

Локализованный рак предстательной железы: возможности магнитно-резонансной томографии с гибкой матричной катушкой в выявлении минимального экстракапсулярного распространения опухоли

Е.А. Петрова, Т.П. Березовская, О.Б. Карякин, Д.В. Неледов, Н.А. Горбань, З.Н. Шавладзе
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Контакты: Татьяна Павловна Березовская berez@mrrc.obninsk.ru

При ретроспективной оценке дооперационных магнитно-резонансных (МР) томограмм 37 больных раком предстательной железы, которым была выполнена радикальная простатэктомия, установлены наиболее диагностически эффективные МР-признаки минимального экстракапсулярного распространения (ЭКР): асимметрия сосудисто-нервных пучков (точность 72%, чувствительность 93%, специфичность 77%, прогностичность положительного и отрицательного результатов 73 и 94%) и деформация/неровность контура железы (66/80/64/60/82% соответственно) и установлена их более высокая диагностическая эффективность в сравнении с клинико-лабораторными предикторами ЭКР: суммой баллов по шкале Глисона (58/87/55/57/86% соответственно) и уровнем простатспецифического антигена в сыворотке крови (неинформативен), что позволяет учитывать их при выборе более или менее радикального варианта иссечения предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, магнитно-резонансная томография, стадирование

Clinically localized prostate cancer: Capacities of matrix coil MRI to detect minimal extracapsular tumor spread

E.A. Petrova, T.P. Berezovskaya, O.B. Karyakin, D.V. Neledov, N.A. Gorban, Z.N. Shavlazde
Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Obninsk

Retrospective assessment of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) data in 37 patients with prostate cancer, who had undergone radical prostatectomy, established the most diagnostically valuable MRI signs of minimal extracapsular spread (ECS): asymmetry of neurovascular fascicles (72% accuracy, 93% sensitivity, 77% specificity, 73% positive and 94% negative predictive values) and iron outline deformity/irregularity (66/80/64/60/82%, respectively); as well as their higher diagnostic efficiency versus the clinical and laboratory predictors of ECS: total Gleason scores (58/87/55/57/86%, respectively) and serum PSA levels (uninformative), which permits their consideration while choosing a more or less radical prostatectomy modality.

Key words: prostate cancer, magnetic resonance imaging, staging

Введение

Местная распространенность рака предстательной железы (РПЖ) является важным фактором, определяющим выбор тактики лечения. В частности, при локализованном РПЖ методом выбора считается радикальная простатэктомия (РПЭ). К локализованным формам РПЖ относят опухоли, местное распространение которых ограничено капсулой железы (стадия T2), т. е. отсутствует экстракапсулярное распространение (ЭКР), включающее инвазию перипростатической клетчатки (ИПК) и/или семенных пузырьков (ИСП), а также нет признаков лимфогенного и/или гематогенного метастазирования. Клинически ЭКР РПЖ выявляют при пальцевом ректальном исследовании, точность которого признана недостаточной. Другими клинико-лабораторными предикторами ЭКР РПЖ считаются уровень простатического специфического антигена (ПСА) и сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) в биопсийных образцах [1]. Однако, несмотря на использование этих тестов, та или иная степень ЭКР обнаруживается

у 30–60% оперированных больных [2]. В последнее время стадирование РПЖ все чаще проводится с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ), хотя ее результативность варьирует в широких пределах. Так, диапазон прогностической значимости метода находится в пределах 66–82% для положительного результата и 30–90% — для отрицательного. Одной из причин этого считают субъективность оценок специалистов, связанную в том числе с использованием различных магнитно-резонансных (МР) критериев ЭКР.

Цель исследования — попытка повысить эффективность МРТ в выявлении минимального ЭКР путем определения наиболее диагностически эффективных МР-признаков при ретроспективном анализе дооперационных МР-томограмм больных РПЖ.

Материалы и методы

Для исследования были последовательно отображены истории болезни 38 больных РПЖ в возрасте 46–73 лет (медиана 60,5 года), которым была выпол-

нена РПЭ в МРНЦ в период с сентября 2006 по август 2010 г. У всех больных в клинике центра был определен уровень ПСА в сыворотке крови; верифицирован диагноз РПЖ с помощью трансректальной биопсии под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) из 12 точек с определением индекса Глисона в биопсийных образцах; выполнено МРТ-стадирование с гибкой матричной катушкой в сроки не ранее 4 нед после биопсии. РПЭ выполнена в сроки не позднее 2 мес после МРТ. Из исследования исключен 1 больной, который до РПЭ получал гормональное лечение.

При гистологическом исследовании препаратов удаленной предстательной железы (ПЖ) наличие локализованной аденокарциномы (стадия Т2) установлено у 2 (60%) больных, местно-распространенной (стадия Т3) — у 15 (40%) больных. Глубина ИПК в 13 из 14 случаев была менее 5 мм и в 1 случае равнялась 5 мм, а протяженность во всех случаях не превышала 10 мм. ИСП была обнаружена у 5 больных, в том числе у 4 — в сочетании с ИПК, и в 3 случаях была микроскопической, а в 2 — ограничивалась вовлечением базальных отделов семенных пузырьков.

Протокол МРТ. МРТ у всех пациентов была проведена на 1,5 Тл МР-томографе Magnetom Symphony (Siemens) с гибкой матричной циркулярно-поляризованной катушкой для тела (Body Array Flex) и получением Т2-взвешенных изображений (ВИ) высокого разрешения (толщина среза 3 мм, размер пикселя 0,8 × 1,5 мм) как минимум в 2 плоскостях (сагиттальной и косо-аксиальной, ориентированной перпендикулярно длинной оси железы).

Критерии анализа МР-изображения. Все МР-изображения, вошедшие в исследование, были ретроспективно оценены специалистом по лучевой диагностике с 3-летним опытом МРТ-исследований ПЖ, не имевшим информации о результатах проспективного МРТ-стадирования и патоморфологической стадии заболевания. Признаком опухоли в ПЖ считали округлый или неправильной формы участок гипоинтенсивного МР-сигнала на Т2-ВИ, локализованный в периферической и/или центральной зоне. Фиксировали наличие или отсутствие следующих признаков ИПК: деформация и/или неровность контура железы; асимметрия сосудисто-нервных пучков; широкое прилегание участка патологического МР-сигнала к капсуле железы (протяженностью более 12 мм); облитерация прямокишечно-простатического угла; прямое распространение патологического МР-сигнала на перипростатическую клетчатку. Признаком ИСП считали снижение МР-сигнала от их просвета.

При ретроспективной оценке томограмм применялась 5-балльная шкала: 1 балл — ЭКР определенно отсутствует; 2 балла — ЭКР вероятно отсутствует; 3 балла — наличие ЭКР не исключено; 4 балла — ЭКР вероятно имеется; 5 баллов — ЭКР определенно име-

ется. При дихотомической классификации результатов применялся «настороженный» подход, т. е. случаи, когда «наличие ЭКР не исключено» относили к положительным.

Методы статистической обработки материала. Для выявления клинически значимых предикторов ЭКР определяли отношение шансов (ОШ) и границы 95% доверительного интервала (ДИ). В данной работе отношение шансов представляет собой отношение вероятности наличия ЭКР РПЖ при наличии конкретного предиктора к вероятности наличия ЭКР при его отсутствии. Клинически значимыми считали предикторы с ОШ не менее 1,2 при условии не включения 1 в ДИ. Для клинических предикторов ЭКР ОШ рассчитывали в соответствии с предварительно выбранными точками разделения. Выбор точки разделения проводили на основе анализа ROC-кривой, отражающей взаимную зависимость вероятностей ложноположительных и истинно положительных результатов.

Для клинически значимых предикторов с помощью пакета статистических программ SPSS-11.5 определены площади под характеристическими (ROC) кривыми, соответствующие точности теста, которая расценивалась как «отличная» при значениях площади под ROC-кривой 1,0–0,9, «очень хорошая» — при 0,9–0,8; «хорошая» — при 0,8–0,7, «средняя» — при 0,7–0,6 и «низкая» — при 0,6–0,5. Кроме того, с помощью таблиц сопряженности 2 × 2 с вычислением статистик связи (с поправкой иейтса) [3] были рассчитаны специфичность, чувствительность, прогностичность положительного и отрицательного результатов (ППР и ПОР).

Для уровня ПСА приведены среднее (М) и стандартное отклонение (SD), для индекса Глисона — медиана (Me).

Результаты

При ретроспективной оценке МР-изображений ни в одном случае не было выявлено признака «прямого распространения патологического МР-сигнала на перипростатическую клетчатку», характеризующего значительное ЭКР. Не был выявлен также признак «облитерация прямокишечно-простатического угла». Наличие 1 или нескольких оставшихся признаков ИПК было выявлено у 32 из 37 пациентов (рис. 1).

Уровень ПСА в исследуемой группе находился в пределах 0,2–38,8 нг/мл (10,8 ± 8,4 нг/мл), индекс Глисона составлял 6–9 (Me 7). При определении ОШ для этих предикторов ЭКР нами вначале с помощью ROC-анализа были выбраны точки разделения. Оптимальным положительным критерием наличия ЭКР (точкой разделения) был уровень ПСА ≥ 9 нг/мл и индекс Глисона в биопсийных образцах ≥ 7, что согласуется с принятыми порогами для низкого риска. Частота встречаемости и ОШ с 95% ДИ для клинико-лабораторных предикторов (с учетом выбранных точек

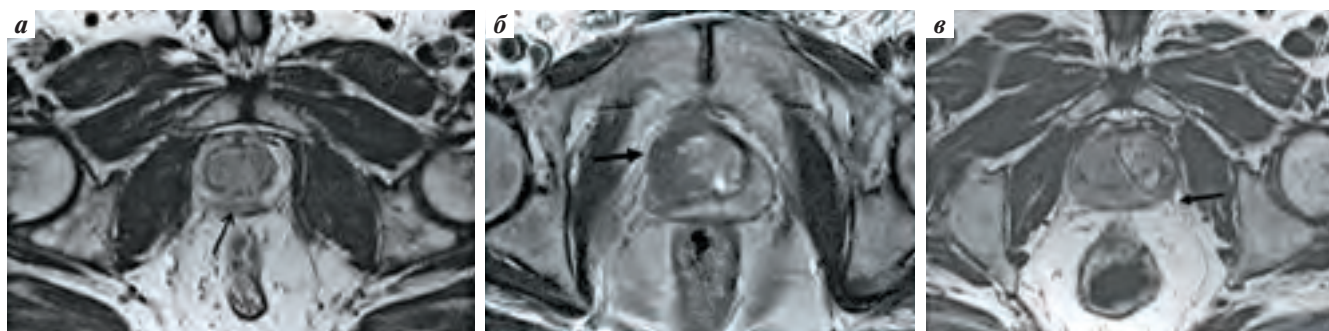


Рис. 1. МР-признаки инвазии перипростатической клетчатки на аксиальных T2-ВИ у 3 больных с pT3a стадией РПЖ: а – участок с низким МР- сигналом в периферической зоне с широким прилеганием к капсуле железы и неровностью контура (стрелка); б – участок с низким МР-сигналом в правой доле железы с неровным, деформированным наружным контуром (стрелка); в – асимметрия сосудисто-нервных пучков вблизи участка с низким МР-сигналом в периферической зоне левой доли железы (стрелка)

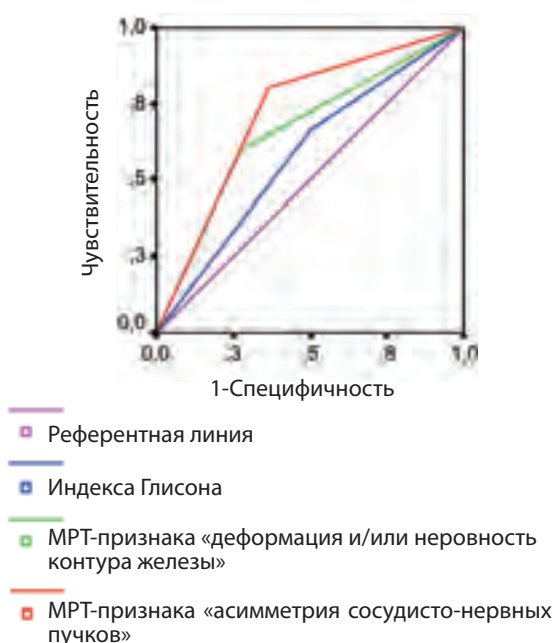


Рис. 2. ROC-кривые: для индекса Глисона в биопсийных образцах ≥ 7 , для МРТ-признака «деформация и/или неровность контура железы»; для МРТ-признака «асимметрия сосудисто-нервных пучков».

разделения) приведены в табл. 1. Как видно из этой таблицы, для 2 предикторов («уровень ПСА ≥ 9 нг/мл» и «широкое прилегание к капсуле участка с низкой интенсивностью сигнала» при МРТ) ДИ включает 1, что указывает на их недостаточную статистическую значимость.

Наиболее эффективным предиктором ЭКР оказался МРТ-признак ИПК «асимметрия сосудисто-нервных пучков». Клинически значимыми оказались также МРТ-признак «деформация и/или неровность контура железы» и клинико-лабораторный – «индекс Глисона в биопсийных образцах».

Диагностическая эффективность (точность), оцененная с помощью площадей под ROC-кривыми (рис. 2), соответствовала «хорошей» для признака «асимметрия сосудисто-нервных пучков», «удовлетворительной» – для признака «деформация и/или неровность контура железы» и «низкой» – для признака «индекс Глисона в биопсийных образцах». Количественные значения точности и других диагностических показателей представлены в табл. 2, из которой следует, что для всех предикторов чувствительность была выше, чем специфичность, а ПОР результата превос-

Таблица 1. Частота встречаемости и ОШ с 95 % ДИ для МРТ и клинико-лабораторных предикторов ЭКР РПЖ

Предикторы	Отсутствие ЭКР (n = 22)	Наличие ЭКР (n = 15)	ОШ	95 % ДИ	p
Широкое прилегание опухоли к капсуле железы	6	9	4,0	0,8–20,9	0,09
Деформация/ неровность контура железы	8	12	7,0	1,2–44,5	0,02
Асимметрия сосудисто-нервных пучков	5	14	47,6	4,3–1231,9	0,0007
ПСА ≥ 9	9	9	2,2	0,5–10,4	0,4
Индекс Глисона ≥ 7	10	13	7,8	1,2–65,1	0,02

Таблица 2. Диагностические характеристики предикторов ЭКР

Предикторы	Точность, 95% ДИ	ППР, 95% ДИ	ПОР, 95% ДИ	Чувствительность, 95% ДИ	Специфичность, 95% ДИ
Асимметрия сосудисто-нервных пучков	0,72 0,55–0,89	0,73 0,57–0,79	0,94 0,77–1,00	0,93 0,72–1,00	0,77 0,63–0,81
Неровность контура	0,66 0,48–0,85	0,60 0,45–0,71	0,82 0,62–0,95	0,80 0,57–0,94	0,64 0,48–0,73
Индекс Глисона ≥ 7	0,58 0,40–0,77	0,57 0,42–0,64	0,86 0,62–0,97	0,87 0,65–0,98	0,55 0,39–0,62

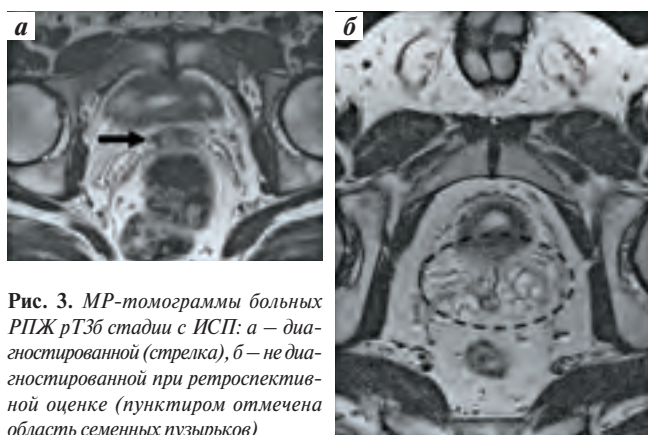


Рис. 3. МР-томограммы больных РПЖ рТ3б стадии с ИСП: а – диагностированной (стрелка), б – не диагностированной при ретроспективной оценке (пунктиром отмечена область семенных пузырьков)

ходило ППР, т. е. ошибочные заключения МРТ были в большинстве своем ложноположительными.

МРТ-признак, свидетельствующий об ИСП – «снижение интенсивности сигнала» ретроспективно был выявлен только в 1 из 5 случаев их поражения (рис. 3).

Обсуждение результатов

В последнее десятилетие в России прослеживается стойкая тенденция к росту удельного веса I–II стадии среди впервые выявленных случаев РПЖ. Так, в 2001 г. доля больных с этими стадиями РПЖ составляла чуть более трети (34%), а в 2011 г. – приблизилась к половине (47,4%). Параллельно с этим растет число больных, получающих радикальное хирургическое лечение, достигшее в 2011 г. 42,4% [4], и соответственно увеличивается значимость точного дооперационного стадирования РПЖ. Завышение клинической стадии может привести к необоснованному отказу от РПЭ, а недооценка степени местного распространения процесса способствует получению положительного латерального хирургического края резекции и ухудшению прогноза. Наиболее сложной клинико-диагностической проблемой остается выявление минимального ЭКР, с которым связаны результаты стадирования этой категории больных. Так, в одном из исследований, среди 67 больных РПЖ с клинически прогнозируемым (в том числе с помощью МРТ) ЭКР оно не бы-

ло подтверждено после РПЭ в 79% случаев [5]. Нередко встречается и недооценка местной распространенности процесса при дооперационном стадировании, достигающая 30–60% [6]. Вместе с тем следует отметить, что постоянное совершенствование метода МРТ способствует повышению его диагностической эффективности. Так, по данным метаанализа работ, опубликованных до 2000 г., точность МРТ в дифференциации стадий Т2/Т3 составила 62% [7], тогда как в исследовании 2009 г., выполненном на 3Тл МР-томографе, она достигает 82% [8].

Исходя из накопленного опыта, для МРТ-стадирования РПЖ оптимально использовать эндоректальную катушку [9], однако в последнее время вместо нее все чаще стали применять гибкие матричные катушки для таза [10]. Это обусловлено, с одной стороны, более высоким качеством изображения у нового поколения тазовых катушек, а с другой – стремлением упростить и повысить комфортность для пациента процедуры исследования.

В нашем центре для стадирования РПЖ с 2006 г. применяется гибкая матричная катушка. Анализ результатов ее использования у 37 больных показал, что в 40% случаев имела место гиподиагностика минимального ЭКР. При ретроспективной оценке был выявлен наиболее диагностически эффективный (точность 72%) МР-признак ИПК – «асимметрия сосудисто-нервных пучков», позволивший сократить количество ложноотрицательных заключений до 6%. Вместе с тем при таком подходе гипердиагностика ЭКР возросла на 26%. Эффективным в диагностике минимального ЭКР оказался также МР-признак деформации и неровности контура железы (точность 66%).

Наиболее объективный признак ИПК – «прямое распространение патологического МР-сигнала на перипростатическую клетчатку» – не был обнаружен при минимальном ЭКР. Признак «облитерация ректопростатического угла» также не был выявлен в нашем исследовании, возможно, вследствие того, что он предполагает использование эндоректальной катушки.

Среди клинико-лабораторных предикторов ЭКР РПЖ часто используются уровень ПСА и индекс Гли-

сона. Корреляция концентрации ПСА со степенью распространенности опухолевого процесса отмечалась многими авторами [11–13]. Установлено, что на уровень ПСА оказывает влияние не только степень дифференцировки аденокарциномы [14], но и объем ПЖ, и наличие узлов доброкачественной гиперплазии [15, 16]. На практике уровень ПСА > 20 нг/мл широко используют для оценки вероятности метастазирования в кости и определения показаний для скинтиграфии скелета. Было показано, что уровень ПСА > 10 нг/мл обеспечивает чувствительность 61 %, специфичность 88 % и положительную прогностическую значимость 88 % для выявления ЭКР [17]. Однако в нашем исследовании не удалось подтвердить диагностическую эффективность этого уровня ПСА при прогнозировании минимального ЭКР РПЖ.

Индекс Глисона в биопсийных образцах считается прогностически значимым морфологическим признаком прорастания капсулы ПЖ опухолью [18]. Оптимальным пороговым значением для диагностики ми-

нимального ЭКР в нашем исследовании был индекс Глисона ≥ 7 , что согласуется с данными литературы. Однако точность этого предиктора была низкой и уступала точности МРТ-признаков.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о сложности дооперационного прогнозирования минимального ЭКР РПЖ, при этом МРТ-признаки оказались более диагностически эффективными, чем клинично-лабораторные предикторы. Наиболее значимым предиктором ЭКР при МРТ является асимметрия сосудисто-нервных пучков, кроме того, следует тщательно оценивать состояние контура ПЖ на уровне опухоли. Наличие МРТ-признаков минимального ЭКР не может быть основанием для отказа от РПЭ ввиду их недостаточно высоких специфичности и прогностичности положительного результата, но их наличие и локализацию целесообразно принимать во внимание хирургу при планировании варианта иссечения ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Н.В., Алексеев Б.Я., Филимонов В.В., Землянский А.Ю. Комплексный анализ факторов прогноза у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2009;1:56–63.
2. Mukamel E., Hanna J., deKernion J.B. Pitfalls in preoperative staging in prostate cancer. *Urology* 1987;30:318–21.
3. Интернет-сайт Биометрика www.biometrika.tomsk.ru/freq2.htm.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России 2012. 240 с.
5. Lee H.V., Seo S.I., Jeon S.S. et al. Can we predict real T3 stage prostate cancer in patient with clinical T3(cT3) disease before radical prostatectomy? *Yonsei Med J* 2010; 51(5):700–7.
6. Yu K.K., Hricak H., Flagappan R. et al. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* 1997;202:697–702.
7. Engelbrecht R.M., Jagger G.J., Laheij R.J. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12:2294–302.
8. Augustin H., Fritz G.A., Ehammer T. et al. Accuracy of 3 Tesla magnetic resonance imaging for the staging of prostate cancer in comparison to the Partin tables. *Acta Radiol* 2009;50:562–9.
9. Dickinson L., Ahmed H.U., Allen C. et al. Magnetic resonance imaging for detection, localization and characterization of prostate cancer: Recommendations from a European consensus Meeting. *Eur Urol* 2011;59:477–94.
10. Renard-Penna R., Rouprêt M., Comperat E. et al. Accuracy of high resolution (1.5 tesla) pelvic phased array magnetic resonance imaging (MRI) in staging prostate cancer in candidates for radical prostatectomy: Results from a prospective study. *Urol Oncol* [Epub. ahead of print 2011; Jul 18 2011 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775172>].
11. 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 (Baltimore)* 1993;150(1):110–4.
12. Dominique S., Ravary V. Preoperative imaging studies: Is there any necessity? *EAU Update Ser.* 2005;3(2):72–6.
13. Oesterling J.E. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907–23.
14. Amiel J., Cgevallier D., Peyrottes A. et al. Clinicopathologic and biological correlations (PSA-PAP) in pathology of prostate. Apropos of 150 cases. *J Urol (Paris)* 1990;96(4):199–201.
15. Levitt J.M., Slawin K.M. Prostate-specific antigen and prostate-specific antigen derivatives as predictor of benign prostatic hyperplasia progression. *Curr Urol Rep* 2007; 8(4):269–74.
16. Roehrborn C.G., Boyle P., Gould A.L., Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53(3):581–9.
17. Ehreth J.N., Miller J.I., McBeath R.B. et al. Prostate-specific antigen obtained under optimal conditions determines extracapsular adenocarcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1995;75:21–5.
18. Guimaraes M.S., Quintal M.M., Meirelles L.R. et al. Gleason score as predictor of clinicopathologic findings and biochemical (PSA) progression following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol* 2008;34(1):6:23–9.