постбиопсийные изменения характеризуются неровностью капсулы железы, кровоизлияниями, изменением магнитно-резонансного сигнала паренхимы. Полноценное исследование становится возможным лишь после исчезновения постбиопсийных участков кровоизлияния в железе, что в среднем занимает 3—4 нед. Изменения могут сохраняться у 18,5% пациентов до 8 нед и у 7% — в течение большего периода, что следует учитывать при проведении исследования [16].

Гормональная абляция при РПЖ приводит к снижению интенсивности магнитно-резонансного сигнала, уменьшению размеров железы, что несколько затрудняет диагностику. Однако достоверного снижения точности магнитно-резонансного стадирования на фоне гормональной абляции в целом ряде исследований выявлено не было [17]. Применение магнитно-резонансной спектроскопии в дополнение к стандартной МРТ позволяет выявлять РПЖ на фоне максимальной андрогенной блокады (МАОБ) без потери диагностической точности [18].

В Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова динамическая магнитно-резонансная простатовезикулография выполнена 23 пациентам после 3 и более месяцев проведения МАОБ. Несмотря на достоверные различия в объеме предстательной железы (50,3 и 39,8 см³; $p < 0,05$), статистически значимого снижения чувствительности и специфичности выявлено не было (рис. 2).

Критерии диагностики местно-распространенного РПЖ

Эндоректальная МРТ позволяет непосредственно визуализировать капсулу железы, нейроваскулярные пучки, семенные пузырьки, верхушку железы, перипростатическое венозное сплетение и определить локальную распространенность опухоли простаты. Наш собственный опыт и данные литературы дают основание утверждать, что МРТ позволяет выявить вовлечение мембранозной уретры, базальных отделов семенных пузырьков или шейки мочевого пузыря даже в отсутствие выраженного экстракапсулярного распространения. Трудности в выявлении экстракапсулярного распространения возникают у пациентов, имеющих старческие амилоидные депозиты в семенных пузырьках (около 30% мужчин старше 75 лет), кровоизлияния, крупную аденому с внутривезикулярным ростом.



Рис. 2. На томограмме (а) в аксиальной плоскости на фоне изменений, связанных с проведенной гормональной терапией, определяется фокальное экстракапсулярное распространение опухоли. Макро- (б) и микропрепараты (в) резецированной железы демонстрируют локализацию опухоли в периферической зоне (белые стрелки) и широкий контакт опухоли с капсулой железы (черные стрелки)

Критериями диагностики экстракапсулярной экстензии (рис. 3 и 4) при МРТ являются:

- наличие собственно экстракапсулярной опухоли;
- неровность контура края железы (деформация, ангулярность);
- асимметрия нейроваскулярных пучков;
- облитерация ректопростатических углов;
- широкий контакт опухоли с капсулой.

К признакам инвазии семенных пузырьков можно отнести следующие:

- выявление образования, происходящего из предстательной железы, характеризующегося низкой интенсивностью сигнала и окружающего или инвазирующего семенной пузырек;
- экстензия опухоли по ходу семявыносящего протока, невозможность его визуализации в сочетании со снижением интенсивности магнитно-резонансного сигнала от семенных пузырьков или нарушением целостности стенки семенного пузырька на Т2-взвешенных изображениях.

Сравнительная характеристика наиболее используемых критериев приводится в исследовании Е. Outwater и соавт. [19] (см. таблицу).

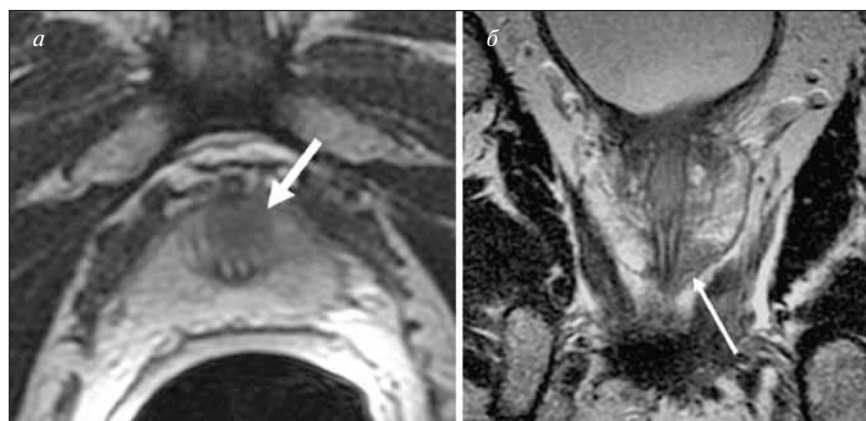


Рис. 3. На аксиальной томограмме (а) на уровне верхушки предстательной железы определяется очаг неопластического поражения, расположенный кпереди от интрапростатического отдела уретры. На томограмме во фронтальной плоскости (б) определяется фокальное экстракапсулярное распространение опухоли (тонкая стрелка) с вовлечением мембранозного отдела уретры

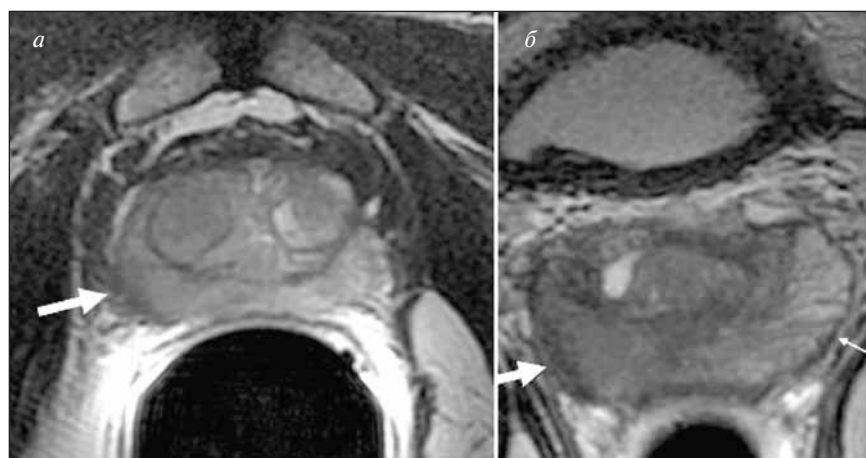


Рис. 4. На томограмме в аксиальной плоскости (а) определяется экстракапсулярное распространение (стрелка) РПЖ (зона сниженной интенсивности сигнала на 7—10 часах условного циферблата). Во фронтальной плоскости (б) тонкая стрелка указывает на интактную капсулу, толстая стрелка — на экстракапсулярное распространение опухоли

Характеристика (в %) наиболее используемых критериев МРТ-диагностики РПЖ

Данные МРТ	Точность	Чувствительность	Специфичность
Асимметрия нейроваскулярных пучков	70	38	95
Облитерация ректопростатического угла	71	50	88
Выбухание капсулы	72	46	79
Общее впечатление	71	68	72
Экстракапсулярная опухоль	73	15	90

Следует отметить, что среди более чем 20 существующих критериев наиболее специфичным является асимметрия нейроваскулярных пучков, а наиболее чувствительным — общее впечатление (см. таблицу).

Показания к МРТ предстательной железы

Высокая специфичность метода диктует необходимость использования МРТ у пациентов среднего и высокого риска для дифференциации стадий локальной распространенности Т2 и Т3 и, соответственно, определения показаний к хирургическому или лучевому лечению. Результаты анализа принятия решений убедительно доказывают необходимость назначения МРТ пациентам с уровнем ПСА >10 нг/мл, степенью дифференцировки опухоли по Глиссону более 6 баллов или стадией Т3 по данным пальцевого ректального исследования [20]. МРТ может проводиться как до трансректальной биопсии у пациентов с известным уровнем ПСА, так и после нее (после исчезновения участков постбиопсийных кровоизлияний в предстательной железе, обычно спустя 3—4 нед). Исследование должно проводиться на высокопольном томографе с эндоректальным датчиком как минимум в двух перпендикулярных

плоскостях с использованием динамического контрастирования.

Пациентам с отрицательными результатами повторных биопсий (более двух) в анамнезе, уровнем ПСА в пределах «серой шкалы» (от 4 до 10 нг/мл), отсутствием патологии при ТРУЗИ и пальцевом ректальном исследовании показано проведение магнитно-резонансного планирования биопсии (рис. 5), в ходе кото-

рого определяются участки, подозрительные на наличие неопластического процесса. В дальнейшем с учетом этих данных составляют индивидуальный протокол биопсии, позволяющий исключить из исследования участки наименьшего риска, сокращая тем самым объемы, а следовательно, и травматичность процедуры, повышая вместе с тем ее диагностическую эффективность.

Заключение

Благодаря постоянному совершенствованию как технических возможностей, так и диагностических методик эндоректальная МРТ на сегодняшний день является высокоэффективным методом диагностики злокачественных новообразований предстательной железы, что доказано многочисленными исследованиями. Следует отметить, однако, что высокая точность стадирования РПЖ с помощью МРТ может быть достигнута только при использовании в клинической работе мультидисциплинарного подхода, основанного на постоянном взаимодействии урологов, специалистов по лучевой диагностике и патологоанатомов. Сложность трактовки результатов исследования диктует необходимость наличия высококвалифицированных

специалистов в области лучевой диагностики, в связи с чем такое обследование должно проводиться в специальных диагностических центрах.

По мере развития лучевой диагностики, внедрения в клиническую практику магнитно-резонансной спектроскопии, туморотропных и лимфотропных контрастных препаратов (суперпарамагнитные наночастицы Combindex, Sinerem) МРТ может стать наиболее информативным комплексным методом диагностики РПЖ, обязательным для выполнения у пациентов групп среднего и высокого риска перед биопсией или началом лечения.

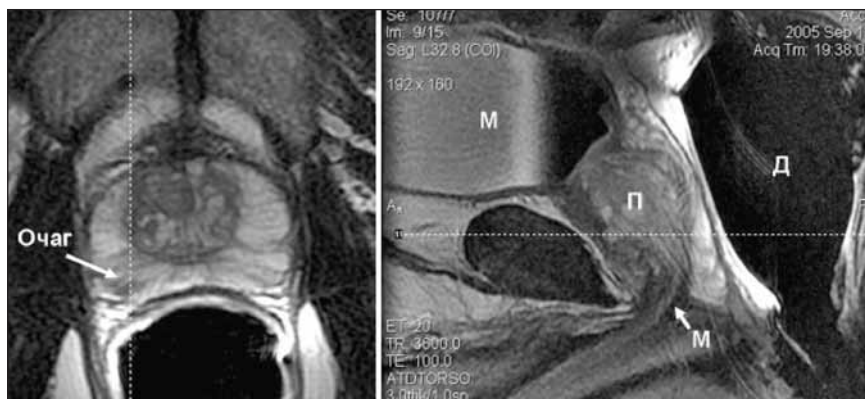


Рис. 5. Прицельные томограммы предстательной железы с разметкой для планирования трансректальной биопсии. Пунктирные линии указывают локализацию очага с признаками неопластического процесса в периферической зоне средних отделов железы на 7 часах условного циферблата. На томограмме в сагиттальной плоскости обозначены: М — мочевой пузырь, П — простата, Д — эндоректальный датчик, стрелка — мембранный отдел уретры

Литература

1. O'Dowd G.J., Veltri R.W., Orozco R. et al. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J Urol* 1997;158(3 Pt 1):687—98.
2. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110—4.
3. D'Amico A.V., Whittington R., Schnall M. et al. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer* 1995;75:2368—72.
4. Song C., Kang T., Ro J.Y. et al. Nomograms for the prediction of pathological stage of clinically localized prostate cancer in Korean men. *J Korean Med Sci* 2005;20(2):262—6.
5. Carver B.S., Bianco F.J. Jr., Scardino P.T., Eastham J.A. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006;176(2):564—8.
6. Leewansangtong S., Soontrapa S., Nualyong C. et al. Is radical prostatectomy in Thai men a high morbidity surgery for localized or locally advanced prostate cancer? *J Med Assoc Thai* 2005;88(12):1833—7.
7. Rifkin M.D., Zerhouni E.A., Gatsonis C.A. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer: results of multiinstitutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990;323(4):621—6.
8. Torricelli P., Cinquantini F., Ligabue G. et al. Comparative evaluation between external phased array coil at 3 T and endorectal coil at 1.5 T: preliminary results. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(3):355—61.
9. Sala E., Akin O., Moskowitz C.S. et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929—37.
10. Brassell S.A., Krueger W.R., Choi J.H., Taylor J.A. 3rd. Correlation of endorectal coil magnetic resonance imaging of the prostate with pathologic stage. *World J Urol* 2004;22(4):289—92.
11. Jager G.J., Ruijter E.T., van de Kaa C.A. et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):845—52.
12. D'Amico A.V., Whittington R., Schnall M. et al. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer* 1995;75(9):2368—72.
13. Sala E., Eberhardt S.C., Akin O. et al. Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology* 2006;238(1):176—83.
14. Mullerad M., Hricak H., Wang L. et al. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology* 2004;232(1):140—6.
15. Institute for Magnetic Resonance Safety, Education, and Research. 2005. Available from: www.imrser.org; www.mrisafety.com
16. Siegel C. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *J Urol* 2005;174(2):569.
17. Chen M., Hricak H., Kalbhen C.L. et al. Hormonal ablation of prostatic cancer: effects on prostate morphology, tumor detection, and staging by endorectal coil MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(5):1157—63.
18. Mueller-Lisse U.G., Vigneron D.B., Hricak H. et al. Localized prostate cancer: effect of hormone deprivation therapy measured by using combined three-dimensional 1H MR spectroscopy and MR imaging: clinicopathologic case-controlled study. *Radiology* 2001;221(2):380—90.
19. Outwater E.K., Petersen R.O., Siegelman E.S. et al. Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology* 1994;193(2):333—9.
20. Jager G.J., Severens J.L., Thornbury J.R. et al. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? - A decision analytic approach. *Radiology* 2000;215(2):445—51.

Гормональная терапия больных раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

Проблема диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) является наиболее актуальной в современной онкоурологической практике. Это связано прежде всего с продолжающимся увеличением заболеваемости данной патологией. Ежегодно во всем мире регистрируется более 600 тыс. новых случаев РПЖ. На его долю в структуре онкологической заболеваемости приходится 10,2% (76,5% случаев РПЖ регистрируется в развитых странах). В структуре онкологической заболеваемости в США и некоторых странах Европы РПЖ выходит на 1-е место. В России заболеваемость РПЖ в 2005 г. составила 7,7 %, что соответствует 4-му месту в структуре онкологической заболеваемости

мужского населения. В 2005 г. в Российской Федерации зарегистрирован 16 861 случай РПЖ. Грубый показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 25,61, стандартизованный — 20,08. По величине прироста РПЖ продолжает занимать 1-е место (годовой прирост 63,9%). В 2005 г. локализованный РПЖ диагностирован у 37,9% больных, местно-распространенный — у 39,8%. Несмотря на улучшение методов диагностики и разработку программ, направленных на раннее выявление РПЖ, диагностика РПЖ на ранних стадиях остается неудовлетворительной. Так, метастатический РПЖ диагностирован у 20,2 % больных, стадия процесса не была установлена у 2,1% больных [1].