

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (МРТ) В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Шария М.А., Коробкин А.С.

В настоящее время проблема рака предстательной железы выходит на первое место в урологической практике в связи с высокой распространенностью этой патологии в популяции (214 случаев на 1000 мужчин). Разработаны алгоритмы лечения рака простаты позволяющие увеличить выживаемость пациентов и тем самым улучшить прогноз, в случае ранней диагностики. Именно поэтому современная, своевременная, неинвазивная диагностика данного заболевания методом МРТ выходит на первые позиции в диагностическом протоколе, а дополнительное использование функционального МРТ увеличивает чувствительность и специфичность методики до оптимальных показателей.

Ключевые слова: МРТ, рак предстательной железы, функциональное МРТ.

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова «ФГУ РКНПК» Минздравсоцразвития России
г. Москва, Россия.

MODERN MAGNETIC RESONANCE IMAGING TECHNIQUES IN PROSTATE CANCER DIAGNOSIS.

Sharia M.A., Korobkin A.S.

The problem of prostate cancer goes into the first place in urological practice because of a high prevalence of this disease in general population (214 per 1000 males). The algorithms of prostate cancer treatment increase the survival rate of patients and thereby improve the prognosis in case of early diagnosis. That is why modern, timely and non-invasive diagnostic of this disease by MRI stands in the first position in current diagnostic protocol. Additional use of functional MRI increases sensitivity and specificity of the technique to optimal levels.

Key words: MRI, prostate cancer, functional MRI.

Federal establishment "Cardiology research center" Ministry of health and Social Development of Russian Federation, Moscow, Russia

В Европе рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной солидной опухолью, распространенность которой составляет 214 случаев на 1000 мужчин, опережая рак легких и колоректальный рак. РПЖ находится на втором месте среди причин смерти от рака у мужчин. Отмечается значительное возрастание случаев заболевания у лиц старше 65 лет. 1 из 6 мужчин подвержен риску заболеть РПЖ. Величина прироста показателя заболеваемости в России РПЖ находится на первом месте [2,17].

Основные методы диагностики рака простаты включают в себя: пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение простатического специфического антигена (ПСА) и трансректальное ультразвуковое сканирование

(ТРУЗИ) предстательной железы и биопсия [19]. Наиболее важной целью проведения диагностических мероприятий в данной области является раннее выявление рака простаты, поскольку прогноз и смертность от РПЖ четко зависит от его стадии. Проблема ранней выявляемости рака предстательной железы, который в структуре онкологических заболеваний ряда стран занимает 2-3 место, обусловлена не только поздней обращаемостью пациентов, но и недостаточной точностью традиционных диагностических методов [1, 3]. Существующие диагностические методы, дают большой процент ложноотрицательных результатов при определении местнолокализованного и местнораспространенного рака [7]. Например, по разным данным, диагностическая чувствительность ТРУЗИ при вы-

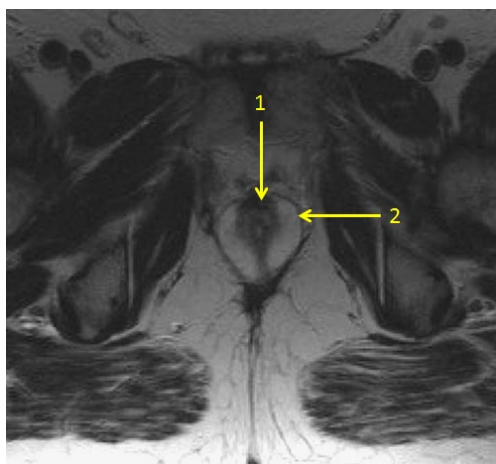


Рис. 1,а

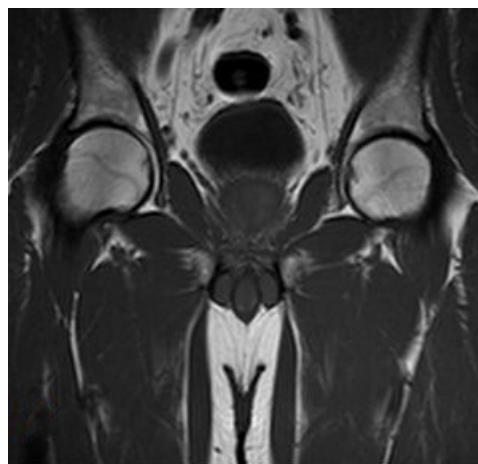


Рис. 1,б

Рис. 1. а - T2-ВИ, аксиальная проекция: 1-переходная зона, 2-периферическая зона; б – фронтальная проекция, T1-ВИ - зональная дифференциация простаты не прослеживается.

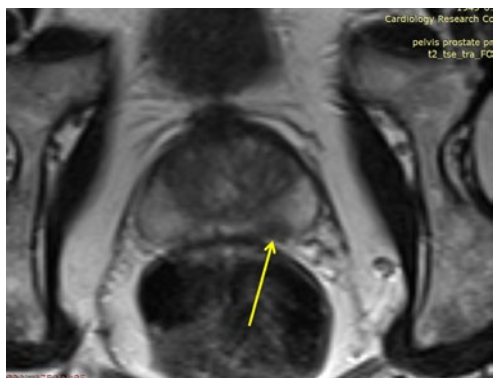


Рис. 2. T2-ВИ, аксиальная проекция, низкоинтенсивный очаг рака (стрелка) в периферической зоне с экстракапсулярным распространением.

явлении клинически выраженного рака предстательной железы составляет 71-91% [8, 14]. В 30 - 60% случаев после радикальной простатэктомии при гистологическом исследовании макропрепаратов клиническая стадия заболевания оказывается заниженной [12]. В последнее время особую роль в ранней, а также в уточняющей диагностике патологий (в первую очередь рака) предстательной железы приобрела магнитно-резонансная томография (МРТ). Широкий набор импульсных последовательностей и различных методик современных МРТ-томографов требует оценки возможностей как их комплексного, так и раздельного применения, знания о достоинствах и ограничениях.

Стандартные импульсные последовательности

Адекватная оценка простаты и семенных пузырьков требует применения как T1-, так и T2-взвешенных изображений (ВИ) при толщине среза 3-4 мм (Рис.1).

Примерный протокол для исследований простаты:

1. T2-ВИ TSE (turbo-spin echo) в сагиттальной плоскости - отображают пространственное расположение простаты по отношению к основанию мочевого пузыря, семенным пузырькам и прямой кишке. Уже на этом этапе можно получить значительную диагностическую информацию.

2. T2-ВИ TSE в аксиальной плоскости позволяет отчетливо дифференцировать периферическую зону с повышенной интенсивностью сигнала и менее интенсивный комплекс центральной зоны, включающий в себя как собственно центральную, так и переходную зоны, которые имеют одинаковую интенсивность МР-сигнала, в связи с чем границы между ними не определяется.

3. T2-ВИ FS (fat-saturation - подавление сигнала от жира) в аксиальной плоскости.

4. T2-ВИ TSE во фронтальной плоскости - позволяет дифференцировать центральную и периферическую зоны и наиболее четко определить их границы во фронтальной проекции. Эта последовательность наиболее полезна для оценки семенных пузырьков, основания и верхушки железы, и их пространственное расположение к levator ani. Хорошо видны изоинтенсивные лимфоузлы.

5. T1-ВИ TSE в аксиальной плоскости нужны для проведения субтракции и последующей оценки изменений на постконтрастных T1-ВИ. На T1-ВИ хорошо видны участки кровоизлияния, жидкость, жир. Эта последовательность также необходима для обнаружения метастазов в лимфатические узлы. Поэтому T1-ВИ должны охватывать, по крайней мере зону от бифуркации подвздошных артерий до симфиза.

Таким образом, базовой импульсной последовательностью до проведения динамического контрастирования являются T2-взвешенные изображения. В типичном случае,



Рис. 3,а

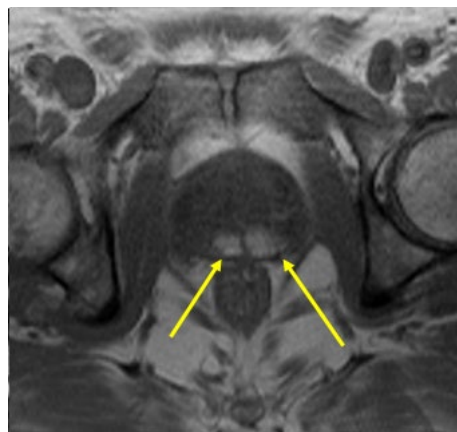


Рис. 3,б

Рис. 3. МР-томограммы через 12 дней после биопсии.

На T2-ВИ (а) в аксиальной проекции в периферической зоне в обеих долях железы определяются низкоинтенсивные участки подозрительные на рак (стрелки). На T1-ВИ (б) указанные участки гиперинтенсивные, что характерно для кровоизлияния, но не ракового поражения.

очаг рака в периферической зоне простаты, на T2-взвешенных изображениях определяется как зона низкой интенсивности сигнала (Рис. 2).

Однако, следует иметь в виду, что, хотя злокачественный процесс и встречается чаще в периферической зоне (68%), опухоли могут выявляться как в переходной (24%), так и центральной зонах (8%) [21, 23]. Исследователи, обращают внимание на то, что не измененная по данным МРТ периферическая зона, не исключает присутствие рака в центральной и переходной зонах. Иногда, рак простаты, продуцирующий в значительных количествах муцин, может иметь интенсивность сигнала аналогичную (или выше) периферической зоне на T2-

взвешенных изображениях. Кроме того, не выявляются опухоли, растущие не из периферической зоны, так как низкоинтенсивный сигнал от центральной части железы затрудняет дифференциацию очага рака с узлами гиперплазии [18, 19, 22, 24].

T2-взвешенные изображения имеют ряд ограничений. Например, низкоинтенсивный сигнал от периферической зоны может выявляться при ряде незлокачественных процессов, таких как воспаление, кровоизлияние (Рис. 3), постлучевой фиброз, изменения на фоне гормональной терапии и др. В целом, без применения эндоректальной катушки, чувствительность и специфичность T2-взвешенных изображений в

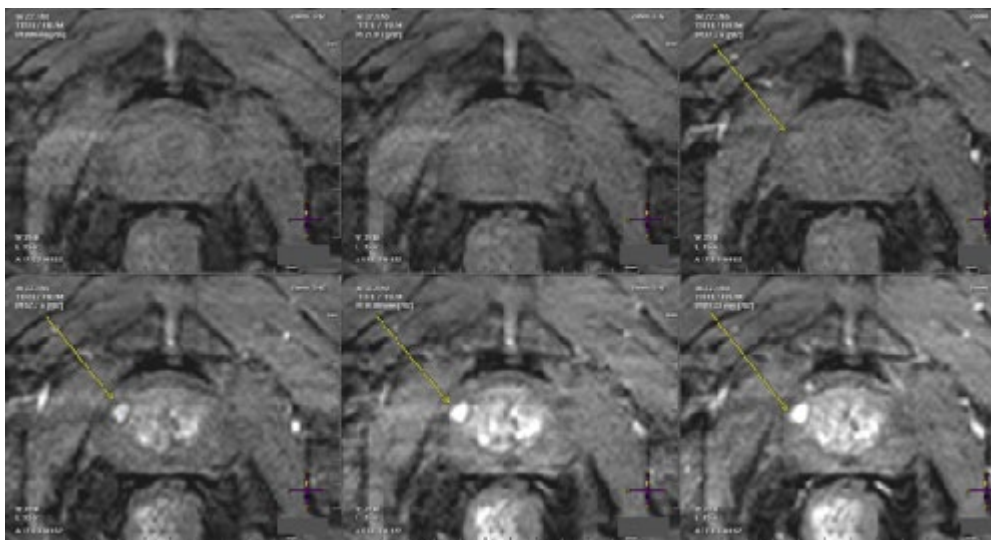


Рис. 4. Магнитно-резонансная динамическая простатовезикулография, серия T1-ВИ в аксиальной проекции, с подавлением сигнала от жира и воды.

В правой доле железы в периферической зоне на 10 часах условного циферблата визуализируется патологический очаг (стрелки), интенсивно накапливающий контрастный препарат в раннюю фазу контрастирования.

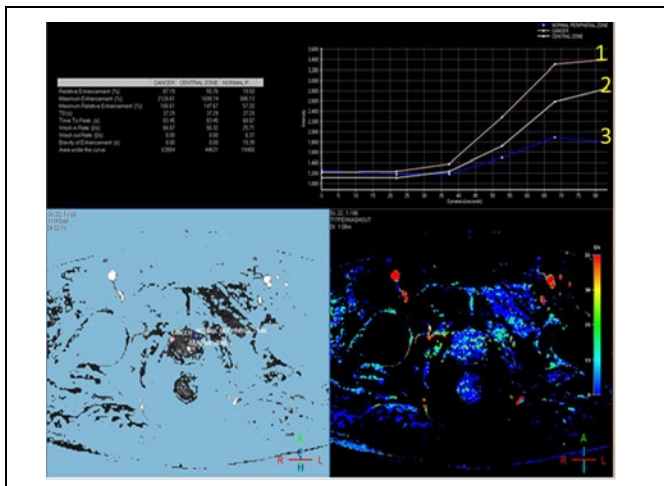


Рис. 5. Пример обработки данных перфузии у пациента с РПЖ.

На приведенном графике: 1- кривая накопления контраста в очаге рака; 2- в центральной зоне и 3 – в неизменной периферической зоны.

выявлении РПЖ составляет 45 % и 73 %, соответственно [16].

Динамическое контрастирование

По данным морфологических и гистохимических исследований, при РПЖ происходят как количественные, так и качественные изменения в микроангиоархитектонике железы в сочетании с патологическим опухолевым неоангиогенезом [4, 5, 9, 10]. Отмечается повышение плотности сосудистой сети и увеличения числа коротких, с зияющим просветом сосудов в зоне поражения. В момент введения контрастного вещества первоначальное его накопление происходит именно в зоне повышенной васкуляризации (Рис 4). При этом используется градиентно-эхо последовательность позволяющая визуализировать весь объем предстательной железы за несколько секунд и выявить участки, наиболее рано накапливающие контрастный препарат. В нашем отделении мы используем градиентную турбо спин-эхо последовательность со следующими параметрами: количество срезов-64,

толщина - 2,5мм, TR-5,4мсек, TE-2,5мсек, FA-10°, матрица-256x512 пикселей и FOV (field of view) -350мм, количество повторений – 7-10.

Динамическая МРТ позволяет получить информацию о степени васкуляризации опухоли на основании анализа величины интенсивности сигнала и скорости накопления контрастного препарата различными участками железы (Рис.5).

Метод эффективен не только как инструмент выявления очага, но и в определении пенетрации капсулы железы, прорастания семенных пузырьков и сосудисто-нервных пучков. По нашим данным чувствительность метода составляет 90%, специфичность - 86% [3]. Одним из наиболее существенных ограничений метода является выявление рака центральной локализации, поскольку для центральной части железы также характерно раннее накопление контрастного препарата, и на этом фоне выявить фокус рака очень сложно. Кроме того, применение динамической МРТ ограничено в случаях выраженной гиперплазии, когда рост аденоматозных узлов приводит к выраженному сдавливанию периферической зоны железы. Если толщина периферической зоны на аксиальных срезах составляет менее 3 мм, то применение контрастирования нецелесообразно ввиду малой информативности такого исследования.

Диффузионно-взвешенные изображения

Значительно повышает информативность метода диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ). Диффузия – процесс хаотичного движения молекул (броуновское движение) индуцированный изменением температуры. Диффузионные свойства ткани связаны с объемом свободной межтканевой жидкости и ее проницаемостью. Обычно опухолевые ткани имеют более ограниченную диффузию, чем здоровые, поскольку в них выше плотность клеток и избыток внутриклеточных и межклеточных мембран. Преимуществами диффузионно-взвешенных



Рис. 6,а



Рис. 6,б

Рис. 6. а - T2-ВИ, определяется низкоинтенсивный участок РПЖ (стрелка); б - этот же участок на карте диффузии (стрелка).

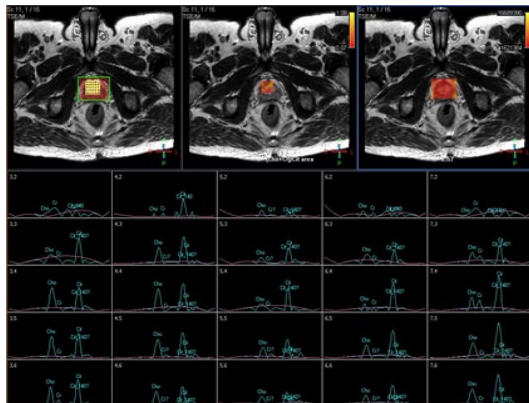


Рис. 7,а

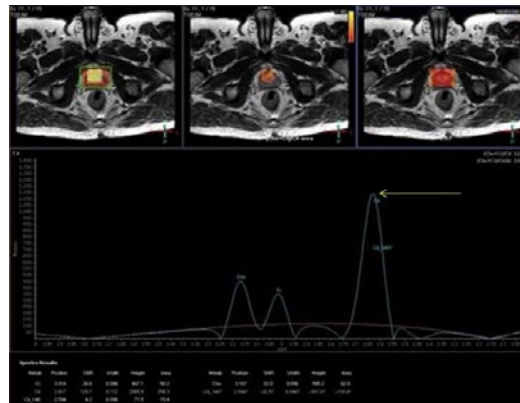


Рис. 7,б

Рис. 7. а - спектры при мультивоксельной спектроскопии здоровой предстательной железы, б - пик цитрата (Cit) доминирует (стрелка).

изображений являются короткое время получения изображений, а также высокое контрастное различие между опухолевой и здоровой тканью (Рис. 6). Использование ДВИ в дополнение к стандартным Т2-ВИ в диагностике РПЖ значительно повышает чувствительность МРТ (81% против 54%, исследование включает случаи рака переходной зоны), однако снижает специфичность - 84% против 91% [13]. Это связано с тем, что коэффициент диффузии снижается не только при раке, но также при простатите, локальной атрофии. Ограничением является плохое пространственное разрешение и потенциальный риск искажения изображения в результате кровотечения после биопсии, нарушающего гомогенность магнитного поля. В нашей работе мы используем следующие параметры для получения ДВИ: b-фактора со значением 0/200/400/1000 с/мм² (b-фактор - это фактор диффузии влияющий на мощность градиентов определяющих силу взвешенности), размер вокселя - RL-2,7 мм, AP-2,65 мм; TR - range; TE - shortest; FOV - 430 мм; матрица - 243x512; толщина среза - 3 мм; интервал - 0,0 мм; FA -90°, подавление от жировой ткани - SPAIR (Spectral Adiabatic Inversion Recovery).

МР-спектроскопия

В настоящее время, как дополнение к стандартному исследованию с комбинацией эндоректальной катушки и катушки для тела в диагностике рака простаты применяется МР-спектроскопия (МРС) с высоким разрешением, с подавлением сигнала от жировой ткани и воды. Это многообещающая техника, при которой получают трехмерные протонно-взвешенные изображения с высоким пространственным разрешением. Протонная МРС показывает концентрации цитратов, креатинина, холина и полиаминов. Здоровая ткань предстательной железы содержит высокий уровень цитратов (Рис 7), при этом в периферической зоне уровень цитратов выше, чем в центральной или переходной зонах (Рис.7). Общее содержание цитра-

та в нормальной простате составляет 4-6 мкмоль/г, а в ее периферической зоне — 30,9±8,5 мкмоль/г [6]. В наших исследованиях мы проводили МРС со следующими параметрами - одновоксельная спектроскопия (SV_PRESS_140 - Single Voxel Point Resolved Spectroscopy, TE = 140 мсек): размер вокселя составлял 20x20x25 мм, время TE - минимальное (140 мсек), TR - 1000 мсек, спектральный диапазон 2000 Гц, BASING импульс (band selective inversion with gradient) подавление воды и жира; мультивоксельная спектроскопия (3D_PRESS_100 - Point Resolved Spectroscopy, TE = 100 мсек): размер вокселя был не менее 5x5x12 мм, TE - минимальное (100 мсек), TR - 1600 мсек, спектральный диапазон 2000 Гц, BASING импульс (band selective inversion with gradient) подавление воды и жира, количество срезов (4-10) зависит от размеров железы.

Типичным для рака является повышение пика холина и снижение пика цитрата (Рис 8). Точность методики в установлении локализации рака простаты составляет 80% [6, 11]. Для спектрального анализа в клинических условиях используется соотношение холин + креатинин/цитрат [Cho + Cr]/Cit).

Ограничениями МРС являются длительное время получения изображений, возможные вариации результатов в зависимости от обработки изображений или шиммирования, а также отсутствие непосредственной визуализации анатомических структур вокруг предстательной железы. Кроме того, предшествующая биопсия предстательной железы может привести к спектральной деградации, что делает ненадежным точную интерпретацию соотношения метаболитов, поэтому МРС нельзя проводить в течение 8 недель после биопсии.

Таким образом, в настоящее время в дополнение к стандартному МР-протоколу исследования простаты имеется ряд методик позволяющих в ранние сроки, более точно выявить и характеризовать неопластический процесс,

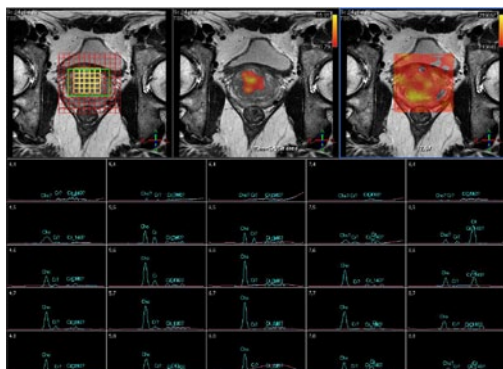


Рис. 8,а

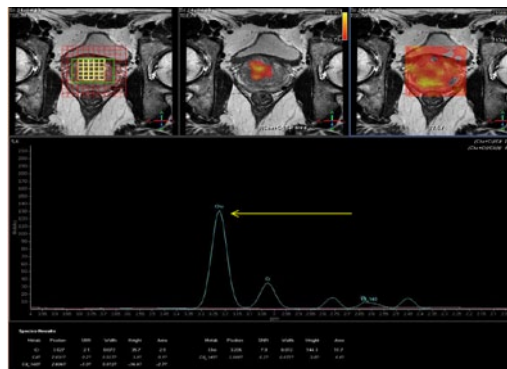


Рис. 8,б

Рис. 8. а - спектры мультивоксельной спектроскопии при РПЖ, б - отмечается повышение пика холина (стрелка).

оценить не только анатомические изменения, но функцию и метаболизм, что позволяет определить тактику и стратегию лечения. Информация о возможностях каждого из методик позволять точно спланировать исследование для получения максимальной информации.

По новейшим представлениям [15], основной целью визуализации простаты в следующем

десятилетии станет получение более точной характеристики патологического процесса в ней, основываясь на полном комплексе анатомических, функциональных и молекулярных данных визуализации – так называемая функциональная МРТ. При этом основная роль УЗИ сводится главным образом к качественной навигации при биопсии и брахитерапии.

Список литературы:

1. Аляев Ю. Г., Синицын В. Е., Григорьев Н. А. Магнитно-резонансная томография в урологии. — М.: Практическая медицина, 2005.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Онкологическая заболеваемость в России в 2006 г.-М., 2008.
3. Шария М.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике новообразований почек, мочевых путей и предстательной железы. Дисс. ... докт. мед. наук. М. 2009.
4. Barentsz JO, Engelbrecht M, Jager GJ, Witjes JA, de LaRosette J, van Der Sanden BP, Huisman HJ, Heerschap A. Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*. 1999 Sep;10(3):295-304. Review.
5. Brawer MK, Deering RE, Brown M, Preston SD, Bigler SA. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. *Cancer*. 1994 Feb 1;73(3):678-87.
6. Carroll PR, Coakley FV, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of prostate cancer. *Rev Urol*. 2006;8 Suppl 1:S4-S10.
7. Chadwick DJ, Cobby M, Goddard P, Gingell JC. Comparison of transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in the staging of prostate cancer. *Br J Urol*. 1991 Jun; 67(6):616-21.
8. Clements R., Griffiths G.J., Peeling W.B. Transrectal ultrasound imaging in the assessment of prostatic disease. *Br.J. Radiol*. 1991; 64 : 193-200.
9. Deering RE, Bigler SA, Brown M, Brawer MK. Microvasculature in benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1995 Mar;26(3):111-5.
10. Fregene TA, Khanuja PS, Noto AC, Gehani SK, Van Egmont EM, Luz DA, Pienta KJ. Tumor-associated angiogenesis in prostate cancer. *Anticancer Res*. 1993 Nov-Dec;13(6B):2377-81.
11. Fütterer Jurgen J., Stijn W. T. P. J. Heijmink, Tom W. J. Scheenen, Gerrit J. Jager, Christina A. Hulsbergen-Van de Kaa, J. Alfred Witjes, Jelle O. Barentsz, Prostate Cancer: Local Staging at 3-T Endorectal MR Imaging—Early Experience *Radiology: Volume 238: Number 1-January 2006*.
12. Gossmann A, Okuhata Y, Shames DM, Helbich TH, Roberts TP, Wendland MF, Huber S, Brasch RC. Prostate cancer tumor grade differentiation with dynamic contrast-enhanced MR imaging in the rat: comparison of macromolecular and small-molecular contrast media—preliminary experience. *Radiology*. 1999 Oct;213(1):265-72.
13. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, Trachtenberg J. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 189: 323-8.
14. Hernandez A.D., Smith J.A. Transrectal ultrasonography for the early detection and staging of prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.*, 1990; 174 : 745-757.
15. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007 Oct; 245(1):302.
16. Kim J.K, Hong S.S, Choi YJ, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. *J Magn Reson Imaging* 2005;22: 639-646.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E., et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr; 58 (2):71-96. Epub 2008, Feb 20.
18. Ogura K, Maekawa S, Okubo K, Aoki Y, Okada T, Oda K, Watanabe Y, Tsukayama C, Arai Y. Dynamic endorectal magnetic resonance imaging for local staging and detection of neurovascular bundle involvement of prostate cancer: correlation with histopathologic results. *Urology*. 2001 Apr;57(4):721-6.
19. Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA, Parker GJ, Suckling J, Revell PB, Leach MO, Dearnaley DP, Husband JE.

Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. Clin Radiol. 2000 Feb;55(2):99-109.

20. Partin A.W., Yoo J., Carter B. et al. *The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. // J. Urol. — 1993. 150:110—114.*

21. Reissigl A, Pointner J, Strasser H,

Ennemoser O, Klocker H, Bartsch G. *Frequency and clinical significance of transition zone cancer in prostate cancer screening. Prostate 1997; 30:130–135.*

22. Schiebler ML, Tomaszewski JE, Bezzi M, et al. *Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high-resolution MR and histopathologic findings. Radiology 1989;172:131–137.*

23. Stamey TA, Yemoto CE. *The clinical importance of separating transition zone*

(TZ) from peripheral zone (PZ) cancers [abstract]. J Urol 1998;159(suppl):221.

24. Turnbull LW, Buckley DL, Turnbull LS, Liney GP, Knowles AJ. *Differentiation of prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation between dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging and histopathology. J Magn Reson Imaging. 1999 Feb;9(2):311-6.*