

Оценка степени местной распространенности рака предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии и клинических прогностических факторов

А.Т. Казымов, И.Г. Исаев, А.М. Али-заде, Ф.А. Гулиев, Т.Н. Мусаев, А.Р. Алиев

Национальный центр онкологии; Азербайджанская Республика, AZ1011, Баку, ул. Зардаби Гасанбека, 79

Контакты: Теймур Низамович Мусаев Dr.teymur@box.az

Оценка степени местной распространенности опухоли является основной задачей в диагностике рака предстательной железы (РПЖ). Ценность данного критерия заключается в том, что клиническая стадия играет ключевую роль в выборе тактики лечения. Завышение клинической стадии приводит к отказу специалистов от радикального лечения, а занижение — к рецидиву болезни. В нашем исследовании определены критерии диагностической эффективности магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 150 больных РПЖ, которым была выполнена радикальная простатэктомия. Полученные результаты: диагностическая чувствительность метода в определении выхода рака за пределы органа составила 76,8 %, диагностическая специфичность — 80,2 %, точность — 78,7 %. Положительное предсказательное значение выявления экстраорганного распространения опухоли было равно 76,8 %, отрицательное предсказательное значение — 80,2 %. Разработана прогностическая классификация риска наличия местно-распространенного РПЖ на основании выявленных независимых клинических и МРТ-признаков.

Ключевые слова: рак предстательной железы, магнитно-резонансная томография, радикальная простатэктомия, семенные пузырьки, трансректальное ультразвуковое исследование, эндоректальная катушка, прогностическая модель, положительное предсказательное значение, отрицательное предсказательное значение, клиническая стадия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-55-60

Estimation of the extent of local prostate cancer spread according to magnetic resonance imaging findings and clinical prognostic factors

A. T. Kazymov, A. G. Isaev, A. M. Ali-zade, F. A. Guliev, T. N. Musaev, A. R. Aliev

National Cancer Center; 79, Zardabi Gasanbek St., Baku, AZ1011, Azerbaijan Republic

To estimate the extent of local tumor spread is a main goal in the diagnosis of prostate cancer (PC). The value of this criterion is that its clinical stage plays a key role in choosing a treatment policy. Overestimation of the clinical stage of cancer leads to the fact that specialists refuse radical and its underestimation gives rise to its recurrence. Our trial defined criteria for the diagnostic efficiency of magnetic resonance imaging (MRI) in 150 PC patients who had undergone radical prostatectomy. The findings were as follows: the diagnostic sensitivity of the method in determining the spread of the cancer beyond the organ was 76.8 %; its diagnostic specificity and accuracy were 80.2 and 78.7 %, respectively. The positive predictive value in detecting the extra-organ spread of the tumor was equal to 76.8 %; the negative predictive value was 80.2 %. A prognostic classification of a risk for locally advanced PS has been developed using the independent clinical and MRI signs found.

Key words: prostate cancer, magnetic resonance imaging, radical prostatectomy, seminal vesicles, transrectal ultrasonography, endorectal coil, prognostic model, positive predictive value, negative predictive value, clinical stage

Введение

Проблема рака предстательной железы (РПЖ) приобрела на сегодняшний день особую актуальность вследствие неуклонного роста заболеваемости и смертности, а также в связи с трудностями своевременной диагностики. Первоначальное определение степени распространенности злокачественного процесса при РПЖ является основой определения тактики лечения больных. Выявление распространения опухоли за пределы органа — основное условие выбора между ради-

кальной простатэктомией (РПЭ) и нехирургическими методами лечения (дистанционная или сочетанная лучевая терапия и гормональное лечение), поскольку с увеличением степени экстракапсулярного распространения опухоли возрастает риск развития рецидивов после операции [1, 2]. Важно определение опухолевой инвазии семенных пузырьков — существенного фактора, значительно ухудшающего прогноз ввиду высокого риска развития местного рецидива или отдаленных метастазов [3, 4].

Наиболее часто применяемые диагностические методы, такие как определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови, трансректальное ультразвуковое исследование и клиническая оценка по данным пальцевого ректального исследования (ПРИ), дают большой процент ложноотрицательных результатов при разграничении локализованного и местнораспространенного РПЖ [5]. Недостаточная точность клинического стадирования привела к использованию других клинических факторов и их комбинаций [6]. Так, риск местного распространения опухолевого процесса может быть определен на основании номограмм с использованием комплекса клинических данных: ПРИ, уровня ПСА в крови, результатов морфологического исследования [7]. Однако указанные номограммы имеют невысокую точность у пациентов с уровнем ПСА 10–20 нг/мл и суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 5–7. Это объясняется тем, что индекс Глисона 5–7 встречается у 80 % больных РПЖ, а повышение уровня ПСА до средних величин (10–20 нг/мл) наблюдается как при локализованном, так и при местнораспространенном раке [8].

В некоторых исследованиях показано, что дополнительное использование результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) вместе с клиническими прогностическими факторами улучшает **диагностическую точность** при проведении оценки местной распространенности опухолевого процесса [9]. Кроме этого, использование данных МРТ несет важную дополнительную информацию при планировании лучевой терапии по радикальной программе. Использование эндоректальной МРТ — все более часто применяемый подход при проведении стадирования злокачественного процесса у пациентов с впервые выявленным РПЖ. Однако применение эндоректальных катушек приводит к смещению анатомических структур в зоне простатической ямки, вследствие чего при проведении планирования лучевой терапии становится невозможным совмещение МРТ- и КТ-изображений [10].

В то же время интерпретация МРТ-изображений основывается на анализе ряда скиалогических признаков, имеющих разную прогностическую значимость и зачастую несущих субъективный характер. Существуют различные прогностические классификации (наиболее распространенные стратификации D'Amico и NCCN), позволяющие разделять пациентов РПЖ на группы риска прогрессирования после радикального лечения, которое может быть обусловлено, в частности, наличием экстраорганного распространения опухоли.

В связи с вышеизложенным существует необходимость проведения исследований по сравнительному анализу прогностической значимости (информативности) различных определяемых при МРТ признаков, характеризующих экстраорганное распространение

РПЖ, а также валидации в проспективном исследовании различных вариантов стратификаций на группы онкологического риска пациентов с вновь выявленным РПЖ с целью дальнейшей оптимизации лечебной тактики.

Материалы и методы

В исследование вошли 150 больных с впервые установленным диагнозом локализованного РПЖ без отдаленных метастазов, которым перед РПЭ выполнялась МРТ области таза (табл. 1). Изучались диагностическая информативность МРТ в определении степени распространенности опухоли у больных с впервые выявленным РПЖ и прогностическая способность различных стратификаций на группы онкологического риска. В проведенной работе использовался метод ретроспективного сплошного исследования.

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	Значение
Число больных	150
Медиана возраста (разброс значений), лет	64 (49–74)
Распределение в зависимости от степени местного распространения опухоли по данным ПРИ, абс. (%):	
сТ1–2	123 (82,0)
сТ3–4	27 (18,0)
Медиана ПСА (разброс значений), нг/мл	10,6 (0,4–129,8)
Распределение в зависимости от уровня ПСА в крови, абс. (%):	
0–4,0 нг/мл	10 (6,7)
4,1–10,0 нг/мл	67 (44,7)
10,1–20,0 нг/мл	39 (26,0)
20,1–40,0 нг/мл	25 (16,7)
> 40 нг/мл	9 (5,9)
Распределение в зависимости от индекса Глисона, абс. (%):	
≤ 6	119 (79,3)
7	24 (16,0)
≥ 8	7 (4,7)

В табл. 2 представлены данные о распределении пациентов в зависимости от степени местного распространения опухоли по результатам послеоперационного гистологического исследования.

МРТ области таза проводили на аппарате MagnetomAvanto (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием внешнетазовой катушки. В целях избежания неспецифических изменений в железе после мультифокальной биопсии исследование выполняли не ранее чем через 4 нед после биопсии предстательной железы (ПЖ). Для оценки органа применяли бесконтрастную МРТ с использованием T1- и T2-взвешенных изображений (ВИ), а также динамическую МРТ с контрастированием.

Таблица 2. Распределение больных по степени местного распространения опухоли по данным гистологического исследования после РПЭ

Степень местного распространения опухоли	Число больных (%)
Локализованный РПЖ (pT2)	81 (54,3)
pT2a	23 (28,4)
pT2b	10 (12,3)
pT2c	48 (59,3)
Местно-распространенный РПЖ (pT3–4)	69 (46,0)
pT3a	39 (56,5)
pT3b	28 (40,6)
pT4	2 (2,9)

Результаты и обсуждение

Проведен анализ диагностической информативности МРТ без применения эндоректальных катушек в выявлении местно-распространенного (Т3–4) РПЖ на основе сравнения результатов интраскопического обследования и послеоперационных морфологических данных. Оценены диагностические характеристики наиболее часто применяемых скиалогических признаков, характеризующих экстраорганную экстензию РПЖ. Путем построения моновариантной регрессионной логистической модели отобраны наиболее информативные МРТ-признаки и клинические данные, выступающие предикторами экстракапсулярного распространения РПЖ.

В табл. 3 представлены сводные данные об оценке показателей проанализированных признаков экстракапсулярного распространения РПЖ по данным МРТ без применения эндоректальных катушек.

Как следует из представленных данных, точность всех проанализированных признаков оказалась примерно сопоставима, однако обращают на себя внимание различия в показателях диагностической чувствительности, специфичности и ценности предсказательных значений. В частности, наиболее чувствительным МРТ-признаком местно-распространенного процесса явилась степень визуализации капсулы железы (82,6%),

однако ее специфичность составила всего 58,0%. Остальные МРТ-критерии экстраорганной экстензии злокачественного процесса обладали достаточно высокой специфичностью (> 80%) при низкой чувствительности. Вышеуказанное свидетельствует о необходимости комплексного использования данных скиалогических признаков.

Отдельно нами были проанализированы 3 наиболее часто применяемых диагностических критерия инвазии РПЖ в семенные пузырьки – непосредственное распространение опухоли на семенные пузырьки, нарушение их структуры и снижение интенсивности сигнала на Т2-ВИ.

МРТ-картина наличия образования, исходящего из ПЖ, характеризующегося низкой интенсивностью сигнала и окружающего или инвазирующего семенной пузырек, наблюдалась в 61 (40,7%) из 150 случаев, что, однако, морфологически было подтверждено только у 27 пациентов. Из 89 случаев отсутствия данного МРТ-критерия морфологическое исследование выявило инвазию семенных пузырьков лишь у 6 пациентов.

Диагностическая чувствительность (ДЧ) составила 81,8% (95% доверительный интервал (ДИ) 66,0–92,1), диагностическая специфичность (ДС) – 70,9% (95% ДИ 66,5–73,8), точность – 73,3% (95% ДИ 66,4–77,9). Положительное предсказательное значение (ППЗ) анализируемого МРТ-признака составило 44,3% (95% ДИ 35,7–49,8), отрицательное предсказательное (ОПЗ) значение было равно 93,3% (95% ДИ 87,4–97,1).

Таким образом, в случае отсутствия данного признака при МРТ вероятность отсутствия инвазии в семенные пузырьки составит более 90%. Нарушение целостности семенного пузырька, под которым принято понимать потерю нормальной его архитектуры, выявлялось у 25 (16,7%) больных, из них истинное поражение данной структуры имело место у 16 пациентов. ДЧ данного МРТ-признака в качестве предиктора инвазии семенных пузырьков оказалась равной 48,5% (95% ДИ 34,2–60,3), ДС – 92,3% (95% ДИ

Таблица 3. Сравнительная характеристика диагностической информативности основных МРТ-признаков местно-распространенного РПЖ, %

Показатель	МРТ-признак			
	Нарушение зональной дифференцировки	Нечеткость визуализации капсулы	Асимметрия контуров	Ангулярность контуров
ДЧ	31,9	82,6	34,8	39,1
ДС	88,9	58,0	81,5	85,2
Точность	62,7	69,3	60,0	64,0
ППЗ	71,0	62,6	61,5	69,2
ОПЗ	60,5	79,7	59,5	62,6

Примечание. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ППЗ – положительное предсказательное значение, ОПЗ – отрицательное предсказательное значение

88,3–95,6), точность – 82,7 % (95 % ДИ 76,4–87,9), ППЗ и ОПЗ – соответственно 64,3 % (95 % ДИ 45,2–79,6) и 86,4 % (95 % ДИ 82,6–89,5).

Если принять факт снижения интенсивности МР-сигнала на Т2-ВИ от семенных пузырьков в качестве признака их опухолевого поражения, то его ДЧ составит 69,7 % (95 % ДИ 53,3–82,9), ДС – 68,4 % (95 % ДИ 63,7–72,1), точность – 68,7 % (95 % ДИ 61,4–74,5). ППЗ анализируемого МРТ-признака составило 38,3 % (95 % ДИ 29,3–45,6), ОПЗ было равно 88,9 % (95 % ДИ 82,9–93,7).

Далее изучено прогностическое значение основных МРТ-критериев местно-распространенного РПЖ и клинических данных по результатам монофакторного и многофакторного анализа.

Различные скиалогические МРТ-признаки экстраорганного распространения РПЖ обладают значительно отличающимися друг от друга диагностическими характеристиками. Кроме этого, уровень ПСА, клиническая стадия и степень злокачественности опухоли по индексу Глисона, а также возраст пациента, в свою очередь, могут отражать риск наличия экстраорганного распространения злокачественного процесса. По указанным выше факторам был проведен моновариантный регрессионный анализ, результаты которого отражены в табл. 4.

Таблица 4. Монофакторный анализ

Переменная	ОР	95 % ДИ	p
Возраст, лет	1,02	0,967–1,075	0,5
Уровень ПСА в крови: ≤ 15 нг/мл > 15 нг/мл	1,107 1 4,5	1,057–1,160 – 2,23–9,08	< 0,001
Индекс Глисона: ≤ 6 против ≥ 7	6,392	2,559–15,964	< 0,001
Клиническая стадия по данным ПРИ: сТ1–2 против сТ3	6,250	2,368–16,496	< 0,001
Наибольший размер опухоли по данным МРТ, см	3,250	2,079–5,082	< 0,001
Нарушение зональной дифференцировки	3,745	1,587–8,833	0,003
Отсутствие визуализации капсулы железы	6,566	3,061–14,083	< 0,001
Неровность контура железы	3,787	1,732–8,278	0,001
Отношение опухоли к СП: отсутствие контакта опухоли с СП близкое прилегание опухоли к СП непосредственное распространение опухоли на СП	1 1,906 14,705	– 0,819–4,439 4,696–46,045	< 0,001
Асимметрия контура	2,514	1,176–5,378	0,017
Гипоинтенсивный СП	1,799	0,928–3,487	0,08

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: СП – семенные пузырьки.

Как следует из представленных данных, все включенные в анализ переменные продемонстрировали статистически значимую прогностическую способность за исключением возраста больных и снижения интенсивности сигнала от семенных пузырьков на Т2-ВИ.

Все указанные выше факторы рассмотрены по отдельности на предмет их корреляции с конечной точкой исследования – выявлением местно-распространенного РПЖ по данным послеоперационного морфологического исследования. Однако в случае наличия их влияния друг на друга возможно нивелирование прогностической ценности некоторых предикторов в присутствии более весомых в прогностическом плане факторов. С целью уточнения вопроса независимости рассмотренных ранее МРТ-признаков и клинических показателей проведен многофакторный анализ.

В результате в мультивариантную модель вошли 4 показателя, статистически значимо влиявших на риск наличия местно-распространенного РПЖ: наличие/отсутствие четкой визуализации капсулы ПЖ на Т2-ВИ ($p = 0,007$), выявление образования в ПЖ > 1,3 см в наибольшем измерении ($p = 0,001$), отношение визуализируемой опухоли к семенным пузырькам ($p = 0,03$) и уровень ПСА, дихотомизированный точкой разделения, равной 15 нг/мл ($p = 0,02$). Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 5.

Таблица 5. Многофакторный анализ

Переменная	ОР	95 % ДИ	p
Уровень ПСА: ≤ 15 нг/мл > 15 нг/мл	1 2,9	– 3,1–4,4	0,02
Наибольший размер опухоли по данным МРТ, см	5,0	1,9–13,0	0,001
Отсутствие визуализации капсулы железы	3,4	1,4–8,3	0,007
Отношение опухоли к СП: отсутствие контакта опухоли с СП близкое прилегание опухоли к СП непосредственное распространение опухоли на СП	1 2,3 3,9	– 0,9–3,3 1,2–13,4	0,03

Такие факторы, как клиническая стадия по данным ПРИ, степень злокачественности опухоли по индексу Глисона, нарушение зональной дифференцировки, ангулярность, асимметрия контура, нарушение структуры семенного пузырька и его гипоинтенсивный характер на Т2-ВИ, в конечную модель не вошли, поскольку при совместном анализе с другими предикторами не показали своей независимости в качестве факторов прогноза.

Полученная модель продемонстрировала высокую прогностическую ценность, поскольку позволила пра-

вильно идентифицировать 77,9 % наблюдений, обладая индексом конкордации 0,855.

Как следует из представленных данных, наибольшее прогностическое значение в качестве независимого предиктора местно-распространенного процесса принадлежало максимальному размеру опухоли, поскольку при превышении порогового значения последнего > 1,3 см риск выхода опухоли за капсулу увеличивался в 5 раз (95 % ДИ 1,9–13,0).

Следующим по силе предикции фактором явилось наличие непосредственного контакта опухоли с семенными пузырьками, что увеличивало риск их вовлечения в злокачественный процесс практически в 4 раза (95 % ДИ 1,2–13,4).

Третьим независимым скиалогическим МРТ-признаком явился факт наличия/отсутствия четкой визуализации капсулы ПЖ. При невозможности проследить капсулу органа на всем протяжении риск ее прорастания опухолью увеличивался в 3,4 раза (95 % ДИ 1,4–8,3).

Единственным независимым предиктором, помимо МРТ-признаков, в настоящем исследовании явился уровень ПСА в сыворотке крови. При его значении > 15 нг/мл риск положительных в плане экстраорганных распространения РПЖ находок во время послеоперационного гистологического исследования возрос в 2,9 раза (95 % ДИ 1,23–7,01) по сравнению с больными с уровнем маркера ниже указанного порога. Каждому предиктору было присвоено количество баллов, равное округленному до целых значений ОР в мультивариантной модели для учета их различного вклада (веса) в дискриминационную способность созданной модели (табл. 6).

Таблица 6. Распределение независимых предикторов по баллам

Показатель	Количество баллов
Уровень ПСА: ≤ 15 нг/мл > 15 нг/мл	1 3
Наибольший размер опухоли по данным МРТ: ≤ 1,3 см > 1,3 см	1 5
Капсула визуализируется четко Отсутствие визуализации капсулы железы	1 3
Отношение опухоли к СП: отсутствие контакта опухоли с СП близкое прилегание опухоли к СП непосредственное распространение опухоли на СП	1 2 4

Для удобства практического применения разработанной прогностической классификации и возможности оценки для каждого пациента группового прогноза на основании суммы баллов были сформированы

3 группы риска наличия местно-распространенного РПЖ: низкий риск – сумма баллов < 6; промежуточный риск – сумма баллов 6–9; высокий риск – сумма баллов ≥ 10. Частота выявления местно-распространенного РПЖ в группе низкого риска составила 7,7 %, в группе промежуточного риска – 19,1 %, в группе высокого риска – 72,0 % больных ($p < 0,001$).

Анализ результатов исследования выполнен с использованием программных пакетов Statistica 7 и MedCalc 10.2. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними.

Дискриминационная способность стратификации NCCN относительно местной распространенности процесса при РПЖ выше, чем при использовании стратификации D'Amico ($p < 0,05$): площади под операционными ROC-кривыми для указанных прогностических классификаций составляют $0,802 \pm 0,03$ и $0,763 \pm 0,04$ соответственно.

Заключение

МРТ является информативным методом оценки степени местной распространенности опухолевого процесса при РПЖ. ДЧ метода в определении выхода рака за пределы органа составила 76,8 % (95 % ДИ 68,2–83,7), ДС – 80,2 % (95 % ДИ 72,9–86,1), точность – 78,7 % (95 % ДИ 70,7–85,0). ППЗ выявления экстраорганных распространения опухоли было равно 76,8 % (95 % ДИ 68,2–83,7), ОПЗ – 80,2 % (95 % ДИ 72,9–86,1).

Точность всех проанализированных МРТ-признаков оказалась примерно сопоставима, показатели ДЧ, ДС и ценности предсказательных значений существенно различаются. Наиболее чувствительным МРТ-признаком местно-распространенного процесса явилась степень визуализации капсулы железы (82,6 %), однако его специфичность составила всего 58,0 %. Остальные критерии экстраорганных экстензии опухоли обладали достаточно высокой ДС при низкой ДЧ, что свидетельствует о необходимости комплексного использования данных скиалогических признаков.

Согласно данным мультивариантного анализа независимыми факторами, статистически достоверно ассоциированными с риском наличия местно-распространенного РПЖ по результатам послеоперационного гистологического исследования, являются: дооперационный уровень ПСА в сыворотке крови, размер выявляемой при МРТ-исследовании опухоли ПЖ, измеренный в наибольшем измерении, невозможность четкой визуализации капсулы ПЖ на Т2-ВИ, анатомическое отношение выявляемого патологического образования к семенным пузырькам.

Разработана прогностическая классификация риска наличия местно-распространенного РПЖ (pT3–4) на основании выявленных независимых клинических

и МРТ-признаков, позволяющая распределить пациентов на 3 группы риска в зависимости от сочетания вышеуказанных предикторов с учетом их вклада в прогностическую модель. Применение разработанной

модели определения группового прогноза у пациентов с впервые выявленным РПЖ на основании клинических и МРТ-данных позволит дифференцированно подходить к выбору метода лечения больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Shukla-Dave A., Hricak H., Scardino P.T. Imaging low-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18:78–86.
2. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;1:517–23.
3. Schellhammer P.F. Radical prostatectomy. Patterns of local failure and survival in 67 patients. *Urology* 1988;(31):191–7.
4. Swanson G.P., Basler J.W. Prognostic factors for failure after prostatectomy. *J Cancer* 2011;2:1–19.
5. Суконко О.Г., Ролевич А.И., Поляков С.Л. и др. Результаты радикальной простатэктомии при локализованном и местно-распространенном раке предстательной железы. *Онкол журнал* 2007;(1):98–108. [Sukonko O.G., Rolevich A.I., Polyakov S.L. et al. Results of radical prostatectomy at localized and regional prostate cancer. *Oncologycheskiy jurnal = Journal of Oncology* 2007;(1):98–108.]
6. Stephenson A.J., Kattan M.W. Nomograms for prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(1):39–46.
7. 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(1):110–4.
8. 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.
9. Wang L., Mullerad M., Chen H.N. et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232:133–9.
10. Rischke H.C., Schäfer A.O., Nestle U. et al. Detection of local recurrent prostate cancer after radical prostatectomy in terms of salvage radiotherapy using dynamic contrast enhanced-MRI without endorectal coil. *Radiat Oncol* 2012;7:185–93.