

ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ «СПАСИТЕЛЬНОЙ» ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ф.А. Коссов¹, аспирант

П.В. Булычкин², к. м. н., врач-онколог, радиотерапевт

Б.П. Олимов¹, аспирант

В.О. Панов¹, к. м. н., доцент кафедры рентгенологии и радиологии, вед. науч. сотр.

С.И. Ткачев², д. м. н., профессор, вед. науч. сотр.

Ю.В. Буйденко², д. м. н., вед. науч. сотр.

Н.Л. Шимановский³, чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии

М.А. Шориков², врач-рентгенолог

И.Е. Тюрин¹, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии

Б.И. Долгушин², академик РАН, д. м. н., профессор, руководитель отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
Каширское ш., 23, Москва, 115478, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»,
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

POSSIBILITIES OF MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE PERSONALIZATION OF SALVAGE RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER RECURRENCE

F.A. Kossov¹, Postgraduate; orcid.org/0000-0003-3459-8832

P.V. Bulychkin², MD, PhD, Oncologist, Radiation Therapist; orcid.org/0000-0003-3947-1267

B.P. Olimov¹, Postgraduate; orcid.org/0000-0003-3532-8201

V.O. Panov¹, MD, PhD, Associate Professor of Radiology Chair, Leading Researcher; orcid.org/0000-0001-7534-4818

S.I. Tkachev², MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher; orcid.org/0000-0001-5522-2143

Yu.V. Buydenok², MD, PhD, DSc, Leading Researcher; orcid.org/0000-0002-0480-8467

N.L. Shimanovskiy³, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor,
Chief of Chair of Molecular Pharmacology and Radiobiology; orcid.org/0000-0001-6927-7727

M.A. Shorikov², Radiologist; orcid.org/0000-0003-3813-5608

I.E. Tyurin¹, MD, PhD, DSc, Professor, Chief of Radiology Chair; orcid.org/0000-0003-3931-1431

B.I. Dolgushin², Academician of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor,
Head of Radiology Department; orcid.org/0000-0001-7185-7165

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Barrikadnaya, 2/1, stroenie 1, Moscow, 125993, Russian Federation

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
Ministry of Health of the Russian Federation,
Kashirskoe shosse, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University,
ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Цель исследования – оценить возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) в диагностике клинического рецидива (КР) рака предстательной железы (РПЖ) для персонализации «спасительной» лучевой терапии (СЛТ).

Материал и методы. В данном проспективном исследовании были проанализированы результаты обследования 89 больных с маркерным рецидивом (ПСА) РПЖ после радикальной простатэктомии, предварительное обследование которых указывало на отсутствие отдаленных метастазов. Мультипараметрическая МРТ малого таза была выполнена как до проведения СЛТ, так и спустя 6 мес после нее (с целью контроля проведенного лечения). Отдельно у 44 пациентов были проанализированы данные динамической МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ), входящей в мпМРТ, с внутривенным введением различных МР-контрастных средств (одномолярный гадобутирол, полумолярные гадолиамид и гадоверсетамид).

Результаты. По данным модели множественной линейной регрессии площадь субстрата клинического рецидива статистически достоверно коррелирует с уровнем маркера ПСА ($R=0,74$; $p<0,0008$) независимо от типа введенного МРКС. Чувствительность мпМРТ в выявлении КР РПЖ составляла 92%, специфичность – 81%, точность – 88%, что оценивалось путем сравнения с показателями уровня ПСА. Применение методики гиподифракционирования дозы радиации на область клинического рецидива РПЖ, выявленного при мпМРТ, показало более прогрессивное падение маркера (ПСА) по сравнению со стандартной схемой СЛТ (критерий МакНемарра, $p<0,03$).

Выявлена статистически достоверная зависимость (по критерию Манна–Уитни с $p<0,018$) изменения сигнала при ДМРТКУ после в/в введения МРКС от площади субстрата КР РПЖ и исходной концентрации вводимых МРКС (1-молярный гадобутирол и 0,5-молярные гадолиамид и гадоверсетамид).

Заключение. Мультипараметрическая МРТ имеет высокую чувствительность, специфичность и точность в выявлении субстрата КР РПЖ. Использование МРКС в исходной концентрации 1,0 ммоль (гадобутирол) достоверно повышает надежность выявления локального КР РПЖ, особенно субстрата рецидива достаточных малых и сверхмалых размеров. Применение мпМРТ с использованием МР-контрастных средств в исходной концентрации 1,0 ммоль (гадобутирол) до начала курса СЛТ помогает спланировать зону лучевого воздействия с целью подведения необходимой для полной резорбции рецидивной опухоли высокой опухолецидной дозы радиации на область КР РПЖ более персонализированно.

Ключевые слова: рак предстательной железы; простатический специфический антиген; лучевая терапия; рецидив рака предстательной железы; мультипараметрическая магнитно-резонансная томография; динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением; гадобутирол; гадолиамид; гадоверсетамид.

Для цитирования: Коссов Ф.А., Булычкин П.В., Олимов Б.П., Панов В.О., Ткачев С.И., Буйденко Ю.В., Шимановский Н.Л., Шориков М.А., Тюрин И.Е., Долгушин Б.И. Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в персонализации «спасительной» лучевой терапии у больных с рецидивом рака предстательной железы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018; 99 (2): 91–100. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-2-91-100

Для корреспонденции: Коссов Филипп Андреевич; E-mail: fil-doc@yandex.ru

Поступила 08.02.2018

Принята к печати 22.02.2018

Введение

Активное применение при скрининге в качестве маркера простатического специфического антигена (ПСА) с последующим использованием современных методов лучевой диагностики привело к смещению вектора от местно-распространенных форм рака предстательной железы (РПЖ) в сторону локализованных форм заболевания, при которых радикальные методы лечения данной

группы больных, включая радикальную простатэктомию (РПЭ), являются более эффективными [1]. Однако, по данным A. Dal Pra et al. [2], развитие маркерного (МР) или биохимического (БХР) рецидива РПЖ после РПЭ возникает с частотой до 40%. Согласно рекомендациям Американской ассоциации урологов, биохимическим рецидивом РПЖ принято считать прогрессивное повышение уровня

Objective. To identify the possibility of multiparametrical magnetic resonance imaging (mpMRI) in the diagnosis of clinical recurrence of prostate cancer, with the aim of optimizing salvage radiation therapy (SLT).

Material and methods. In this prospective study, the results of 89 patients with marker relapse (PSA) of prostate cancer (PCa) after radical prostatectomy was examined. mpMRI of the pelvis was performed before the SLT and 6 months later. Separately, in 44 patients, the data of dynamic contrast enhancement (DCE) with different contrast agents (gadobutrol, gadodiamide and gadoversetamide) were analyzed.

Results. According to the model of multiple linear regression, the area of the substrate of clinical recurrence is statistically significantly correlated with the PSA level ($R=0.74$, $p<0.0008$), regardless of the all type of DCE administered. The sensitivity of mpMRI in detection of clinical recurrence of PCa was 92%, specificity 81%, accuracy 88%, which was assessed by comparison with PSA level. The use of the hypofractionative radiation dose to the area of clinical recurrence of PCa, detected with mpMRI, showed a more progressive drop of the marker (PSA), compared to the standard SLT scheme (McNemar test, $p<0.03$).

A statistically significant correlations (by the Mann–Whitney criterion with $p<0.018$) from the signal change in DCE after the injection of contrast agents (different types) and the substrate area.

Conclusion. mpMRI has high sensitivity, specificity and accuracy to detecting the substrate of the clinical recurrence of PCa. The use of DCE for concentration of 1.0 mmol (gadobutrol) significantly increases the reliability of detecting clinical recurrence of PCa, especially when the substrate is found to small and ultra-small sizes. The application of DCE with the contrast agents at the concentration of 1.0 mmol (gadobutrol) prior to initiation of SLT course, helps to plan the proposed radiation exposure zone, with the aim of providing the necessary for a complete resorption of the recurrent tumor, a high tumor dose of radiation to the clinical recurrence region.

Index terms: prostate cancer; prostatic specific antigen; radiation therapy; prostate cancer recurrence; multiparametric magnetic resonance imaging; dynamic magnetic resonance imaging with contrast enhancement; gadobutrol, gadodiamide, gadoversetamide.

For citation: Kossov F.A., Bulychkin P.V., Olimov B.P., Panov V.O., Tkachev S.I., Buydenok Yu.V., Shimanovskiy N.L., Shorikov M.A., Tyurin I.E., Dolgushin B.I. Possibilities of multiparametric magnetic resonance imaging in the personalization of salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2018; 99 (2): 91–100 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-2-91-100

For correspondence: Filipp A. Kossov; E-mail: fil-doc@yandex.ru
Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received February 8, 2018

Accepted February 22, 2018

ПСА более 0,2 нг/мл по данным трех последовательных измерений после РПЭ [3]. Местные рецидивы РПЖ чаще всего возникают: 1) в ложе удаленной предстательной железы (ПЖ); 2) в области удаленных семенных пузырьков; 3) в воронке мочевого пузыря; 4) в задней стенке (дне) мочевого пузыря у его воронки [4]. «Спасительная» лучевая терапия (СЛТ) с использованием современной

трехмерной конформной лучевой терапии (ЛТ) (3 Dimension Conformal Radiation Therapy) и ее усовершенствованных вариантов – ЛТ с модуляцией интенсивности (Intensity Modulated Radiation Therapy) и ЛТ с модуляцией интенсивности динамическими арками (Volume Modulated Arc Therapy), позволяющих подвести высокую опухолецидную дозу радиации к опухоли при минимальной нагрузке на окружающие здоровые ткани, является методом выбора в лечении данной категории пациентов, с показателем биохимического контроля болезни 86,4%, при медиане наблюдения 48 (24–91) мес [5]. В большинстве исследований, особенно ранних, в объем облучения включают ложе удаленной ПЖ. Однако в последнее время появляются публикации с достоверно более высокими результатами, которые, согласно принципу онкологической зональности, обосновывают необходимость включения в объем лучевого воздействия помимо области везикуло-уретрального анастомоза также и зон регионарного метастазирования, включающих общие, наружные и внутренние подвздошные, obturatorные и пресакральные лимфатические узлы [6].

При БХР РПЖ одним из наиболее значимых факторов определения стратегии и важным компонентом успешного проведения СЛТ является определение локализации, размеров и границ субстрата рецидивной опухоли или так называемого клинического рецидива (КР), который при отсутствии регионарных или отдаленных признаков болезни является причиной увеличения ПСА. В этом случае эскалация суммарной очаговой дозы (СОД) с высокой точностью на область выявленного КР представляется решающим фактором повышения эффективности СЛТ. В качестве примера можно привести исследование J.R. Bernard et al., в котором проведен анализ

эффективности СЛТ у 364 больных с рецидивом РПЖ после РПЭ [7]. Все больные были разделены на три группы в зависимости от величины подведенной СОД: 1-я группа – с наиболее высокой СОД (более 66,6 Гр), 2-я группа – с средней СОД (от 64,8 до 66,6 Гр), 3-я группа – с низкой СОД (менее 64,8 Гр). Медиана наблюдения за пациентами составила 6 лет. Показатель 5-летнего биохимического прогрессирования был наиболее низким в 1-й группе – 39%, во 2-й группе составил 46%, а в 3-й – 57% ($p=0,04$). В другом исследовании, выполненном A. Siegmann et al., также изучалось влияние СОД на эффективность СЛТ [8]. Авторы провели СЛТ в СОД 66,6 Гр 234 больным, а 67 пациентам – в СОД 70,2 Гр. У 27% пациентов было зафиксировано прогрессирование после радиотерапии. В 1-й группе показатель 2-летнего биохимического контроля составил только 71%, а во 2-й – 88% ($p=0,01$).

Современные методы медицинской визуализации, такие как мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) и ПЭТ/КТ с различными радиофармпрепаратами на основе специфических метаболитов (холин, Ga-PSMA), могут выявлять субстрат заболевания уже на ранних этапах развития КР, когда его величина не превышает нескольких миллиметров, и даже при низких значениях ПСА [9]. Чувствительность и специфичность мпМРТ в диагностике рецидива опухоли в ложе удаленной ПЖ достигает 84–97 и 74–89% соответственно [10–12]. Целью настоящего исследования явилась оценка возможности точного определения локализации, размера и границ КР РПЖ с помощью мпМРТ для выбора стратегии терапии в целом и повышения эффективности СЛТ.

Материал и методы

Изучены результаты обследования 89 больных с МР РПЖ после РПЭ, предварительное об-

следование которых указывало на отсутствие отдаленных метастазов. Протокол исследования включал:

- определение величины ПСА перед проведением мпМРТ [13, 14] малого таза;
- мпМРТ малого таза;
- проведение радикального курса лучевой или гормонотерапии;
- определение уровня ПСА по окончании и через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после лучевой и/или гормонотерапии;
- контрольную мпМРТ малого таза через 6 мес после окончания лучевой и/или гормонотерапии для оценки эффективности проведенного лучевого или комбинированного гормонотерапевтического лечения.

Мультипараметрическая МРТ выполнялась на МР-системе Magnetom Espree (Siemens, ФРГ) с напряженностью поля магнита 1,5 Т и использованием мультиканальной многоэлементной поверхностной приемной катушки «для тела» по стандартной методике [3]. Эта методика включала: 1) T2-взвешенные изображения на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo, без подавления сигнала от жировой ткани и с ее подавлением, в трех проекциях (сагиттальной, коронарной и косой аксиальной перпендикулярно зоне везикуло-уретрального анастомоза): поле зрения 240 мм, матрица 512×256, толщина срезов 3,0 мм, TR/TE = 5300–6800 мс/ 117–118 мс; 2) T1-взвешенные изображения на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo (T1-ВИ TSE) в аксиальной проекции: поле зрения 340 мм, матрица 320×256, толщина срезов 5,0 мм, TR/TE = 561/14 мс; 3) диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с подавлением сигнала от жировой ткани и построением на их основе карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карты) в аксиальной проекции: поле зрения 240 мм, матрица 160×95, толщина срезов 3,0 мм,

TR/TE = 4000/105 мс, b = 50, 1000, 1500; 4) T1-ВИ на основе импульсной последовательности некогерентного градиентного эхо (в варианте 3D volumetric interpolated breath-hold sequence или 3D VIBE) с подавлением сигнала от жировой ткани, с высоким разрешением до введения МРКС: поле зрения 240 мм, матрица 243×320, толщина срезов 2,0 мм, TR/TE/flip angle = 5,94 мс/2,1 мс/10–12°; 5) T1-ВИ на основе импульсной последовательности сверхбыстрого градиентного эхо (3D TWIST) с подавлением сигнала от жировой ткани – 37 динамических серий с введением МРКС, по 8 с каждая, в аксиальной проекции, с подавлением сигнала от жира: поле зрения 240 мм, матрица 256×192, толщина срезов 3 мм, TR/TE/flip angle = 4,6 мс/1,86 мс/10°; 6) T1-ВИ на основе импульсной последовательности 3D VIBE с подавлением сигнала от жировой ткани, с высоким разрешением после введения МРКС: поле зрения (п/зр) 240 мм, матрица 320×243, толщина срезов 2,0 мм, TR/TE/flip angle = 5,94 мс/2,1 мс/10–12°.

При проведении мпМРТ малого таза пациентам рекомендовали следующую подготовку к исследованию. Двухдневная диета с запретом на продукты с высоким содержанием белка, клетчатки и газообразующие продукты. За день до исследования пациенты должны были разово принять слабительное средство в стандартной дозе и не менее чем за 12 ч до исследования выполнить очищающую клизму. В день исследования – легкий завтрак, богатый углеводами, с минимальным количеством жидкости. За 10–15 мин до исследования, при отсутствии в анамнезе запоров, назначали м-холиноблокатор гиосцина бутилбромид (Бускопан®, Istituto De Angeli, Италия) с антиперистальтическим эффектом в дозе 10 мг, при наличии запоров – дротаверин (Но-шпа®, Chinoin Pharmaceutical and

Chemical Works Co., Венгрия) в дозе 40–80 мг.

Всем больным с БХР или КР РПЖ после РПЭ без отдаленных метастазов была проведена СЛТ как в классическом режиме, так и с гипофракционированием дозы радиации.

Объем лучевого воздействия включал: зону регионарного лимфогенного метастазирования в СОД 44 Гр, ложе удаленной ПЖ в СОД 66 Гр, а при выявленном КР РПЖ – дополнительно зону его расположения до СОД 72 Гр.

При методике гипофракционирования дозы радиации у больных как с БХР, так и при выявленных КР РПЖ после РПЭ выполнялось одновременное воздействие различной РОД на разные анатомические области малого таза на протяжении всего курса ЛТ. Так, на зону регионарного метастазирования величина РОД составляла 1,8 Гр, СОД достигала 46,8 Гр (44 иГр). На ложе удаленной предстательной железы подводилась более высокая РОД – 2,35 Гр. СОД за весь курс составляла 61,1 Гр (66 иГр), наиболее высокая доза применялась на область выявленного КР РПЖ – РОД 2,5 Гр, СОД 65 Гр (72 иГр).

У 44 пациентов при диагностике КР РПЖ отдельно были проанализированы данные динамической МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ), входящей в мпМРТ [13, 14], с внутривенным введением различных МРКС. Результаты ДМРТКУ малого таза у этой категории пациентов были оценены в следующих группах:

– 9 пациентов с БХР РПЖ, направленные на мпМРТ перед проведением курса лучевой и/или гормонотерапии, которым выполнялось в/в введение водорастворимого внеклеточного гадолинийсодержащего МРКС гадодиамида (Омнискан®, GE HealthCare, США); концентрация 0,5 ммоль, вводимая доза 0,1 ммоль/кг (или 0,2 мл/кг) веса

пациента при суммарном объеме введения 15,0–20,0 мл;

– 9 пациентов с БХР РПЖ, направленные на мпМРТ перед проведением курса лучевой и/или гормонотерапии, которым в/в вводился водорастворимый внеклеточный гадолинийсодержащий МРКС гадоверсетамида (Оптимарк®, Mallinckrodt chemical, США); концентрация 0,5 ммоль, вводимая доза 0,1 ммоль/кг (или 0,2 мл/кг) веса пациента при суммарном объеме введения 15,0–20,0 мл;

– 26 пациентов с БХР РПЖ, направленные на мпМРТ перед проведением курса лучевой и/или гормонотерапии, которым в/в вводился водорастворимый внеклеточный гадолинийсодержащий МРКС гадобутрола (Гадовист, Bayer, ФРГ); концентрация 1,0 ммоль, вводимая доза 0,1 ммоль/кг (или 0,1 мл/кг) веса пациента при суммарном объеме введения 7,0–7,5 мл.

Введение МРКС осуществляли с помощью автоматического инъектора Medrad® Spectris Solaris EP (Bayer, ФРГ), скорость введения составляла: для гадодиамида и гадоверсетамида 3,5–4,0 мл/с (общее время введения от 3,8–4,3 до 5,0–5,7 с), для гадобутрола – 2,0 мл/с (общее время введения от 3,5 до 3,8 с).

Анализ полученных данных осуществлялся методом оценки типовых кривых с количественным измерением степени интенсивности изменения сигнала при накоплении МРКС (интенсивность сигнала на T1-ВИ при ДМРТКУ) в трех отдельных временных точках измерения: амплитуда пика максимального изменения МР-сигнала, амплитуда сигнала через 20 и 40 с после пика максимального изменения МР-сигнала. Полученные данные обрабатывались с помощью стандартного средства программного обеспечения МРТ-сканера Magnetom Espree (Siemens, ФРГ) Mean Curve. Статистическая обработка проводилась в программе Statistika (StatSoft, США).

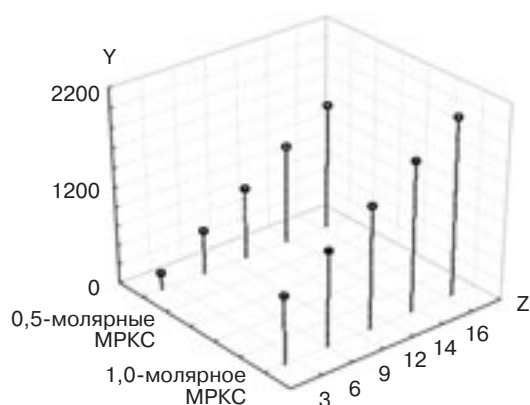


Рис. 1. Зависимость площади субстрата клинического рецидива от амплитуды изменения сигнала (в %) при ДМРТКУ для объединенной группы с в/в введением гадодиамида и гадоверсетамида (0,5-молярные МРКС) и группы с в/в введением гадобутирола (1,0-молярное МРКС).

По оси Y – интенсивность сигнала после введения МРКС; по оси Z – площадь в мм² субстрата клинического рецидива рака предстательной железы

Результаты

Клинический рецидив РПЖ был выявлен у 78 (87,6%) из 89 пациентов. После проведения курса СЛТ при последующих контрольных измерениях уровня ПСА у всех больных наблюдалось прогрессивное его падение. У 27 (30,3%) пациентов показатель ПСА после СЛТ приближался к нулю. В 2 случаях, когда по данным МРТ субстрата КР РПЖ выявлено не было, по клиническим показаниям был проведен курс СЛТ. Контрольные пробы ПСА после окончания курса СЛТ показали рост маркера (в 2 и 1,5 раза соответственно), что указывает на возможное наличие вторичного процесса вне области таза. В 11 случаях в ложе удаленной ПЖ субстрата КР РПЖ также выявлено не было. Однако у этих пациентов после проведенного курса СЛТ в СОД 66 Гр наблюдалось снижение показателя ПСА в 2 раза и более, что, скорее всего, было связано с регрессией локорегионарных рецидивов с крайне малыми размерами рецидивной опухоли – ниже доступных для визуализации мпМРТ.

Чувствительность мпМРТ в выявлении КР РПЖ составляла 92%, специфичность – 81%,

точность – 88% (оценивали путем сравнения с показателями уровня ПСА). Применение методики гипофракционирования дозы радиации на область КР РПЖ, выявленного при мпМРТ, показало более прогрессивное падение маркера (ПСА) по сравнению со стандартной схемой СЛТ (критерий МакНемарра, $p < 0,03$).

Результаты анализа типовых кривых изменения сигнала при динамической МРТ с введением различных МРКС. По данным модели множественной линейной регрессии, площадь субстрата клинического рецидива статистически достоверно коррелирует с уровнем маркера ПСА ($R=0,74$; $p < 0,0008$) независимо от типа введенного МРКС. Статистически достоверной разницы изменения сигнала при ДМРТКУ после в/в введения гадодиамида и гадоверсетамида выявлено не было ($p > 0,07$), что позволяет объединить данные этих пациентов в единую группу из 18 человек.

Выявлена статистически значимая зависимость изменения интенсивности сигнала от исходной концентрации вводимого МРКС (0,5-молярное или 1,0-молярное) при ДМРТКУ и площади субстрата КР РПЖ (по кри-

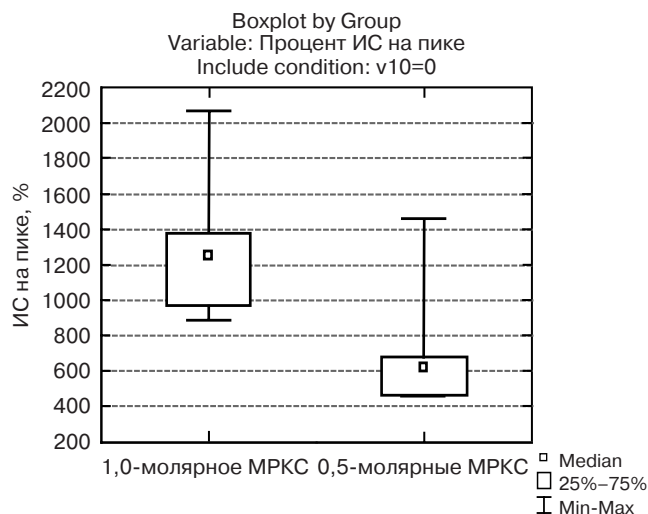


Рис. 2. Изменение интенсивности сигнала (ИС) при ДМРТКУ после в/в введения гадобутирола (1,0-молярное МРКС) и для объединённой группы после в/в введения гадодиамида и гадоверсетамида (0,5-молярные МРКС) при площади клинического рецидива менее 8 мм²

терию Манна–Уитни, $p < 0,018$) (рис. 1). При площади субстрата КР РПЖ менее 8 мм² интенсивность сигнала при ДМРТКУ после в/в введения гадобутирола была статистически достоверно выше по сравнению с аналогичным параметром у группы пациентов после в/в введения гадодиамида и гадоверсетамида (критерий Манна–Уитни, $p < 0,02$) (рис. 2). Медиана интенсивности сигнала ДМРТКУ после в/в введения гадобутирола составляла 1256, а при использовании гадоверсетамида – 623. При площади субстрата КР РПЖ более 8 мм² статистически достоверных отличий в интенсивности накопления всех использованных МРКС найдено не было (критерий Манна–Уитни, $p = 0,19$) (рис. 3).

Таким образом, применение МРКС с исходной концентрацией 1,0 ммоль (гадобутирол) показало достоверно большую эффективность в изменении сигнала при ДМРТКУ, а значит, и в выявлении местного рецидива РПЖ по сравнению с МРКС с исходной концентрацией 0,5 ммоль (см. рис. 1) при размере субстрата КР РПЖ менее 8 мм.

Клинические случаи применения мпМРТ с использованием различных МРКС. Больной М., 64 лет, считает себя больным

с декабря 2010 г., когда было выявлено повышение уровня ПСА до 9,2 нг/мл; по данным комплексного обследования был поставлен диагноз рака предстательной железы cT3cNxM0. Больной обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где 23.05.2011 г. выполнена РПЭ. Послеоперационное морфологическое заключение: аденокарцинома, Глисон 8 (4+4), R0. В послеоперационном периоде нормализовалось мочеиспускание, лечение было проведено без поздних осложнений – мочу удерживал, была сохранена эректильная функция. С ноября 2011 г. отмечен прогрессивный медленный рост уровня ПСА – с 0,003 до 0,9 нг/мл (от 27.12.2012 г.) По данным мпМРТ (рис. 4): в задней стенке мочевого пузыря было выявлено узловое образование с признаками специфического неопластического процесса

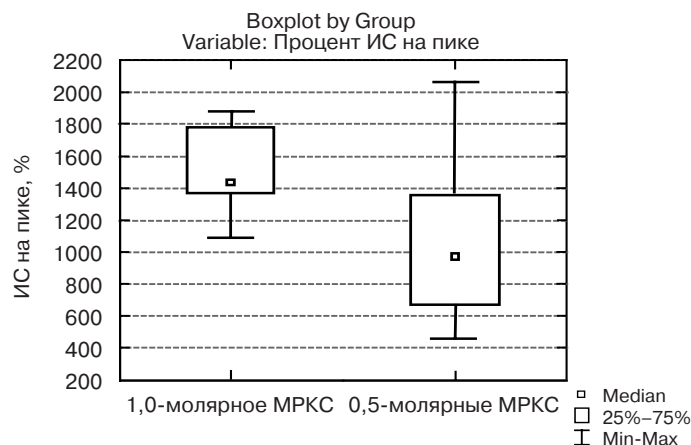


Рис. 3. Изменение ИС при ДМРТКУ после в/в введения гадоутрола (1,0-молярное МРКС) и для объединенной группы после в/в введения гадодиамида и гадоверсетамида (0,5-молярные МРКС) при площади клинического рецидива более 8 мм²

(зона клинического рецидива). На основании прогрессивного увеличения уровня ПСА, наличия рецидивной опухоли и отсутствия признаков отдаленного метастазирования был поставлен диагноз клинического рецидива

РПЖ, и с 21.01.2013 г. по 25.02.2013 г. проведен курс СЛТ.

При контрольном МР-исследовании (спустя 6 мес после окончания курса СЛТ) ранее выявленное образование существенно уменьшилось в размерах,

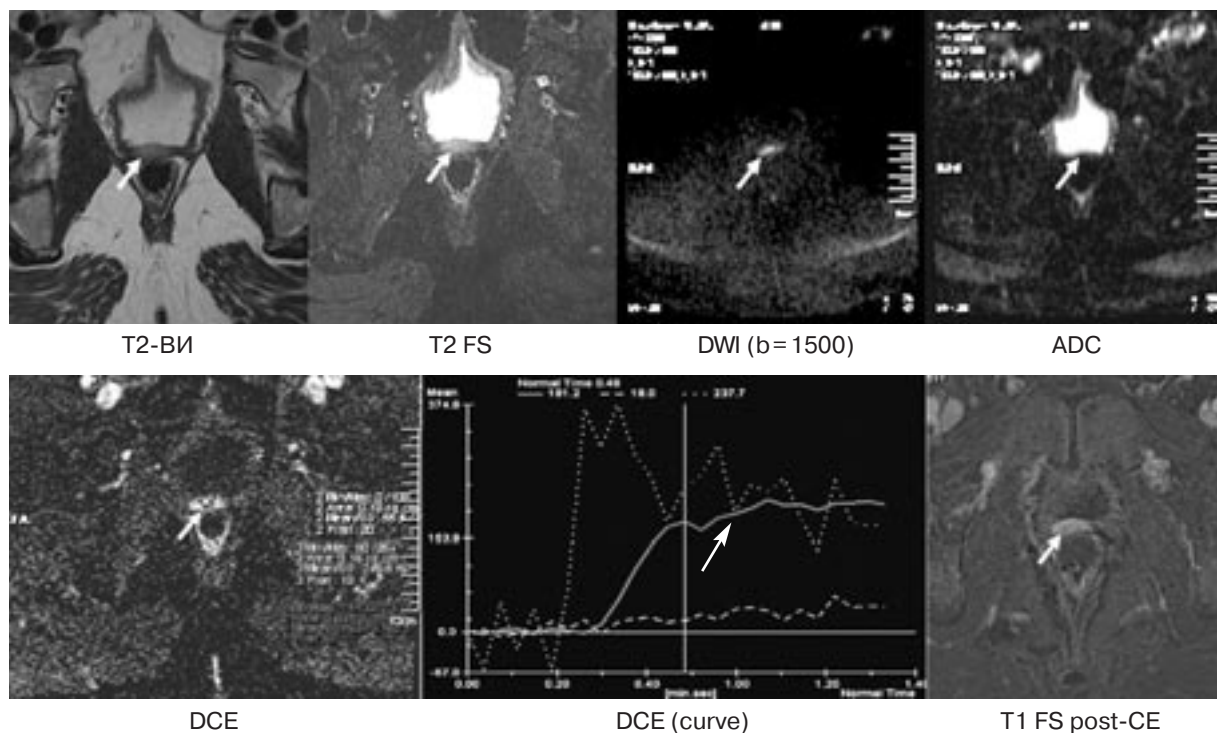


Рис. 4. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза в аксиальной проекции (уровень ПСА 0,9 нг/мл): в задней стенке мочевого пузыря определяется дополнительное образование (указано короткими стрелками) с нечёткими, неровными контурами, плотной структуры, с признаками раннего и активного накопления МР-контрастного препарата гадодиамида (указано длинной стрелкой).

T2 FS – T2-взвешенные изображения с селективным подавлением сигнала от жировой ткани; DWI (b=1500) – диффузионно-взвешенные изображения с фактором взвешенности b=1500; ADC – измеряемый коэффициент диффузии; DCE – динамическое контрастное усиление; DCE (curve) – графическое изображение интенсивности накопления контрастного препарата в зависимости от времени (в секундах); T1 FS post-CE – постконтрастные T1-взвешенные изображения с применением частотно-селективного подавления сигнала от жировой ткани

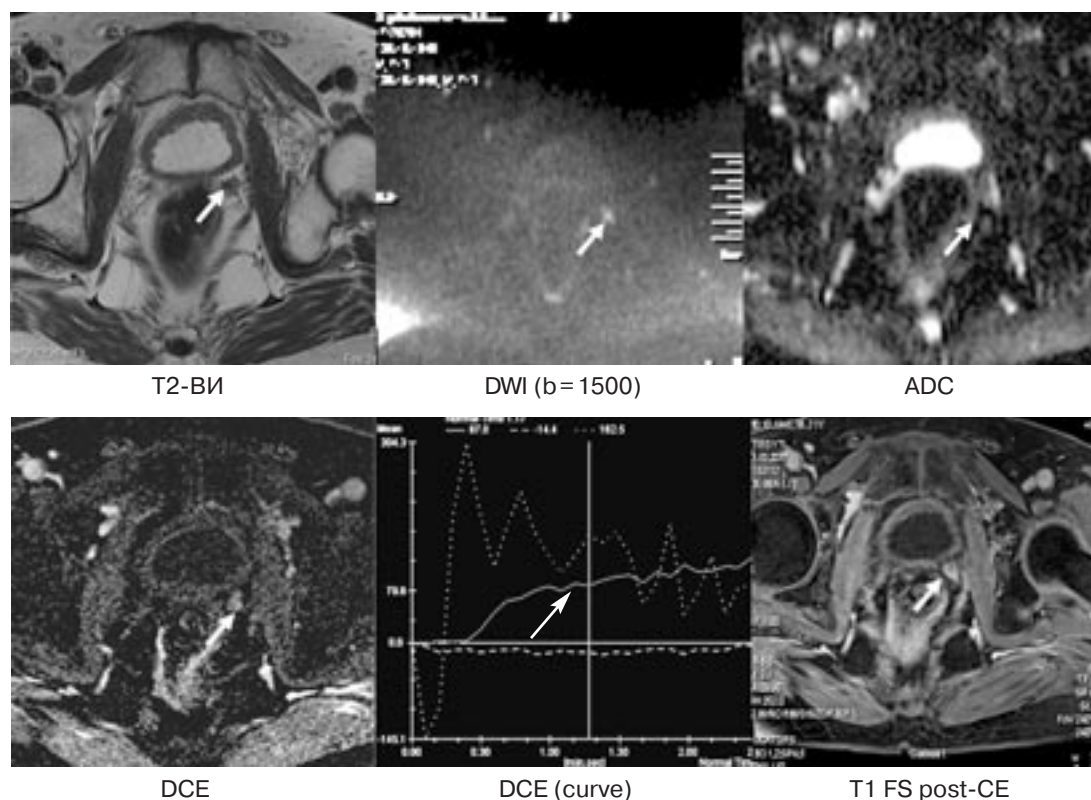


Рис. 5. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза в аксиальной проекции (уровень ПСА 0,6 нг/мл): в области удаленного семенного пузырька слева определяется дополнительное образование (указано короткими стрелками) с нечеткими, неровными контурами, неоднородной плотной структуры, с признаками раннего и активного накопления МР-контрастного препарата гадоверсетамида (указано длинной стрелкой)

представлено преимущественно фиброзно-рубцовой тканью. Показатель общего ПСА при последующих контрольных измерениях не превышал 0,003 нг/мл.

Больной И., 72 лет, болен с мая 2010 г., когда было выявлено повышение уровня ПСА до 8,1 нг/мл; после комплексного обследования поставлен диагноз рака предстательной железы cT2cNxM0, и 16.12.2010 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была выполнена РПЭ. Данные послеоперационного морфологического заключения: ацинарная аденокарцинома, Глисон 6 (3+3), R1, L0, V0, pT2, pN0. После хирургического лечения у больного отмечалось осложнение в виде стрессового недержания мочи (в течение суток меняет 3 гигиенических прокладки). С января 2016 г. отметил прогрессивное увеличение уровня ПСА до 0,6 нг/мл (от 27.11.2016 г.). По данным мпМРТ (рис. 5), в области культи удаленного семенного

пузырька слева выявлено узловое образование с признаками, соответствующими специфическому неопластическому процессу (зона клинического рецидива). На основании прогрессивного увеличения уровня ПСА, наличия рецидивной опухоли и отсутствия признаков отдаленного метастазирования был поставлен диагноз клинического рецидива РПЖ. С 26.03.2017 г. по 30.04.2017 г. проведен курс СЛТ.

При контрольном МР-исследовании (спустя 6 мес после окончания курса СЛТ) ранее выявленное дополнительное образование существенно уменьшилось в размерах, было представлено преимущественно фиброзно-рубцовой тканью. Показатель общего ПСА при последующих контрольных измерениях не превышал 0,001 нг/мл.

Больной Д., 60 лет, болен с июля 2013 г., когда было выявлено повышение уровня ПСА до 13 нг/мл. Обратился в НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина, где после комплексного обследования был поставлен диагноз рака предстательной железы cT2cNxM0 и 24.10.2013 г. выполнена РПЭ. По данным морфологического заключения операционного материала: аденокарцинома, Глисон 7 (3+4), pT2, pN0, Pn1, L0, V0, R0.

Спустя 2,5 года после проведенного оперативного лечения – маркерный рецидив (уровень общего ПСА 0,234 нг/мл). По данным мпМРТ (рис. 6): в ложе удаленной предстательной железы (слева от уретры) выявлено узловое образование с признаками, соответствующими специфическому неопластическому процессу (зона клинического рецидива). Больному был проведен курс СЛТ, при контрольном МР-исследовании спустя 6 мес после его окончания ранее выявленное дополнительное образование отчетливо не дифференцируется, признаков быстрого и активного

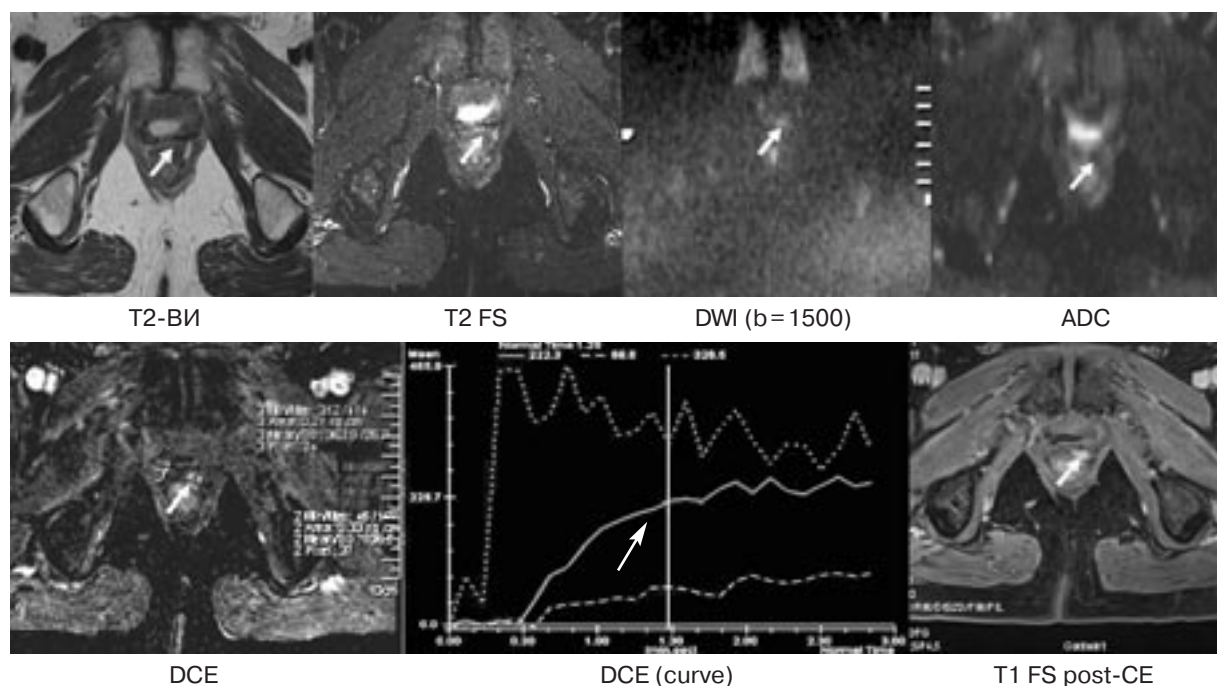


Рис. 6. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза в аксиальной проекции (уровень ПСА 0,234 нг/мл): в ложе удаленной предстательной железы слева (области везикуло-уретрального анастомоза на 5 часах условного циферблата в аксиальной проекции) определяется дополнительное узловое образование (указано короткими стрелками) с нечеткими, неровными контурами, неоднородной плотной структуры, размером до 7×5 мм, с признаками раннего и активного накопления МР-контрастного препарата гадобутрола (указано длинной стрелкой)

накопления МРКС в данной зоне не отмечено. Показатель общего ПСА при последующих контрольных измерениях не превышал 0,08 нг/мл.

Больной Д., 61 года, болен с 2012 г., когда имело место повышение уровня ПСА до 9,6 нг/мл. Обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где после комплексного обследования был поставлен диагноз рака предстательной железы cT2cNxM0 и 24.01.2013 г. выполнена РПЭ. По данным морфологического заключения операционного материала: аденокарцинома, Глисон 6 (3+3), pT2, pN0, pM0, V0, R0.

Спустя 1,5 года после проведенного хирургического лечения – маркерный рецидив (уровень общего ПСА 0,156 нг/мл). Больной был направлен на мпМРТ (рис. 7), по данным которой в ложе удаленной предстательной железы слева от уретры выявлен клинический рецидив заболевания сверхмалого размера (3×3 мм). Больному был проведен курс СЛТ, по данным контрольной мпМРТ спустя 6 мес

после его окончания ранее выявленное дополнительное образование в ложе удаленной железы отчетливо не дифференцировалось, данных за наличие прогрессирования основного заболевания получено не было. Показатель общего ПСА в последующих контрольных измерениях не превышал 0,001 нг/мл. Показатель контроля болезни без прогрессирования у этого больного составляет 3 года. Таким образом, применение мпМРТ в данном клиническом случае позволило выявить субстрат клинического рецидива уже при минимальных значениях маркера, еще не достигшего барьерного показателя в 0,2 нг/мл, формально необходимого для назначения СЛТ, что, возможно, и стало залогом последующей положительной динамики.

Обсуждение

Полученные нами результаты совпадают с литературными данными о том, что мпМРТ обладает высокой эффективностью в выявлении локорегионарного КР РПЖ [15, 16]. В работе К. Kita-

jima et al. [15] показана большая чувствительность мпМРТ по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в выявлении субстрата КР РПЖ в ложе удаленной ПЖ – 85 и 54,1% соответственно. Однако следует отметить, что в рамках этой же работы была проанализирована чувствительность этих методик и в выявлении костных метастазов и вторичного поражения регионарных лимфатических узлов. Согласно полученным данным [15], чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в выявлении вторичного поражения лимфатических узлов оказалась значительно выше, чем мпМРТ, – 90 и 64% соответственно, в то время как чувствительность этих методик в выявлении костных метастазов была сравнима – 81,3 и 87,5% соответственно.

Проведенный анализ данных 89 пациентов с МР РПЖ после выполненной РПЭ продемонстрировал высокую чувствительность мпМРТ в выявлении КР РПЖ, даже при сверхнизких значениях ПСА и крайне незначительном размере субстрата

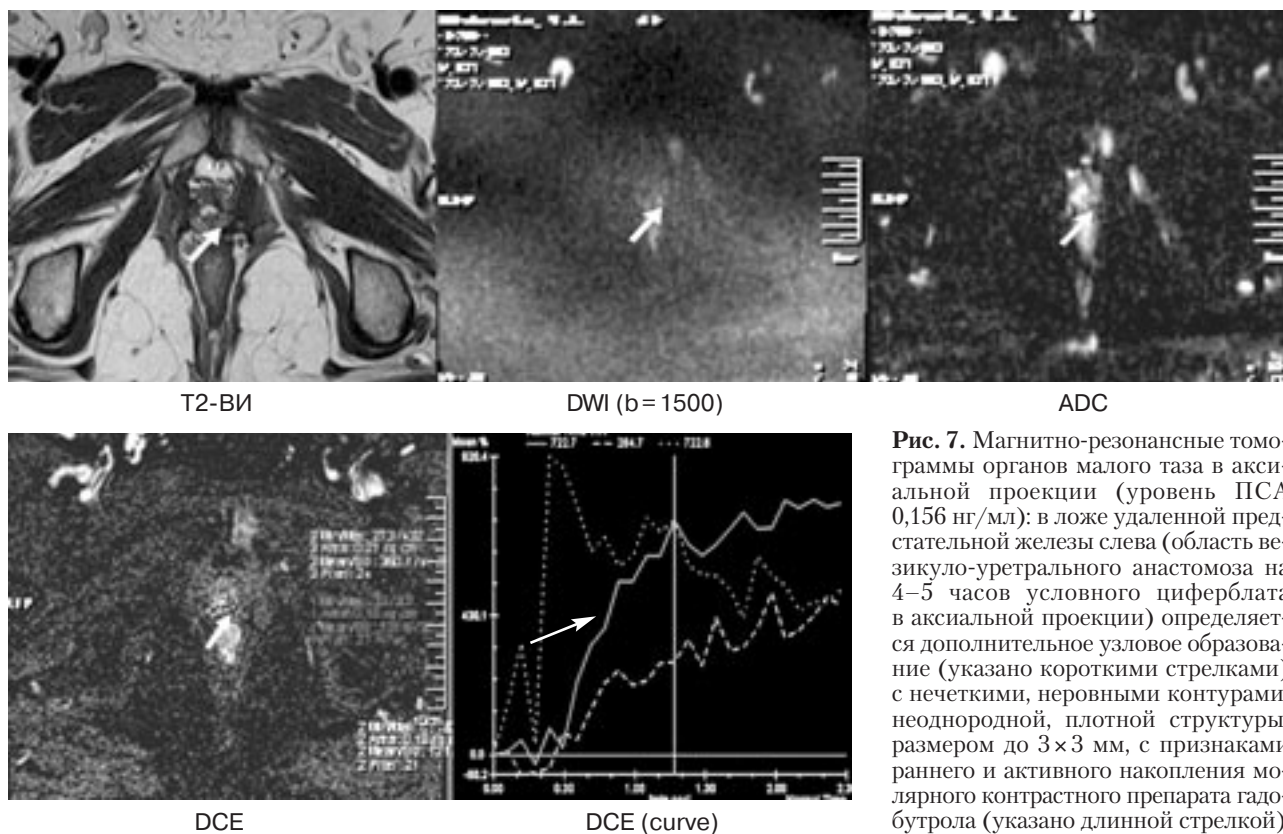


Рис. 7. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза в аксиальной проекции (уровень ПСА 0,156 нг/мл): в ложе удаленной предстательной железы слева (область везикуло-уретрального анастомоза на 4–5 часов условного циферблата в аксиальной проекции) определяется дополнительное узловое образование (указано короткими стрелками) с нечеткими, неровными контурами, неоднородной, плотной структуры, размером до 3×3 мм, с признаками раннего и активного накопления молярного контрастного препарата гадо-бутрола (указано длинной стрелкой)

рецидива (площадью от 3 мм²). Кроме того, применение гадо-бутрола имеет преимущество по сравнению с 0,5-молярными МРКС (гадоверсетамид и гадо-диамид) в выявлении субстрата заболевания малого (около 8 мм²) и сверхмалого (менее 8 мм²) размера и при низких значениях ПСА, повышает уровень чувствительности мпМРТ в диагностике КР РПЖ. Эти результаты подтверждают более высокую диагностическую эффективность 1,0-молярного гадобутрола по сравнению с 0,5-молярными МРКС при определении очаговых опухолевых образований, выявленную ранее и для головного мозга [17].

Следует также подчеркнуть, что гадобутрол характеризуется отличной переносимостью даже у больных с почечной недостаточностью [18] и в отличие от 0,5-молярных гадоверсетамида и гадодиамида относится к более стабильным макроциклическим МРКС, которые рекомендованы как более безопасные препараты, с наименьшим риском высво-

бождения свободного гадолиния и последующим депонированием его в тканях и внутренних органах [19, 20].

Заключение

Мультипараметрическая МРТ имеет высокую чувствительность, специфичность и точность в выявлении субстрата КР РПЖ. Использование МРКС в исходной концентрации 1,0 ммоль (гадобутрол) достоверно повышает надежность диагностики локального КР РПЖ, особенно при выявлении субстрата рецидива достаточно малого и сверхмалого размера (площадью до 8 мм²), что делает гадобутрол препаратом выбора в диагностике КР РПЖ.

Кроме того, проведение мпМРТ при топометрической подготовке к «спасительной» лучевой терапии позволяет создать четкое объемное представление о зоне, подвергающейся радиотерапии, — локализации, размерах и границе рецидивной опухоли, что является обязательным компонентом успешного лучевого лечения данной категории больных.

Применение мпМРТ с использованием МРКС в исходной концентрации 1,0 ммоль (гадобутрол) до начала курса СЛТ помогает спланировать предполагаемую зону лучевого воздействия с целью подведения необходимой для полной резорбции рецидивной опухоли высокой опухолецидной дозы радиации на область КР РПЖ более персонализированно (точнее определить зону и дозу лучевого воздействия). Если при малых размерах рецидивной опухоли, не выявленной с помощью мпМРТ, достаточна для ее резорбции доза 66 Гр, то при более значительных по размеру новообразованиях, обнаруженных с помощью мпМРТ, для достижения высокой вероятности полной регрессии опухоли требуется более высокая СОД излучения и/или комбинация с гормональными препаратами, что доказано многократными биологическими и клиническими исследованиями. Применение такого комплексного подхода помогает более эффективно проводить СЛТ, с последующим

прогрессивным снижением уровня маркера ПСА, что должно положительно отразиться на отдаленных результатах лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература [References]

1. Bolla M., van Poppel H., Tombal B., Verkemans K., Da Pozzo L., de Reijke T.M. et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 6736 (12): 1–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084481> (дата обращения 23.12.2017).
2. Dal Pra A., Panje C., Zilli T., Arnold W., Brouwer K., Garcia H. et al. Salvage radiotherapy for macroscopic local recurrences after radical prostatectomy: a national survey on patterns of practice. *Strahlenther. Onkol.* 2017. DOI: 10.1007/s00066-017-1172-3
3. Ахвердиева Г.И., Панов В.О., Тюрин И.Е., Долгушин Б.И., Матвеев В.Б., Камолов Б.Ш. и др. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Онкоурология*. 2015; 11 (4): 72–80. DOI: 10.17 650/1726-9776-2015-11-4-72-80 [Akhverdieva G.I., Panov V.O., Tyurin I.E., Dolgushin B.I., Matveev V.B., Kamolov B.Sh. et al. Multiparametric magnetic resonance tomography in the diagnosis of local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Cancer Urology*. 2015; 11 (4): 72–80. DOI: 10.17 650/1726-9776-2015-11-4-72-80 (in Russ.).]
4. Swanson G.P., Hussey M.A., Tangen C.M., Chin J., Messing E., Canby-Hagino E. et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (16): 2225–9.
5. Ткачев С.И., Матвеев В.Б., Булычкин П.В. «Спасительная» лучевая терапия после радикальной простатэктомии с использованием последних достижений в радиационной онкологии. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (1): 26–31. DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.3605-10.1 [Tkachev S.I., Matveev V.B., Bulychkin P.V. Salvage radiation therapy after radical prostatectomy using the latest advances in radiation oncology. *Russian Journal of Oncology*. 2016; 21 (1): 26–31. DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.3605-10.1 (in Russ.).]
6. Song C., Kang H.-C., Kim J.-S., Eom K.-Y., Kim I.A., Chung J.-B. et al. Elective pelvic versus prostate bed-only salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Strahlenther. Onkol.* 2015; 191 (10): 801–9.
7. Bernard J.R., Buskirk S.J., Heckman M.G., Diehl N.N., Ko S.J., Macdonald O.K. et al. Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76 (3): 735–40.
8. Siegmann A., Bottke D., Faehndrich J., Lohm G., Miller K., Bartkowiak D. et al. Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy improves biochemical progression-free survival: results of a retrospective study. *Strahlenther. Onkol.* 2011; 187 (8): 467–72.
9. Amzalag G., Rager O., Tabouret-Viaud C., Wissmeyer M., Sfakianaki E., De Perrot T. et al. Target definition in salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer: the role of advanced molecular imaging. *Front. Oncol.* 2016; 6.
10. Cirillo S., Petracchini M., Scotti L., Gallo T., Macera A., Bona M.C. et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur. Radiol.* 2009; 19 (3): 761–9.
11. Boonsirikamchai P., Kaur H., Kuban D.A., Jackson E., Hou P., Choi H. Use of maximum slope images generated from dynamic contrast-enhanced MRI to detect locally recurrent prostate carcinoma after prostatectomy: a practical approach. *Am. J. Roentgenol.* 2012; 198 (3).
12. Wassberg C., Akin O., Vargas H.A., Shukla-Dave A., Zhang J., Hricak H. The incremental value of contrast-enhanced MRI in the detection of biopsy-proven local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: effect of reader experience. *Am. J. Roentgenol.* 2012; 199 (2): 360–6.
13. Коссов Ф.А., Черняев В.А., Ахвердиева Г.И., Камолов Б.Ш., Абдулин И.И. Роль и значение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2017; 13 (1): 122–33. DOI: 10.17 650/1726-9776-2017-13-1-122-133 [Kossov F.A., Chernyaev V.A., Akhverdieva G.I., Kamolov B.Sh., Abdulin I.I. Role and significance of multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Urology*. 2017; 13 (1): 122–33. DOI: 10.17 650/1726-9776-2017-13-1-122-133 (in Russ.).]
14. Röthke M., Blondin D., Schlemmer H.-P., Franiel T. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Rofo*. 2013; 185 (3): 253–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404430> (дата обращения: 23.12.2017).
15. Kitajima K., Murphy R.C., Nathan M.A., Froemming A.T., Hagen C.E., Takahashi N. et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-Choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (2): 223–32.
16. Ахвердиева Г.И., Санай Э.Б., Панов В.О., Тюрин И.Е., Матвеев В.Б., Шимановский Н.Л. Роль искусственного контрастирования при МРТ-диагностике рака предстательной железы (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2012; 1: 92–101. [Akhverdieva G.I., Sanay E.B., Panov V.O., Tyurin I.E., Matveev V.B., Shimanovskiy N.L. Contrast enhancement in MRI diagnostics of prostate cancer. Literature review. *Medical Visualization*. 2012; 1: 92–101 (in Russ.).]
17. Трофимова Т.Н., Шимановский Н.Л. Новые возможности улучшения дифференциальной диагностики инсульта и опухолей головного мозга с помощью МРТ с контрастным усилением гадовистом. *Лучевая диагностика и терапия*. 2016; 2: 93–109. DOI: 10.22328/2079-5343-2016-2-93-109 [Trofimova T.N., Shimanovskiy N.L. New opportunities to improve differential diagnosis of stroke and brain tumors with MRI with contrast enhancement of gadovist. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2016; 2: 93–109. DOI: 10.22328/2079-5343-2016-2-93-109 (in Russ.).]
18. Шимановский Н.Л., Наполов Ю.К. Применение магнитно-резонансной визуализации с контрастным усилением для диагностики заболеваний мочевыделительной системы. I. Диагностика морфологических и функциональных нарушений. Магнитно-резонансная ангиография почек. *Урология*. 2006; 6: 93–5. [Shimanovskiy N.L., Napolov Yu.K. MRI visualization with contrast magnification for diagnosis of urinary diseases. I. Diagnosis of morphological and functional disorders. MR angiography of the kidneys. *Urologia*. 2006; 6: 93–5 (in Russ.).]
19. Харламов В.Г., Кулаков В.Н., Липенгольц А.А., Шимановский Н.Л. Стабильность гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств в присутствии ионов цинка и кальция в различных средах. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2016; 1: 73–8. [Kharlamov V.G., Kulakov V.N., Lipengol'ts A.A., Shimanovskii N.L. Stability of gadolinium-containing magnetic resonance contrast agents in the presence of zinc and calcium ions in various media. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2016; 1: 73–8 (in Russ.).]
20. Панов В.О., Шимановский Н.Л. Диагностическая эффективность и безопасность макроциклических гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017; 98 (3): 159–66. [Panov V.O., Shimanovskiy N.L. The diagnostic efficacy and safety of macrocyclic gadolinium-containing magnetic resonance contrast agents. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2017; 98 (3): 159–66 (in Russ.).]