

ДИНАМИЧЕСКАЯ МРТ – НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРОСТАТЫ

Китаев С.В., Круглина Р.В., Нестеров С.Н.

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

УДК: 616.65-006: 537.635: 616-073.756.8

Резюме

Методом динамической МРТ обследовано 50 больных с повышением уровня сывороточного ПСА. Выявлено 71 подозрительных очагов контрастного усиления. Распределение контрастного вещества в очагах проявлялось тремя типами динамических кривых. Первый тип (линейного усиления) наблюдался в 23 очагах, второй (раннее усиление в течение 1–2 мин с последующим плато) – в 24 очагах. Третий тип кривой (раннее усиление в течение 1–2 мин с последующим вымыванием контрастного вещества) – в 24 очагах. В аденокарциноме чаще (18 случаев) встречался 3 тип динамической кривой, что подтверждено критерием z ($z=3.953$, $p<0.05$). Чувствительность динамической МРТ в диагностике рака простаты составила 86%, специфичность – 95%, общая точность – 92%, предсказательная ценность положительного результата – 93%, предсказательная ценность отрицательного результата – 91%.

Ключевые слова: рак простаты, динамическая МРТ, трансректальная биопсия.

DYNAMIC MRT – NEW METHOD OF THE PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS

Kitaev S.V., Kruglina R.V., Nesterov S.N.

50 patients with increasing of level of serum prostate specific antigen were examined by the dynamic MRT method. There were revealed 71 suspicious contrast enhancement centers. The distribution of contrast substance in the centers was presented by three types of dynamic curves. The first type (linear enhancement) was observed in 23 centers, second (early enhancement during 1–2 min. with subsequent plateau) – in 24 centers. The third type of curve (early enhancement during 1–2 min. with subsequent washing away of contrast substance) – in 24 centers. 3 types of a dynamic curve was more often observed in case of adenocarcinoma (18 cases), that is confirmed by criterion z ($z=3.953$, $p<0.05$). Sensitivity of the dynamic MRT in prostate cancer diagnostics was 86%, specificity – 95%, general accuracy – 92%, predictive value of positive result – 93%, predictive value of negative result – 91%.

Keywords: prostate cancer, dynamic MRT, transrectal biopsy.

Рак простаты (РП) по частоте занимает второе место среди злокачественных заболеваний у мужчин, и с начала 90-х годов отмечается стойкая тенденция к увеличению его выявляемости среди средней возрастной группы [7]. Наиболее общепринятыми скрининговыми методами диагностики РП наряду со стандартным пальцевым исследованием считается определение уровня ПСА (простатспецифического антигена) сыворотки и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Хотя чувствительность и специфичность диагностики при сочетании трех методов (ТРУЗИ, пальцевое исследование и ПСА) достигает, соответственно, 90% и 85%, выявление рака при биопсии составляет всего 33% [8, 9, 10, 11]. С одной стороны, проблема состоит в низкой специфичности скрининговых методов и трудностях дифференциальной диагностики, с другой – отрицательный результат биопсии может быть объяснен ее неселективностью. Даже при использовании самой современной расширенной мультифокальной биопсии при традиционных методах отбора пациентов, процент выявленных раков по результатам некоторых исследователей [3] составляет всего 38%. Тем не менее, при повторной биопсии, выполненной прицельно из участков, которые при проведении трансректальной МРТ подозрительны на рак, процент подтверждения диагноза значительно выше [5].

Таким образом, становится очевидной необходимость введения дополнительных критериев добиопсийной диагностики РП с применением новых лучевых методов. В работах по изучению возможностей стандартной методики МРТ с поверхностной катушкой в диагностике

локализованных форм рака было показано, что чувствительность метода зависит от степени дифференцировки опухоли. Вместе с тем, существуют исследования, в которых указывается, что в случаях обильной васкуляризации органа чувствительность ТРУЗИ в диагностике рака повышается с 75 до 81%, а специфичность с 40 до 77% [2]. В этой связи представляет интерес изучение особенностей фармакокинетики контрастного вещества при динамической МРТ с болюсным контрастированием [6]. В известных нам источниках все авторы отмечают раннее и интенсивное накопление контрастного препарата в раковой опухоли, однако для дифференциальной диагностики используются фармакокинетические параметры, расчет которых требует очень тщательного сбора данных, и громоздких вычислений, хорошо работающих в экспериментальной модели, но неосуществимых в клинической практике. Причем данные различных авторов достаточно противоречивы [4, 13, 15, 16, 17]. Таким образом, можно сказать, что на сегодняшний день нет универсальных рекомендаций, касающихся техники проведения и критериев оценки результатов динамической МРТ простаты.

Цель исследования – оценка возможностей динамической МРТ с болюсным контрастированием в диагностике локализованных форм РП и дифференциальной диагностике с доброкачественными изменениями.

Материал и методы

Обследовано 50 пациентов, у которых на основании повышения уровня ПСА крови в пределах от 3.8 нг/мл до

68 нг/мл высказано подозрение на РП. Средний возраст составлял 67 ± 8 лет. У всех больных МРТ проводилась до диагностической пункции. Магнитно-резонансную томографию выполняли на томографе с напряженностью магнитного поля 1.5 Т с использованием поверхностной катушки для тела. После стандартных режимов исследования всем пациентам проводили динамическую контрастную МРТ с болюсным контрастированием по описанной ниже методике.

До введения контрастного вещества выполняли нативный скан. Время выполнения одного скана в зависимости от количества срезов составляло от 14 до 16 с. После введения контрастного вещества выполняли серию динамических сканов: на 30, 70, 100 и на 300 с. По мере реконструкции каждого скана осуществлялось автоматическое вычитание преконтрастного скана из каждого постконтрастного с построением субтракционных изображений.

Субтракционные изображения оценивали на предмет наличия накапливающих контрастное вещество участков. Особое внимание уделяли участкам с ранним (в 1–2 минуты после введения контрастного вещества) интенсивным усилением сигнала. При обнаружении таких очагов изучали динамику контрастного усиления путем построения кривой «интенсивность – время». Для этого в области подозрительного очага выбирали зону интереса округлой или полициклической формы, соответствующей форме очага. Градиент контрастного усиления оценивали в относительных единицах (процентах) в автоматическом режиме при построении кривой по формуле:

$$SI(\%) = \frac{SI_{post} - SI_{pre}}{SI_{pre}} \times 100 ,$$

где SI – максимальная интенсивность сигнала в абсолютных единицах: post – после введения контрастного вещества, pre – до введения контрастного вещества. При оценке динамической кривой обращали внимание на максимальный градиент усиления интенсивности сигнала, на время наступления этого максимального градиента и его устойчивость. Таким образом, каждый раз мы фиксировали один из трех типов кривых динамики контрастного усиления патологического очага. Это: I тип (линейный) – персистирующее усиление сигнала в очаге; II тип (плато) – раннее усиление, остающееся устойчивым при последнем измерении; III тип (вымывание) – раннее усиление с последующим вымыванием контрастного вещества из очага. Контрастное усиление в очаге считалось устойчивым, если интенсивность сигнала от него при последнем измерении не менялась более чем на 10%.

Проекционное расположение каждого подозрительного участка накопления контрастного вещества отмечали на коронарной диаграмме с целью последующего выполнения прицельной биопсии. Результаты биопсии сопоставляли с результатами МРТ. При этом подсчитывали количество очагов накопления контрастного вещества

с линейной динамикой контрастного усиления, с плато и вымыванием, имеющих место при доброкачественных изменениях (простатит, железисто-стромальная гиперплазия) и при РП. С помощью критерия z сравнивали доли встречаемости каждой кривой динамики контрастного усиления при доброкачественных изменениях и раке. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

Кроме изучения динамики контрастного усиления, сравнивали отличия средних относительного градиента максимальной интенсивности сигнала при доброкачественных изменениях (простатит, железисто-стромальная гиперплазия, ПИН) и раке. Для этого использовали критерий Стьюдента с 95% доверительным интервалом.

Результаты

При МРТ простаты в T2/tse последовательности у 50 больных было выявлено 71 подозрительных на рак очагов. Однако, в большинстве из них вероятность опухолевого поражения расценивалась как сомнительная или маловероятная. Только у 11 пациентов изменения, выявленные в T2/tse последовательности, расценивались как сильно подозрительные. В ходе выполнения динамической МРТ у всех без исключения пациентов наблюдался один и тот же образец контрастного усиления, а именно: контрастное вещество накапливалось в центральной (парауретральной) зоне железы по узловому типу. В нормальной неизменной периферической зоне железы контрастное вещество не накапливалось или накопление имело легкий диффузный характер с линейной динамикой усиления в случаях застоя секрета или хронического простатита (рис. 1, 2). В последнем случае участку усиления в динамической МРТ соответствовала зона гипоинтенсивности в T2/tse.

На фоне описанного усиления у 50 пациентов в области периферической или переходной зон были выявлены очаги накопления контрастного вещества в количестве 71, подозрительные на рак. Очаги считали подозрительными

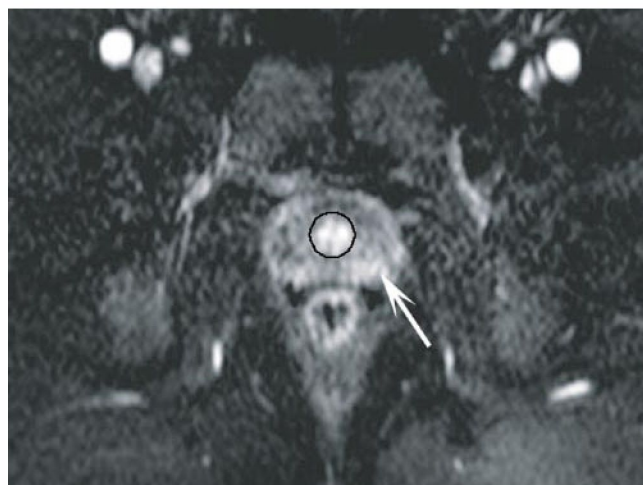


Рис. 1. Контрастирование простаты у больного хроническим простатитом. Усиление сигнала от парауретральных отделов (обведено). В периферической зоне усиление сигнала незначительное, носит диффузный характер (стрелка)

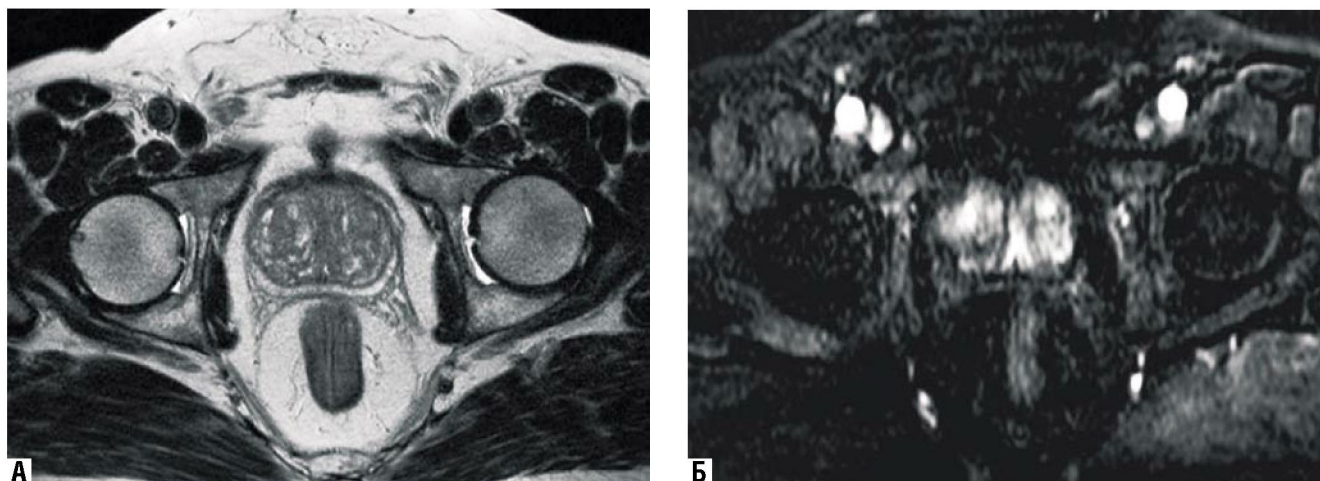


Рис. 2. Контрастирование простаты у больного ЖСГ. А – T2/tse, Б – T1/tfl с контрастированием (субтракционное изображение). Узлы гиперплазии интенсивно и негомогенно накапливают контрастное вещество. Периферическая зона «чистая»

при наличии одного или более из перечисленных ниже признаков (рис. 3):

- локализация в области периферической или переходной зоны;
- раннее (с первой минуты) и интенсивное (с градиентом усиления более 100%) усиление интенсивности сигнала;
- наличие гипоинтенсивного сигнала от очага в T2/tse.

В последующем была выполнена селективная трансректальная биопсия всех 50 подозрительных очагов. Доброкачественные изменения выявлены в 29 пробах, аденокарцинома – в 42.

Изучение динамики накопления контрастного препарата в очагах позволила выделить 3 типа кривых интенсивность-время: 1-й тип (рис. 4) – линейный или близкий к нему, означающий непрерывное накопление контрастного вещества; 2-й тип (рис. 4) – раннее и интенсивное усиление (в 1–2 минуту) с последующим

плато (отсутствием динамики); 3-й тип (рис. 5) – раннее интенсивное усиление с последующим вымыванием контрастного вещества, начиная со 2–3 минуты («wash out»). Сопоставление различных типов кривых с гистологическим исследованием материала, полученного после пункционной биопсии или радикальной простатэктомии, представлены в таблице 1. Между частотой различных типов динамических кривых различий не было. Первый тип кривой выявлен в 23 очагах, второй – в 24 и третий – в 24. Из них доброкачественные изменения, к которым относилась фиброзно-мышечная и железисто-стромальная гиперплазия, были выявлены в 42 пробах, а рак – в 29. При этом для рака был более характерен 3-й тип кривой (18 случаев), что подтверждено критерием z для парных сравнений с 95% доверительным интервалом.

В 6 очагах с аденокарциномой наблюдался линейный (персистирующий) тип динамики усиления, в 5 – плато. В 2 очагах, где также наблюдался 3-й тип кривой, была выявлена простатическая интраэпителиальная неоплазия

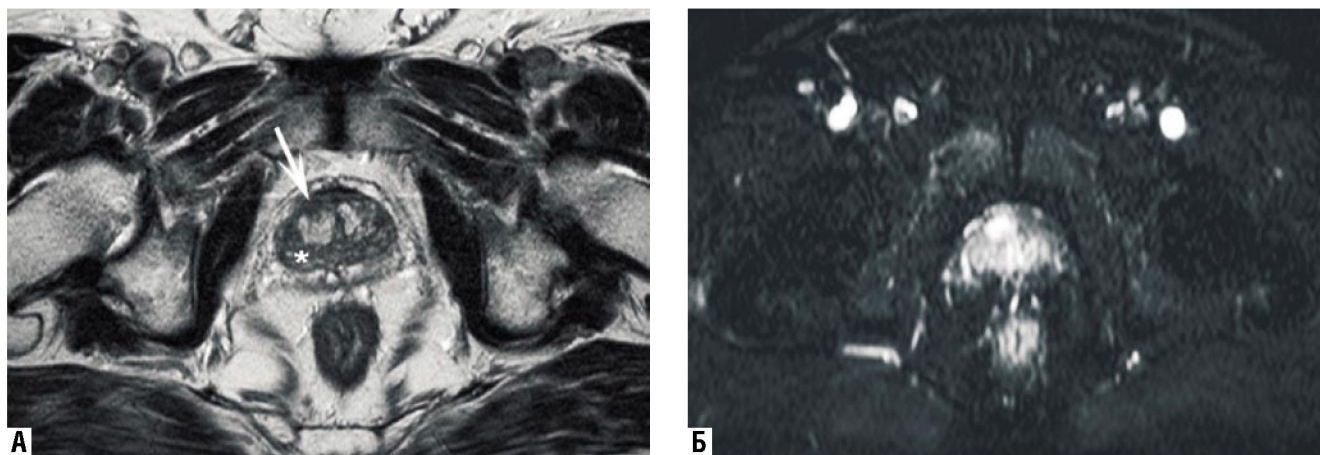


Рис. 3. Рак простаты. В T2/tse импульсной последовательности (А) в правой доле определяется гипоинтенсивный очаг (стрелка). На динамической МРТ (Б) в опухолевом узле наблюдается раннее и интенсивное накопление контрастного вещества

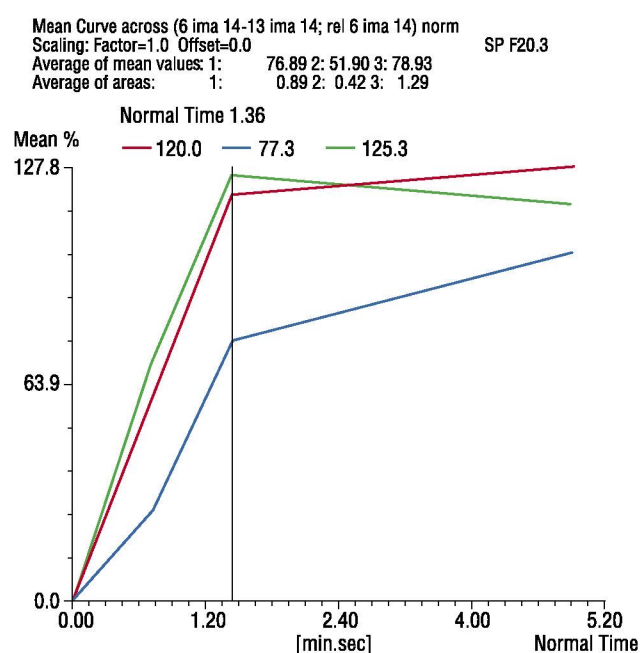


Рис. 4. Динамические кривые «интенсивность-время». Точечная и сплошная линии представляют тип кривой «плато». Пунктирная линия представляет персистирующее усиление сигнала с течением времени близкое к линейной зависимости (линейный тип кривой)

Табл. 1. Сравнение частоты различных типов динамических кривых при раке ПЖ и доброкачественных изменениях

Гистологическое заключение	Типы динамических кривых			Всего
	I	II	III	
Аденокарцинома	6	5	18	29
Доброкачественный процесс (всего)	17	19	6	
– простатит	9	4	–	42
– ПИН*	–	1	3	
– ЖСГ	8	14	3	
Критерий z для парных сравнений	z=1.425 (p>0.05)	z=2.2 (p>0.05)	z=3.953 (p<0.05)	

* – простатическая интраэпителиальная неоплазия

(ПИН) – ложно положительные результаты. В 3 случаях в аденокарциноме наблюдалось диффузное усиление периферических отделов железы с линейным типом кривой, а в одном – раннее интенсивное усиление с последующим плато. Все четыре очага были неверно расценены нами как проявления простатита (ложно отрицательный результат). Таким образом, количество истинноположительных МРТ-заключений составило 25, ложноотрицательных – 4, истинноотрицательных – 40, ложноположительных – 2.

У всех пациентов с 2-ым и 3-им типом динамической кривой максимальный прирост интенсивности сигнала приходился на временной отрезок 1–2 мин. Среднее значение максимального градиента усиления сигнала (в %) при раке и доброкачественных изменениях не отличалось и составило 101 ± 18 и 102 ± 26 , соответственно.

Чувствительность динамической МРТ с контрастированием в диагностике рака простаты составила 86%,

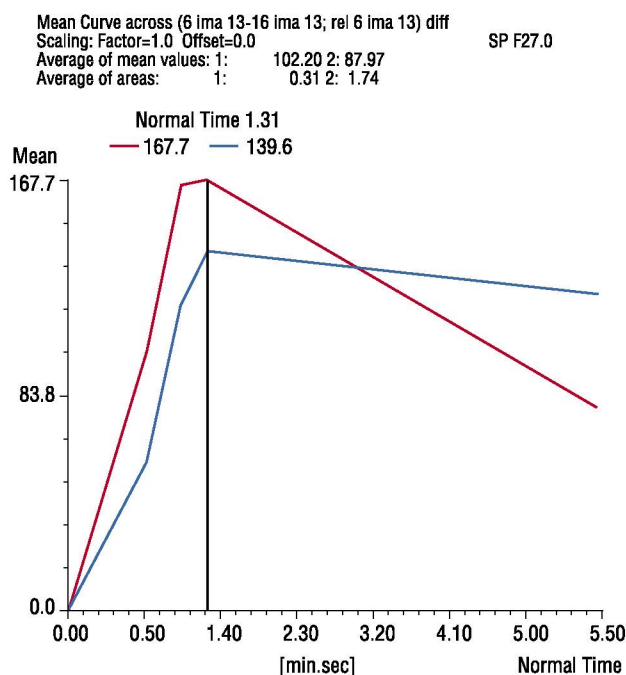


Рис. 5. Третий тип кривой «wash out». Максимальная интенсивность сигнала достигается к концу второй минуты. Затем наблюдается постепенное вымывание

специфичность – 95%, общая точность – 92%, предсказательная ценность положительного результата – 93%, предсказательная ценность отрицательного результата – 91%.

Обсуждение

Большинство работ, посвященных динамической МРТ с болюсным контрастированием в диагностике различных заболеваний, основаны на двухкомпонентной модели фармакокинетики хелатов гадолиния [14]. Данная модель описывает обмен контрастным препаратом между двумя компонентами: плазмой крови и экстрацеллюлярным пространством. Введенное в вену контрастное вещество, пройдя малый круг, попадает в аорту. В первую минуту исследования доминирующую роль в усилении патологического очага играет сосудистая составляющая. То есть, интенсивное накопление контрастного вещества в первую минуту исследования объясняется хорошей васкуляризацией образования. Общеизвестен факт, что злокачественные опухоли продуцируют эндотелиальный фактор роста, индуцирующий рост в опухоли патологической сосудистой сети, представленной широкими прямыми капиллярами с повышенной проницаемостью эндотелия [12]. Другой характерной особенностью патологической сосудистой сети является наличие артериовенозных шунтов.

На 2-ой минуте достигающее капилляров контрастное вещество выходит в интерстиций. Таким образом, с появлением контрастного вещества в интерстиции в усилении сигнала будут участвовать уже обе компоненты. С этого момента они будут находиться в состоянии непрерывного обмена контрастным веществом по прин-

ципу химического градиента. Очевидно, что чем больше емкость интерстициального пространства, тем меньшая порция контрастного вещества попадет обратно в кровоток и будет элиминироваться почками. Это, в свою очередь, меньше отразится на общем пуле контрастного вещества, участвующего в дальнейшем изменении интенсивности сигнала (с 3–5 минуты).

Однако, данная особенность фармакокинетики не может объяснить раннее вымывание контрастного вещества, которое в наших исследованиях начиналось уже со второй минуты. Мы считаем, что именно наличие артериовенозных шунтов объясняет механизм раннего снижения интенсивности сигнала в 3-ем типе динамической кривой.

К сожалению, обильная васкуляризация с повышенной проницаемостью капилляров характерна не только для злокачественных процессов. Аденома простаты также хорошо кровоснабжается и при контрастном усилении также демонстрирует очаги раннего и интенсивного накопления контрастного вещества. Аденома также может содержать артериовенозные шунты, поэтому диагностика рака в центральной или переходной зоне продолжает оставаться проблемой. В дифференциальной диагностике помогает редкая частота рака, локализованного только в центральной зоне простаты (по данным литературы [18] всего в 5%). Также, третий тип кривой мы наблюдали в трех очагах с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН), которая представляет собой внутриацинарную пролиферацию эпителиоцитов и относится к предраковым состояниям. По данным литературы [1] у 50% пациентов, в биоптате которых обнаруживается ПИН, при повторной биопсии выявляется рак.

Два ошибочных предположения об отсутствии рака у пациентов с хроническим простатитом можно объяснить недостаточной скоростью введения контрастного вещества на этапе освоения методики, когда наблюдалось диффузное усиление всех отделов железы, и ошибками в выделении области интереса.

По поводу 2-го и 3-го типов кривых, все-таки имевших место при раке, но встречавшихся достоверно реже, можно сказать, что своего максимального градиента усиления аденокарцинома достигала всегда быстрее по сравнению с нормальной тканью, что позволяло визуализировать ее достаточно четко. Мы надеемся, что наше предположение подтвердится и в дальнейшем на большем количестве наблюдений.

Выводы

1. Динамическая МРТ является высокоинформативным методом первичной диагностики рака предстательной железы. С вероятностью, превышающей 95%, можно утверждать, что для рака более характерен 3-й тип кривой динамики контрастного усиления («wash out»).

2. По градиенту максимального усиления интенсивности сигнала, доброкачественные изменения предстательной железы (хронический простатит, гиперплазия) и рак не имеют достоверных различий, поэтому данный

критерий нельзя использовать в дифференциальной диагностике.

3. Полученные результаты могут служить надежным основанием для внедрения в клиническую практику прицельной трансректальной биопсии из подозрительных участков железы, обнаруженных после проведения динамической МРТ.

Литература

1. Александров В.П., Карелин М.И. Рак предстательной железы. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. – 148 с.
2. Гажонова В.Е. Значение ТРУЗИ с УЗ-ангиографией в дифференциальной диагностике гипохогенных участков предстательной железы // Мед. Виз. 2000. – №4. – С. 28–33.
3. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Головатенко-Абрамов К.В. и др. Возможности МРТ с динамической цистовезикулопростатографией в дифференциальной диагностике рака предстательной железы и простатита // Мед. Виз. – 2005. – №3. – С. 88–99.
4. Barentsz J.O., Engelbrecht M., Jager G.J. et al. Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer // J. Magn. Reson. Imaging. – 1999. – Vol. 10, №3. – P. 295–304.
5. Beyersdorff D., Taupitz M., Winkelmann B. et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MRI // Radiology. 2002. V. 224. P. 701–706.
6. Buckley D.L., Roberts C., Parker G.J. et al. Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR Imaging – Initial Experience // Radiology. 2004. V. 233. P. 709–715.
7. Campbell's urology / P.C. Walsh. 8th ed. Philadelphia etc.: Saunders, 2002. V. 4. P. 2623–3952.
8. Cornud F., Belin X., Piron D. et al. Color Doppler-guided prostate biopsies in 597 patients with elevated serum PSA level: impact of Gleason score for nonpalpable lesions // Urology. 1997. V. 49. N 15. P. 709–715.
9. Ellis W.J., Brawer M.K. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? // J. Urol. 1995. V. 153. P. 1496–1498.
10. Keetch D.W., Catalona W.J., Smith D.S. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values // J. Urol. 1994. V. 151. P. 1571–1574.
11. Kravchik S., Cytron S., Peled R. et al. Using gray-scale and two different techniques of color Doppler sonography to detect prostate cancer // Urology. 2003. V. 61. №5. P. 977–981.
12. Lewin M., Bredow S., Sergeev N., et al. In vivo assessment of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis // Int. J. Cancer. 1999. V. 83. P. 798–802.
13. Padhani A.R., Gapinski C.J., Macvicar D.A. et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumor stage, histological grade and PSA // Clin. Radiol. 2000. V. 55. P. 99–109.
14. Port R.E., Knopp M.V., Hoffmann U. et al. Multicompartment analysis of gadolinium chelate kinetics: blood-tissue exchange in mammary tumors as monitored by dynamic MR imaging // J. Magn. Res. Imaging. 1999. V. 10. N 3. P. 233–241.
15. Rouviere O., Raudrant A., Ecochard R. et al. Enhancement patterns of prostate cancer in dynamic MRI // Eur. Radiol. 2003. V. 13. P. 931–942.
16. Preziosi P., Orlacchio A., Di Giambattista G. et al. Enhancement patterns of prostate cancer in dynamic MRI // Eur. Radiol. 2003. V. 13. N 5. P. 925–930.
17. Schlemmer H.P., Merkle J., Grobholz R. et al. Can preoperative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? // Eur. Radiology. 2004. V. 14. N 2. P. 309–317.
18. Walsh P.C. Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging // J. Urol. 2002. V. 168. №4. P. 1640.

Контактная информация

Китаев С.В.

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
vm_kitaev@list.ru