

На правах рукописи

Гулин Георгий Андреевич

**ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-
РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ БИОПСИИ
В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Обнинск 2022

Работа выполнена в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

РУБЦОВА Наталья Алефтиновна – доктор медицинских наук

Научный консультант:

ЗЫРЯНОВ Александр Владимирович – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

СИНИЦЫН Валентин Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики медицинского научно-образовательного центра Московского Государственного Университета им.М.В.Ломоносова, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Президент Российского общества рентгенологов и радиологов;

КАПУСТИН Владимир Викторович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры лучевой диагностики Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центра рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» июня 2022 года в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.03 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 24903, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д.4.) и на сайте <http://nmicr.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

ГУМЕНЕЦКАЯ Юлия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Стандартным методом первичной диагностики рака предстательной железы (РПЖ), на протяжении нескольких десятилетий является системная биопсия (СБ) под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), назначенная по совокупности клинических данных, включающих уровень сывороточного простатспецифического антигена (ПСА) и данные пальцевого ректального исследования (ПРИ) (Каприн А.Д. и соавт., 2020). При этом каждый из диагностических компонентов, включенных в алгоритм, используемый для выявления РПЖ имеет определенные недостатки. ПСА характеризуется низкой специфичностью, вследствие чего, при повышении показателя почти всегда возникает необходимость выполнения СБ. Низкая чувствительность СБ может быть причиной несвоевременной диагностики клинически значимого РПЖ (кзРПЖ) (Алексеева Г.Н. и соавт., 2011; Каприн А.Д. и соавт., 2020).

Низкая чувствительность ТРУЗИ в выявлении опухолевого процесса ПЖ ограничивает возможности СБ. При ТРУЗИ опухолевые очаги могут быть полностью изоэхогенными и УЗ-навигация используется только для корректного позиционирования игл внутри железы в соответствии с заранее выбранным шаблоном (Митина Л.А. и соавт., 2009). В таком случае биопсия самой опухоли выполняется случайным образом, что связано с недостатками рандомного распределения биопсийных сэмплов и риском ложнонегативного результата, а при локализации иглы по краю опухолевого процесса – с ошибками при определении ISUP класса (Reyes O.A. et al., 1998; Rosenkrantz A., 2016).

Биологическая гетерогенность рака предстательной железы обуславливает широкую вариабельность вариантов клинического течения: наряду с высокоагрессивными опухолями, требующими безотлагательного лечения, существуют бессимптомные формы с медленным потенциалом роста, т.н. опухоли низкого риска (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2021), при которых доказано отсутствие статистически значимых различий 10-летней выживаемости пациентов в случае выбора радикального хирургического лечения или

динамическое наблюдения (Epstein J.I. et al., 2016). Гистологические варианты РПЖ, ассоциированные с высоким риском смерти или клинических симптомов, существенно снижающих качество жизни, получили категориальную оценку кзРПЖ (Kane C.J. et al., 2017). Неоднородность фенотипических форм РПЖ и исчерпавшая свои возможности диагностика опухоли посредством СБ обусловили потребности клиницистов в более точном обнаружении и стратификации РПЖ, что привело к поиску новых методов и алгоритмов диагностики.

Ввиду высокой мягкой тканой контрастности магнитно-резонансная томография оказалась эффективным инструментом в диагностике РПЖ (Алексеева Г.Н. и соавт., 2011; Prostate Cancer. Practical Guidelines, 2021). Сочетание классических анатомических импульсных последовательностей (Т2ВИ и Т1ВИ) совместно с функциональными методиками, такими как диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) и динамическое контрастное усиление (ДКУ), получило название мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ). мпМРТ продемонстрировала высокую диагностическую эффективность в выявлении кзРПЖ, в том числе при небольших размерах опухоли, что позволило широко использовать данные мпМРТ при выполнении биопсии (Bratan F. et al., 2013; Le J.D. et al., 2015). Метод выполнения биопсии ПЖ с учетом данных МРТ получил название фьюжн-биопсии или таргетной биопсии (ТБ). Одновременное выполнение ТБ и СБ получило название комбинированной биопсии.

Высокая чувствительность мпМРТ и диагностическая точность ТБ обусловили внедрение метода в современную клиническую практику, однако проблемы тщательного соблюдения протокола мпМРТ и методологии выполнения таргетной биопсии (ТБ) требуют дальнейшего научного поиска для еще большего увеличения эффективности методики ТБ, выполненной по результатам мпМРТ.

Степень разработанности проблемы

По данным литературы, оценка диагностической эффективности МРТ и выполненной по ее результатам прицельной биопсии предстательной железы существенно варьируется. Вопрос об обязательном применении методики всем пациентам перед биопсией остается открытым. Необходимо оценить

диагностическую точность мпМРТ и прицельной биопсии, сравнить ее эффективность с СБ, что может стать основой для разработки наиболее рациональной диагностической схемы ведения пациентов. Внедрение подобного алгоритма диагностики в практику российской онкологии и урологии актуально, учитывая высокую распространенность заболевания. Разработка алгоритма позволит рационально использовать имеющиеся материальные и кадровые ресурсы, повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с данной нозологией. Таким образом, необходимо дальнейшее подробное изучение различных вариантов МРТ в диагностике РПЖ. При решении поставленных задач клиницист сможет выбрать адекватную стратегию и своевременно начать лечение у пациентов с РПЖ, что позволит улучшить качество жизни и сократить показатели смертности при данном заболевании.

Цель исследования - повысить диагностическую эффективность мпМРТ в выявлении рака предстательной железы и изучить информативность таргетной МРТ/ТРУЗИ биопсии предстательной железы.

Задачи исследования:

1. Изучить информативность мпМРТ в выявлении кзРПЖ, выполненной и оцененной в соответствии с рекомендациями PI-RADS v. 2.1.
2. Оптимизировать протокол навигации фьюжн-биопсии под контролем МРТ-ТРУЗИ.
3. Сравнить диагностическую эффективность СБ и ТБ в выявлении кзРПЖ.
4. Проанализировать зависимость точности ТБ от количества биопсионных столбиков в зоне интереса для оценки влияния методики выполнения ТБ на результаты мпМРТ.
5. Оценить результаты динамического наблюдения пациентов с отрицательными данными гистологического исследования после биопсии для точной оценки истинно отрицательных данных мпМРТ и комбинированной биопсии.

Научная новизна результатов исследования

В России впервые на достаточном клиническом материале проанализирована диагностическая эффективность мпМРТ предстательной железы, выполненная и оцененная в соответствии с рекомендациями PI-RADS v.2.1, на основании сравнения с результатами предоперационной биопсии и послеоперационного гистологического исследования у больных кзРПЖ, прооперированных в объеме радикальной простатэктомии.

Проведен сравнительный анализ информативности ТБ под контролем МРТ-ТРУЗИ в сопоставлении с СБ предстательной железы.

Усовершенствован алгоритм планирования и выполнения биопсии предстательной железы в зависимости от результатов мпМРТ у пациентов с клиническим подозрением на РПЖ.

Разработан оптимальный протокол ТБ предстательной железы с использованием фьюжн-навигации МРТ-ТРУЗИ. Предложено оптимальное количество биоптатов при ТБ, оказывающих влияние на информативность методики.

Теоретическая и практическая значимость

Комбинированная биопсия предстательной железы, выполненная на основании результатов мпМРТ, с высокой точностью позволяет диагностировать кзРПЖ и стратифицировать пациентов по группам риска.

Выполнение мпМРТ обосновано у всех пациентов с подозрением на РПЖ, независимо от анамнеза предшествующей биопсии.

Высокий показатель прогностичности отрицательного результата мпМРТ дает возможность сделать выбор в пользу динамического наблюдения, отказавшись от морфологической верификации у пациентов с изменениями 1 и 2 категорий по PI-RADS v.2.1. при отсутствии клинического подозрения на наличие РПЖ.

При планировании биопсии предстательной железы у пациентов с выявленными при мпМРТ изменениями категории 3–5, в соответствии с PI-RADS

v.2.1, целесообразно применять комбинированный подход, сочетающий ТБ и СБ, что позволяет максимально точно определить наличие кзРПЖ.

Отрицательные данные гистологического исследования после комбинированной биопсии являются основанием для безопасного динамического наблюдения пациентов.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа является сравнительным исследованием, которое выполнено в несколько этапов с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, аналитических и статистических методов.

На 1-ом этапе изучена отечественная и зарубежная литература, определены цель и задачи, средства достижения цели и методы решения задач. На 2-ом этапе выполнены исследования МРТ, сформированы группы пациентов с отрицательными и положительными результатами исследования. Изучены показатели нормальной МР картины предстательной железы, патологических изменений, категоризация классов патологических изменений. На 3-ем этапе изучена чувствительность, специфичность и диагностическая точность мпМРТ. Оценена вероятность положительного результата в каждой категории PI-RADS. Выполнено сравнение результатов с данными СБ. На 4-ом этапе проанализированы возможности повышения специфичности мпМРТ с учетом лабораторных показателей. Оценена гипотетическая вероятность получения ложно отрицательных данных ТБ при истинно положительных результатах мпМРТ. Проанализированы данные пациентов с отрицательными данными биопсии для оценки ПОР мпМРТ и комбинированной биопсии. Выполнено сравнение точности данных гистологического исследования, полученного после ТБ и РПЭ.

Положения, выносимые на защиту:

1. мпМРТ является важной составляющей современного диагностического процесса, так как позволяют значимо увеличить диагностическую точность биопсийных методик в выявлении кзРПЖ. мпМРТ обладает высокой чувствительностью в выявлении опухолей ПЖ.

2. Сочетание ТБ, выполненной по данным мпМРТ, и СБ на современном этапе является наиболее рациональным тактическим приемом в диагностике РПЖ. В случае если кзРПЖ не достиг определенного, порогового размера, данные МРТ могут быть ложноотрицательными, что обуславливает необходимость применения СБ. ПОР комбинированной биопсии за счет взаимного дополнения данных достигает наиболее высокого уровня.

3. Статистически подтвержденная зависимость между вероятностью положительного результата ТБ и количеством сэмплов, позволяет обосновать 4 биоптата, как минимально необходимое количество в таргетном очаге. Подобное решение существенным образом снижает вероятность ложно отрицательного результата биопсии при истинно положительных данных мпМРТ.

4. Точность определения гистологического класса по ISUP опухолей, верифицированных при помощи ТБ, выше, чем при СБ, и сопоставима с данными, полученными после РПЭ. Использование мпМРТ и ТБ в клинической практике позволит более надежно стратифицировать пациентов по группам риска.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования определяется: репрезентативным объемом выборки, включающей 230 мужчин, выполнением 3533 биоптатов с применением современного оборудования для фьюжн биопсии, обеспечением прецизионного протоколирования локализации всех выполненных биоптатов, программного компьютерного обеспечения для статистического анализа данных.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно выполнил мпМРТ исследование 868 пациентам с подозрением на РПЖ, направленным в клинику ЕМЦ «УГМК-Здоровье», проводил консилиумы с врачами-рентгенологами по 292 пациентам, прошедшими мпМРТ в клинике. Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность урологических отделений ГУЗ СО СОКБ № 1, ГУЗ СО СООД, ЕМЦ «УГМК-Здоровье». Полученный материал активно используется в педагогическом процессе на базе кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБУ «Уральский государственный медицинский университет».

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в ежедневную практическую работу ГУЗ СО СОКБ №1, ГУЗ СО СООД, ЕМЦ «УГМК-Здоровье». Материалы исследования используются в научном и педагогическом процессе на базе кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБУ «Уральский государственный медицинский университет».

Апробация диссертационного исследования

Результаты диссертационного исследования были представлены на региональных и всероссийских и международных конгрессах: конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2018 г.), 3 съезд врачей лучевой диагностики Северо-Кавказского федерального округа (Пятигорск, 2019), междисциплинарная конференция «мпМРТ в диагностике и локальном лечении РПЖ» (Екатеринбург, 2019 г), конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2019 г.), итоговый конгресс Московского регионального отделения рентгенологов и радиологов (Москва, 2019), конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2020 г.), IV Всероссийский конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2021 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, а также индексируемых базой данных SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 116 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 95 источников, из них – 13 отечественных и 82 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами, 23 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», ГАУЗ СО «Областная клиническая больница № 1» и ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье» в период с января 2018 г. по июнь 2020 г. мпМРТ предстательной железы была выполнена 868 пациентам с клиническим подозрением на РПЖ. У большинства пациентов было отмечено повышение уровня ПСА (минимальное значение – 0,76 нг/мл, максимальное – 2984 нг/мл, медианное – 7,45 нг/мл). У 323 пациентов (28,6%) были выявлены изменения при ПРИ. Из 868 пациентов в исследование включены данные 230, в возрасте 41–76 лет (средний возраст 62 года), кому была выполнена прицельная комбинированная или системная биопсия.

Дизайн исследования

Всем пациентам была выполнена мпМРТ с последующей, не позднее чем через 4 недели, одномоментной трансперинеальной ТБ и СБ (т.н. комбинированной биопсией) в случае 3–5 категории изменений (n=179, 78%) в соответствии с протоколом PI-RADS, либо только трансперинеальная СБ в случае 1–2 категории изменений по регламенту PI-RADS (n=51, 22%). Методология включения пациентов, оценки и анализа полученных результатов представлена на рисунке 1.

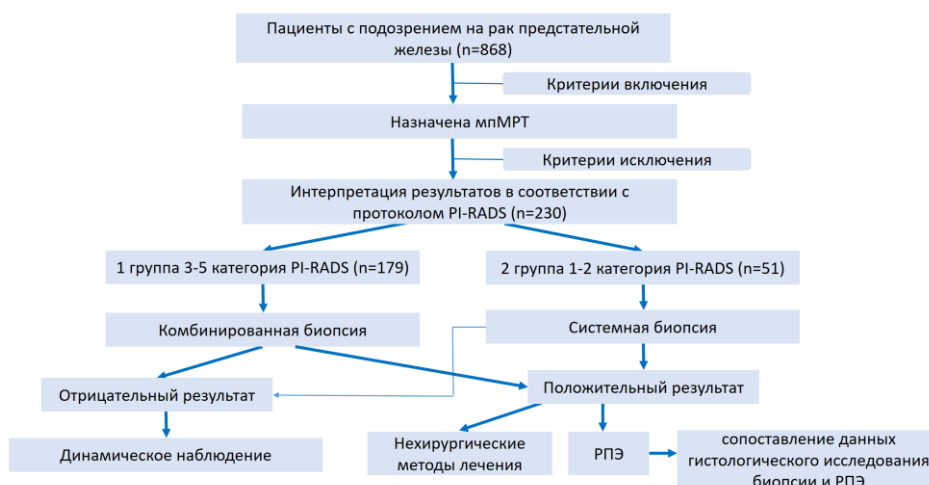


Рисунок 1 – Методология включения пациентов в исследование и анализа полученных результатов

В исследовании пациентам проводилась комбинированная биопсия, включающая в себя одномоментное выполнение таргетной и системной биопсии из трансперинеального доступа.

По каждому пациенту была собрана карта выполненной комбинированной или системной трансперинеальной биопсии. Выполнен учет количества сэмплов как ТБ, так и СБ. По каждому положительному сэмплу зафиксировано количество опухолевой ткани в биопсийном столбике (в процентах от длины столбика, $l=25$ мм). Выполнен учет клинических и лабораторных данных: возраста пациента, предшествующей биопсии в анамнезе, уровня ПСА. Выполнен учет размеров предстательной железы по данным сагиттальной и аксиальной T2 ВИ в соответствии с рекомендациями PI-RADS v.2.1.

Выполнен расчет плотности ПСА исходя из данных значений уровня сывороточного ПСА и размеров предстательной железы. Выполнен сбор данных 61 пациента с положительными результатами как ТБ, так и СБ, кому была выполнена РПЭ. Выполнено динамическое наблюдение пациентов с отрицательными данными гистологического исследования по данным клинических осмотров.

Распределение нормальности полученных результатов было проведено с помощью метода Колмогорова-Смирнова. ТБ и СБ, проведенные у одних и тех же пациентов, позволяют корректно применить статистический тест МакНемара для зависимых парных выборок. Результаты сформированы при помощи комбинационной таблицы. Статистическая проверка значимости различий между группами изменений с различным количеством биопсийных сэмплов была выполнена с помощью критерия Краскела-Уоллиса, с последующими множественными сравнениями. В качестве мер положения были выбраны медианы. Статистические различия между группами были проверены с помощью гипотезы Хи-квадрат. ROC-кривые были использованы для вычисления значений чувствительности и специфичности мпМРТ, а также мпМРТ в сочетании с ПСА и ППСА. Обработка данных производилась с помощью программы для работы с электронными таблицами Excel 10.0 для Windows (Microsoft, США).

Статистическая обработка данных при помощи аналитического пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США).

Результаты собственных исследований

В зависимости от результатов мпМРТ пациенты были разделены на 2 группы: пациенты, имеющие хотя бы 1 очаг 3–5 категории изменений по PI-RADS, вошли в 1 группу, пациенты без изменений по данным мпМРТ или с изменениями в пределах 2-й категории вошли во 2 группу.

Из 179 пациентов с положительными данными мпМРТ 140 имели по 1 таргетному очагу, 39 пациентов имели 2 и более таргетных очага, в последнем случае очаг с наибольшими размерами или с признаками прорастания капсулы железы в соответствии с номенклатурой PI-RADS был признан доминантным, наименьшее количество сэмплов в единственном или доминантном целевом очаге составило 4.

Распределение пациентов по категориям PI-RADS и подгруппам положительных и отрицательных данных представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика результатов мпМРТ

Категория изменений PI-RADS	1	2	3	4	5
Пациенты n=230	32 (14%)	19 (8%)	48 (21%)	67 (29%)	64 (28%)
Категория изменений PI-RADS	1–2 (отрицательные данные мпМРТ) 2-я группа		3–5 (положительные данные мпМРТ) 1-я группа		
Пациенты n=230	51 (22%)		179 (78%)		

Количество и распределение очагов высокой категории изменений по PI-RADS представлено в таблице 2. Общее количество очагов ТБ среди 179 пациентов с положительными результатами мпМРТ составило 222.

Таблица 2 – Количество очаговых изменений в каждой положительной категории по данным мпМРТ

Категория изменений	PI-RADS3 n=48	PI-RADS4 n=67	PI-RADS5 n=64
Количество очагов	40 – 1 очаг 8 – 2 очага	51 – 1 очаг 14 – 2 очага 2 – 3 очага	49 – 1 очаг 13 – 2 очага 2 – 3 очага
Общее количество очагов	56	85	81
Общее количество таргетных очагов n=222 у 179 пациентов			

В настоящем исследовании клинически значимым РПЖ был расценен любой опухолевый процесс 2-й категории по ISUP и выше, либо РПЖ 1-й категории по ISUP, но обнаруженный в 3-х биопсийных сэмплах и более при длине опухолевого столбика не менее 50% в одном из них. Пациенты с РПЖ 1-й категории по ISUP, но при положительных биоптатах 3 и менее, либо при длине опухолевого столбика в каждом положительном биоптате менее 50% отнесены к категории пациентов с отсутствием кзРПЖ.

В группе 1 из 179 пациентов с положительными данными мпМРТ кзРПЖ был выявлен у 110 пациентов. В группе 2 по данным СБ было обнаружено еще 7 пациентов с кзРПЖ. Таким образом, общее количество пациентов с кзРПЖ составило 117 из 230. У 40 пациентов из 117 кзРПЖ был установлен только по данным ТБ. У 70 пациентов из 117 кзРПЖ был установлен как по данным ТБ, так и по данным СБ. У 113 пациентов кзРПЖ не был обнаружен. По данным динамического наблюдения установлено, что среди 113 пациентов с отрицательными данными гистологического исследования не было кзРПЖ в течение не менее чем 14 месяцев после проведения мпМРТ.

При анализе количества положительных и отрицательных данных ТБ можно сделать вывод, что истинно положительные результаты мпМРТ были у 110 пациентов, ложноотрицательные – у 7, ложноположительные – у 69, истинно отрицательные – у 44. Это позволяет рассчитать показатели чувствительности, специфичности, общей диагностической точности, а также прогностичности положительного и отрицательного результатов. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности, ППР и ПОР мпМРТ

Показатели	Чувствительность	Специфичность	Точность	ППР	ПОР
мпМРТ	94%	39%	66,9%	61,5%	86,3%

При анализе количества положительных и отрицательных данных СБ можно сделать вывод, что истинно положительные результаты были у 77 пациентов, ложноотрицательные – у 40 (обнаруженные только по данным мпМРТ и ТБ), истинно отрицательные – у 113. Пациентов с ложноположительными результатами при СБ быть не может, т.к. референсным методом является гистологическое исследование, то все положительные результаты СБ являются истинно положительными, что определяет 100% специфичность метода. Результаты диагностической ценности СБ в нашем исследовании представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности, ППР и ПОР системной биопсии

Показатели	Чувствительность	Специфичность	Точность	ППР	ПОР
СБ	65,8%	100%	82%	100%	73,8%

Поскольку ТБ и СБ проводились у одних и тех же пациентов, корректно применение статистического теста МакНемара для зависимых парных выборок. Результаты теста представлены в виде комбинационной таблицы 5.

Таблица 5 – Комбинационная таблица данных ТБ и СБ

			СБ		Всего
			Отриц.	Положит.	
ТБ	Отриц.	Кол-во	113	7	120
		% в МРТ	94,2%	5,8%	100,0%
	Положит.	Кол-во	40	70	110
		% в МРТ	36,4%	63,6%	100,0%
Всего		Кол-во	153	77	230
		%	66,5%	33,5%	100,0%
$p < 0,01$					

В исследовании из 51 пациента с отрицательными данными мпМРТ (2-я группа) у 7 пациентов был обнаружен кзРПЖ на проведенной СБ.

Всем пациентам был выполнен ретроспективный анализ данных мпМРТ на консилиуме из 2-х врачей-рентгенологов, однако категория изменений по PI-RADS осталась неизменной.

У 1 пациента был 1 класс по ISUP, у 5 пациентов был определен 2 класс по ISUP, у 1 – 3 класс по ISUP, длина опухолевого столбика у всех пациентов была от 10 до 60%, опухоль обнаружена в периферической зоне предстательной железы. У 3-х пациентов была выполнена брахитерапия железы, и оценить объем опухолевой ткани не представляется возможным. У 3-х пациентов была выполнена РПЭ; у 1 из них по данным послеоперационного гистологического материала произошло изменение 2 класса по ISUP на 1-й; у 2 пациентов 2 и 3 класс по ISUP остался без изменений. У всех пациентов определены мелкие фокусы аденокарциномы, объем опухолевых фокусов не превышал 1 мл. Характеристика пациентов приведена в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика пациентов с отрицательными данными мпМРТ

Характеристика	Данные
Гистологическая характеристика	1 пациент с ISUP 1, 4 положительных биоптата 5 пациентов с ISUP 2, у одного изменения класса на ISUP 1 после РПЖ 1 пациент с ISUP 3
Медиана возраста	66
Медиана ПСА	7,69 нг/мл
Медиана ППСА	0,27 нг/мл

Результаты положительных данных комбинированной биопсии

Из 64 пациентов с 5-й категорией изменений по PI-RADS кзРПЖ был обнаружен у 57 пациентов (89%). Из 67 пациентов с 4-й категорией изменений по PI-RADS кзРПЖ был выявлен у 41 пациента (61%). Из 48 пациентов с 3-й категорией по PI-RADS кзРПЖ был найден у 12 пациентов (25%). Среди 1–2 категорий по PI-RADS кзРПЖ был выявлен у 8 пациентов по данным СБ – данные представлены на рис 2.

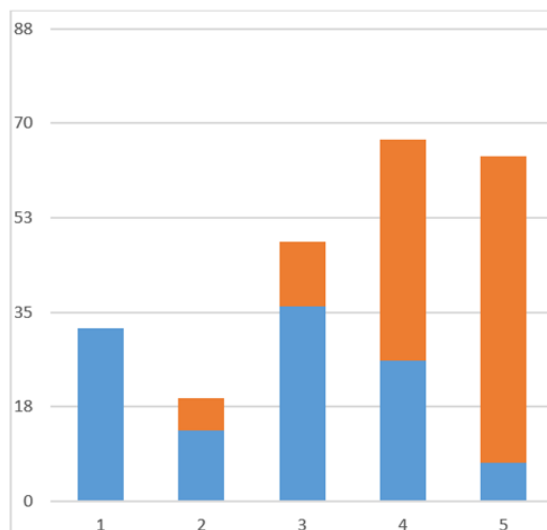


Рисунок 2 – Количество случаев кзРПЖ в каждой из категорий изменений: по горизонтальной оси 1–5 – категории PI-RADS; по вертикальной – удельный вес определяемых опухолевых очагов в каждой категории (%); оранжевым цветом выделен кзРПЖ, синим – отсутствие опухолевого поражения

Влияние количества сэмплов биопсии на результаты таргетной биопсии

У 179 пациентов с положительными данными мПМРТ была выполнена разметка 222 очагов для ТБ. Количество сэмплов на 1 таргетный очаг, а также распределение таргетных очагов и результаты биопсии в положительных таргетных очагах представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение таргетных очагов, количество положительных таргетных очагов

Количество сэмплов в таргетном очаге	Количество таргетных очагов	Количество таргетных очагов с положит рез-ми	Общее количество сэмплов в положительных очагах	Количество положительных сэмплов	%
2	56	19	38	23	60,5
3	59	34	102	70	68,6
4	72	48	192	137	71,3
5	29	20	100	73	73,0
6	6	4	24	17	70,8
	Общее, n=222	125 очагов у 110 пациентов	n=456	n=320	

Как видно из приведенной таблицы:

Количество точек биопсии составило от 2 до 6 в зоне 1 целевого очага; определялось врачом-урологом в зависимости от его размеров. Среднее количество точек сэмплов на один очаг составило 3,9. Среднее количество положительных биоптатов составило 2,9.

ТБ из 2-х точек была выполнена в 56 очагах, в 19 очагах по данным гистологического исследования был установлен кзРПЖ. Из 38 сэмплов в таргетных очагах положительными были только 23 (60,5%). ТБ из 3-х точек была выполнена в 59 очагах, в 34 очагах по данным гистологического исследования был установлен кзРПЖ. Из 102 сэмплов в таргетных очагах положительными были только 70 (68,6%). ТБ из 4-х точек была выполнена в 72 очагах, в 48 очагах по данным гистологического исследования был установлен кзРПЖ. Из 192 сэмплов в таргетных очагах положительными были только 137 (71,3%). ТБ из 5-ти точек была выполнена в 29 очагах, в 20 очагах по данным гистологического исследования был установлен кзРПЖ. Из 100 сэмплов в таргетных очагах положительными были только 73 (73,0%). ТБ из 6-ти точек была выполнена в 6 очагах, в 4 очагах по данным гистологического исследования был установлен кзРПЖ. Из 24 сэмплов в таргетных очагах положительными были только 17 (70,8%).

Выделенные 5 групп очаговых изменений по количеству сэмплов биопсии (от 2 до 6) и полученные данные о количестве положительных результатов позволяют графически отобразить зависимость данных факторов между собой. Результаты отображены на диаграмме (рисунок 3). Возможно предположить, что при достижении определенного количества сэмплов (в нашем исследовании от 4 до 6) дальнейшего увеличения точности не произойдет.

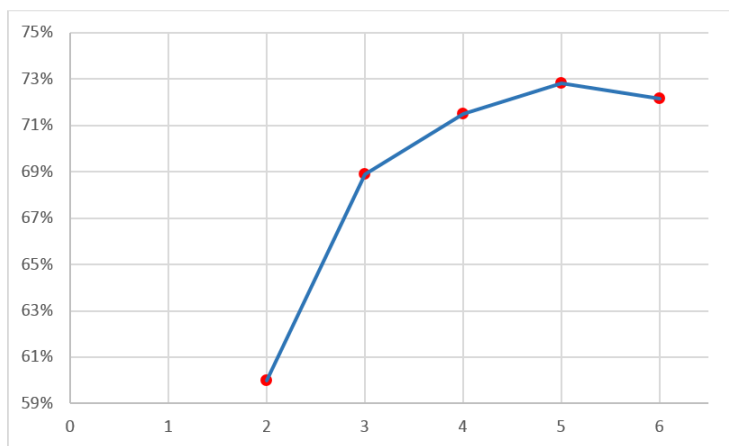


Рисунок 3 – Зависимость точности ТБ (вертикальная ось) от количества биопсийных столбиков в зоне интереса (горизонтальная ось)

Распределение полученных результатов отличается от нормального (проверка была выполнена с помощью метода Колмогорова-Смирнова). Статистическая проверка значимости различий между группами была выполнена с помощью критерия Краскела-Уоллиса с последующими множественными сравнениями в пакете Statistical10, StatSoft, Inc. Медианы были определены в качестве мер положения.

Результаты наблюдения группы пациентов с отрицательными данными биопсии

Всего за время выполнения работы было выявлено 113 пациентов с отрицательными данными как СБ, так и ТБ. С учетом сохраняющейся вероятности наличия кзРПЖ данная группа пациентов проходила наблюдение в сроки от 40 мес. до минимального срока наблюдения – 14 мес., средний срок наблюдения составил 22 мес.

76 пациентов из 113 после комбинированной биопсии получали противовоспалительную терапию со снижением уровня ПСА.

22 пациента из 113 также проходили противовоспалительную терапию без существенной динамики ПСА. С учетом отсутствия падения ПСА, при исходном его повышении, всем пациентам в сроки от 24 до 11 месяцев была выполнена повторная мпМРТ предстательной железы. У 14 пациентов МР-картина

сохранялась без выраженной динамики. У 8 пациентов также на фоне отсутствия выраженной динамики была выполнена повторная комбинированная биопсия с отрицательными данными гистологического исследования.

У 15 пациентов отмечен умеренный рост ПСА, всем была выполнена повторная мпМРТ малого таза. У 8 пациентов динамики в сравнении с ранее выполненной мпМРТ отмечено не было. Выполненная повторная комбинированная биопсия (6 пациентов) и СБ (2 пациента) была с отрицательными данными гистологического исследования. При анализе скорости роста ПСА установлено, что среднее увеличение маркера не превышало 0,7 нг/мл в год, что с учетом данных биопсии, было расценено как не связанное с опухолевым ростом.

У 7 пациентов отмечено появление новых очаговых изменений 3–5 категории по PI-RADS, в связи с чем была выполнена повторная комбинированная биопсия. У 3 пациентов из 7 был обнаружен кзРПЖ (2 пациента ISUP 2, 1 пациент ISUP 3), но все они были обнаружены в сроки 29 мес., 26 мес. и 19 мес. после выполненной первичной комбинированной биопсии. С учетом обнаружения признаков опухолевого роста в большие временные промежутки после комбинированной биопсии при первичном исследовании, с высокой долей вероятности можно предположить истинную природу отрицательных данных гистологического исследования на момент проведения исследования. У оставшихся 4 пациентов результаты повторной морфологической верификации были отрицательные.

Таким образом, из 113 пациентов только у 3 пациентов был выявлен кзРПЖ в сроки 19–29 мес во вновь появившихся очагах по данным мпМРТ. У данных 3х пациентов была выполнена РПЭ, стадия по результатам послеоперационного исследования материала – pT2a и pT2b, отдаленные метастазы не обнаружены.

Распределение результатов мпМРТ и ТБ у пациентов с первичной биопсией и ранее проведенной СБ в анамнезе

Среди 230 пациентов 18 ранее имели проведенную СБ в анамнезе. В связи с сохраняющимся ростом ПСА, им была назначена мпМРТ, по результатам которой – комбинированная биопсия ПЖ. 212 пациентам процедура биопсии ПЖ была выполнена первично.

У всех 18 пациентов с проведенной СБ в анамнезе, по данным мпМРТ были обнаружены изменения 4й (n=3) и 5й (n=15) категории по PI-RADS. У всех пациентов в зоне ТБ был диагностирован кзРПЖ. Из 212 первичных пациентов кзРПЖ был диагностирован у 99 пациентов. 100% вероятность обнаружения опухоли по результатам ТБ у пациентов ранее перенесших биопсию позволяет отказаться от СБ у пациентов с наличием положительных результатов мпМРТ.

Корреляция клинических и лабораторных данных с вероятностью наличия кзРПЖ

Существенно значимым предиктором РПЖ является комбинация данных мпМРТ и различных вариантов ПСА. Доказанный рост ПСА, связанный с естественным увеличением ПЖ в течение жизни, значительно снижает специфичность метода. Разделив ПСА на объем ПЖ появляется возможность оценить количество ПСА, обусловленное 1 мл объема предстательной железы – тем самым нормализуется показатель и потенциально увеличивается его диагностическая точность.

Для оценки точности комбинации PI-RADS и данных ПСА был применен анализ с помощью ROC-кривых (рисунок 4, таблица 8).

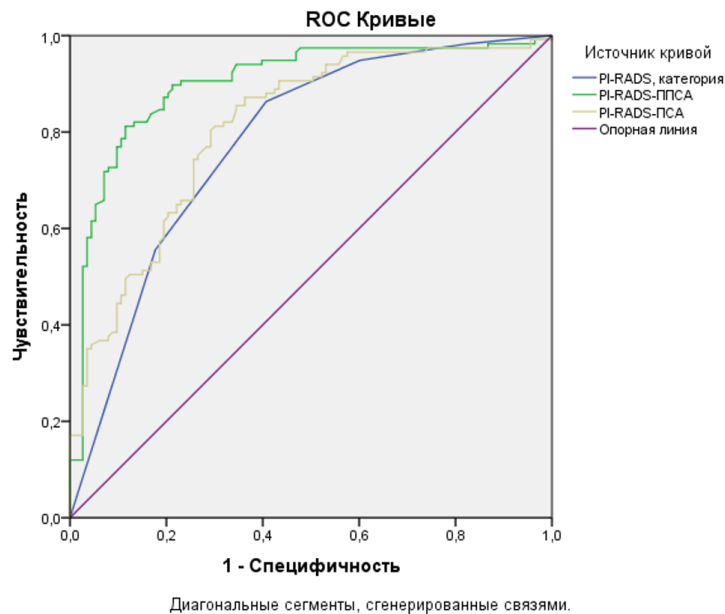


Рисунок 4 – ROC-кривые влияния PI-RADS, а также комбинации PI-RADS-ПСА и PI-RADS-ППСА на вероятность наличия кзРПЖ

В соответствии с приведенным графиком можно сделать вывод, что если комбинация данных мпМРТ и значений ПСА существенно не меняет общую диагностическую точность мпМРТ, то сочетание мпМРТ и ППСА в определенной степени повышает чувствительность и специфичность мпМРТ.

Таблица 8 – Характеристика ROC-кривых

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
PI-RADS, категория	,778	,031	,717	,839
PI-RADS-ППСА	,901	,022	,858	,943
PI-RADS-ПСА	,810	,028	,754	,866

Естественным образом не может быть порога отсечения, после которого значения плотности ПСА будут приобретать 100% специфичность, однако мы проанализировали количество кзРПЖ в группах пациентов с различными значениями плотности ПСА.

Из 117 пациентов с кзРПЖ: 80 (67%) имели значение ППСА выше 0,2 нг/мл/мл; у 29 (25%) данный показатель находился в интервале 0,1–0,2 нг/мл/мл; и 8 (7%) данный показатель был до 0,1 нг/мл/мл. Среди 113 пациентов с отрицательными данными биопсии у 18 (16%) пациентов ППСА был выше 0,2 нг/мл/мл, у 49 (43%) уровень ППСА находился в интервале 0,1–0,2 нг/мл/мл, у 46 (41%) пациентов данный показатель был ниже 0,1 нг/мл/мл.

Сравнение результатов гистологического исследования СБ и ТБ у пациентов, перенесших РПЭ

Среди 117 пациентов с установленным диагнозом кзРПЖ у 70 (59,8%) пациентов он был диагностирован как по данным ТБ, так и СБ; у 7 (6%) – исключительно по данным СБ; у 40 (34,2%) пациентов – по данным ТБ. Из 70 пациентов, кому диагноз был установлен на основании как ТБ, так и СБ, 61 пациенту была выполнена РПЭ, далее выполнено сравнение результатов гистологического исследования после ТБ и СБ с данными послеоперационного

материала. По данным РПЭ в сравнении с данными гистологического исследования после ТБ из 61 пациента класс опухоли по ISUP не изменился у 49 пациентов (80,3%), у 10 (16,4%) пациентов произошло увеличение класса ISUP и у 2 (3,3%) пациентов произошло снижение класса ISUP. По данным РПЭ в сравнении с данными гистологического исследования после СБ из 61 пациента класс опухоли по ISUP не изменился у 43 пациентов (70,5%), у 17 (27,8%) пациентов произошло увеличение класса ISUP и у 1 (1,7%) пациента произошло снижение класса ISUP.

Сравнение количества опухолевой ткани в положительных сэмплах ТБ и СБ было проведено в группе 49 пациентов с ТБ с неизменным классом по ISUP после РПЭ и 43 пациентов с СБ с неизменным классом по ISUP после РПЭ. Медианное количество ткани в положительных биоптатах ТБ составило 82% (5–100%), медианное количество ткани в положительных биоптатах СБ составило 64% (5–100%). Общее количество измененных категорий в группе ТБ составило 12 (19,6%), общее количество измененных категорий в группе СБ составило 18 (29,5%). Значение χ^2 равно 43,39, $p < 0,0000001$, что свидетельствует о статистически значимой вероятности различия количества опухолевой ткани при выборе метода биопсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение мпМРТ и выполненной по ее результатам комбинированной биопсии повышает точность диагностики РПЖ. Потенциальная возможность выявления всех агрессивных форм на ранней стадии заболевания потенциально увеличит 5-летнюю выживаемость, а также продолжительность жизни пациентов. Сопоставимая с данными РПЭ точность гистологического исследования после ТБ повысит эффективность стратификации пациентов по группам риска и в ряде случаев может помочь избежать ненужных медицинских вмешательств. Высокая ПОР мпМРТ может стать основанием для динамического наблюдения части пациентов, с учетом клинично-лабораторных показателей, без биопсии и последующей морфологической верификации.

ВЫВОДЫ

1. мпМРТ обладает высокой информативностью в выявлении кзРПЖ: чувствительность – 94%, специфичность – 39%, точность – 67%, прогностичность положительного результата – 62%, прогностическая ценность отрицательного результата – 86%.
2. Разработан алгоритм планирования и протокол навигации фьюжн-биопсии под контролем МРТ-ТРУЗИ.
3. ТБ в диагностике кзРПЖ имеет преимущества по сравнению с СБ. Чувствительность ТБ и СБ предстательной железы составили 94% и 66%. Прогностическая ценность отрицательного результата – 86% и 74% соответственно.
4. У пациентов с 1-2 категориями изменений по PI-RADS v.2.1 в 14% случаев был обнаружен кзРПЖ по данным СБ, что свидетельствует о необходимости ее выполнения у пациентов с «отрицательными результатами» МРТ при наличии клинических показаний.
5. Точность ТБ коррелирует с количеством выполненных биоптатов. Статистически установлено повышение вероятности обнаружения опухоли в истинно положительном очаге на 13,5% при увеличении количества точек биопсии с 2х до 4х.
6. Прогностическая ценность отрицательного результата комбинированной биопсии составила 100%, что свидетельствует об истинном отсутствии кзРПЖ у пациентов после процедуры, подтвержденным результатами динамического наблюдения пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с подозрением на РПЖ перед морфологической верификацией рекомендуется проведение мпМРТ.
2. Предпочтительными для навигации и планирования ТБ являются Т2 ВИ, обладающие в 6 раз более высокой контрастностью в сравнении ДВИ.

3. Для обеспечения высокого качества интерпретации мпМРТ необходимо ретроспективное сопоставление данных мпМРТ, навигационных карт и результатов гистологического исследования.

4. Для снижения количества ложноотрицательных результатов при ТБ, рекомендуется выполнять не менее 4-х биоптатов из зоны интереса, установленной по данным мпМРТ.

5. У всех пациентов с ранее перенесенной СБ в анамнезе и установленной 3-5 категорией изменений по PI-RADS v2.1. достаточным является выполнение ТБ. Дополнительное выполнение СБ в составе комбинированной биопсии не увеличивает информативность методики.

6. Рекомендуется изолированное планирование разметки фьюжн-биопсии после выполнения СБ для исключения влияния данных мпМРТ на информативность СБ, это позволяет исключить перекрестный результат и сохранить высокую информативность ТБ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой дальнейшей разработки темы является валидизация высокой ПОР мпМРТ, что может послужить основанием для отказа от биопсии в случае отрицательных данных мпМРТ. Необходимо накопление опыта и проспективный сбор данных на больших группах пациентов для более точного определения порогового критерия, при котором возможно динамическое наблюдение пациентов без выполнения биопсии. Необходим поиск путей уменьшения количества сэмплов комбинированной биопсии, без снижения диагностической точности методики, а также точности мпМРТ. Перспективной является выработка общепринятых рекомендаций и стандартов на всех этапах выполнения фьюжн-биопсии: от направления на мпМРТ и ее выполнения, регламента фьюжн-биопсии, регламента сроков динамического наблюдения пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рубцова, Н.А. PI-RADS v2.1: движение на пути к ясности (комментарии к обновленной версии) / Н.А. Рубцова, А.В. Мищенко, В.В. Данилов, **Г.А. Гулин** [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 15-28.
2. Зырянов, А.В. Влияние количества биоптатов, взятых при таргетной биопсии предстательной железы, на вероятность положительного результата у пациентов с клинически значимым раком предстательной железы / А.В. Зырянов, **Г.А. Гулин**, Н.А. Рубцова [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 62-69.
3. **Гулин, Г.А.** Мультипараметрическая МРТ и комбинированная биопсия предстательной железы: возможности, преимущества и недостатки / Г.А. Гулин, А.В. Зырянов, Н.А. Рубцова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2021. – Т.25, № 2. – С.138-152.