

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОРОБКИН Артем Сергеевич

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДИК МРТ
В ОЦЕНКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 — Лучевая диагностика и лучевая терапия

14.01.23 — Урология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Шария Мераб Арчилевич;

доктор медицинских наук, профессор

Винаров Андрей Зиновьевич

Москва 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Диагностика заболеваний предстательной железы	14
1.2. Лучевая диагностика.....	19
1.3. Магнитно-резонансная томография	21
1.3.1. Магнитно-резонансная томография с ДКУ	23
1.3.2. Магнитно-резонансная томография с ДВИ.....	23
1.3.3. Магнитно-резонансная томография с ДТИ	23
1.3.4. Магнитно-резонансная спектроскопия	25
1.3.5. Магнитно-резонансная спектроскопия при РПЖ.....	29
1.4. МРС в мониторинге лечения РПЖ.....	31
1.5. МРТ и простатическая интраэпителиальная неоплазия	33
1.6. Оценка данных МРТ ПЖ по классификации PI-RADS	35
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	38
2.2. Распределение больных на клинические группы	41
2.3. Методики магнитно-резонансной томографии.....	43
2.4. Методика получения диффузионно-взвешенных изображений	46
2.5. Методика магнитно-резонансной спектроскопии	49
2.6. Методика МРТ с контрастным усилением.....	71
2.7. Методики оценки диагностических процедур и статистической обработки	74

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	78
3.1. Определение параметров ПЖ по данным МРТ	78
3.2. Сравнение результатов МР-диагностики РПЖ с данными ТРУЗИ.....	80
3.3. Результаты морфологических исследований. Распределение злокачественных образований по классификации Gleason и корреляция с индексом коэффициента диффузии (ИКД).....	82
3.4. Распределение пациентов по стадии (Т) по данным МРТ	83
3.5. Результаты статистической обработки полученных клинических данных	84
3.5.1. Выбор диагностических признаков прогноза результатов биопсии ПЖ.....	86
3.5.2. МпМРТ предстательной железы в соответствии с классификацией PI-RADS V1	96
3.5.3. Магнитно-резонансная семиотика РПЖ по классификации PI- RADS V1	97
3.6. Информативность методик МРТ	108
3.7. Клинические исследования пациентов	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	142
ВЫВОДЫ.....	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСПИН	— высокая степень простатической интраэпителиальной неоплазии
ДВИ	— диффузионно-взвешенные изображения
ДИ	— доверительный интервал
ДТИ	— диффузионно-тензорные изображения
ГПЖ	— гиперплазия предстательной железы
ДКУ	— динамическое контрастное усиление (динамическая простатовезикулография)
ИКД	— индекс коэффициента диффузии
КТ	— компьютерная томография
КП	— контрастный препарат
МРС	— магнитно-резонансная спектроскопия
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МпМРТ	— мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
НСПИН	— низкая степень простатической интраэпителиальной неоплазии
ОФЭКТ	— однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЖ	— предстательная железа
ПИН	— простатическая интраэпителиальная неоплазия
ПРИ	— пальцевое ректальное исследование
ПСА	— простатспецифический антиген
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
ПЦПР	— прогностическая ценность положительного результата
РПЖ	— рак предстательной железы
РЧ	— радиочастотные импульсы
ССИ	— спад свободной индукции
T1-ВИ	— T1-взвешенные изображения
T2-ВИ	— T2-взвешенные изображения
ТРУЗИ	— трансректальное ультразвуковое исследование
ФА	— фракционная анизотропия
CHES	— Chemical Shift Selective, подавление жира выборочного химического сдвига
e-THRIVE	— enhanced-T1-Weighted High Resolution Isotropic Volume Examination, улучшенное изотропное объемное T1-исследование в высоком разрешении

3D FLASH FS — Fast Low Angle Shot Fat Sat, быстрое градиентное эхо с подавлением сигнала от жировой ткани

FFE — Fast Field Echo, быстрое градиентное эхо

FWHM — Full Width Half Maximum — полная ширина на половине максимума

FPR — False positive rate, доля объектов от общего количества объектов, не несущих признака, ошибочно классифицированных, как несущих признак (1-FPR — специфичность алгоритма классификации)

PRESS — Point-resolved spectroscopy, спектроскопия с точечной локализацией

PI-RADS — Prostate imaging-reporting and data system, протокол диагностики, отчетности и хранения данных исследований предстательной железы

PI-RADS V1 — Prostate imaging-reporting and data system, протокол диагностики, отчетности и хранения данных исследований предстательной железы версия 1

ROC — Receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника, анализ с построением ROC — кривой, известной как кривая ошибок — график, позволяющий оценить качество бинарной классификации

SE — Spin Echo, спин эхо

SPAIR — Spectral Adiabatic Inversion Recovery, инверсионное восстановление со спектрально-селективным затуханием

TPR — True positive rate, доля объектов от общего количества носителей признака, верно классифицированных, как несущих признак (чувствительность алгоритма классификации)

TE — Time Echo, время эхо сигнала

TSE — Turbo Spin Echo, турбо спин эхо

VOI — Volume of View, объем интереса

WS — water suppression, подавление воды

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак предстательной железы (РПЖ) — вторая по частоте опухоль у мужчин, после бронхогенной карциномы легких, в развитых странах [111, 130, 158, 167, 181].

В России также отмечен быстрый рост заболеваемости РПЖ на 100 тыс. мужского населения за последние десять лет — с 22,99 в 2004 году до 54,94 в 2014 году. В РФ РПЖ составляет 14,3% среди онкологических новообразований у мужчин, также находится на втором месте после злокачественных опухолей трахеи, бронхов и легкого (17,8%). В возрастной группе 60 лет и старше у мужчин доминируют опухоли предстательной железы (18,5%). В 2014 году было зарегистрировано 34 389 впервые выявленных мужчин РПЖ. Прирост абсолютного числа заболевших с 2004 по 2014 год составил 143,88% (1 место по величине прироста) [23]. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения РПЖ занимал 2 место в России (14,3%) и Белоруссии (15,3%), 3 место в Казахстане (6,3%), 4 в Армении (6,5%) и 5 в Кыргызстане (4,5%). Во всех странах СНГ с 2006 по 2012 годы отмечено увеличение доли РПЖ среди выявленных злокачественных образований у мужчин. В структуре заболевших доля РПЖ в России составляла 11,5% в возрастной группе 55–69 лет; 18,1% в возрастной группе 70–84 года и 15,9% в 85 лет и старше. Средний возраст больных от 65–68 лет (в Кыргызстане и Азербайджане) до 71–74 лет (в Армении, России, Белоруссии и Казахстане). Выше, чем в среднем по России (32,6 на 100 тыс. мужчин), стандартизованные показатели заболеваемости РПЖ в Белоруссии (51,6), в Москве (46,2), Самарской (47,4), Томской (52,2), Омской (58,3), Мурманской (46,8) и Сахалинской (67,8) областях; значительно ниже — в Кыргызстане, Азербайджане, Чечне и Тыве (от 5 до 12).

По величине прироста стандартизованных показателей заболеваемости с 2007 по 2013 годы РПЖ занимал 1 место в России (35,8%), Казахстане (23,7%) и Белорусии (55,9%); 2 место в Кыргызстане (87,5%), 7 — в Азербайджане (40%); в Армении показатели заболеваемости снизились на 1,5% [16].

Существует мнение, что рост заболеваемости РПЖ связан с увеличением продолжительности жизни мужчин на 20 лет за прошедшие семь десятилетий [1].

В настоящее время существует значительная проблема в своевременном выявлении патологии предстательной железы (ПЖ), дифференциальной диагностике аденокарциномы простаты и других заболеваний.

До сих пор уровень диагностики РПЖ при профилактических осмотрах в России очень низкий и составляет не более 3,6% [20].

Более 11 тысяч мужчин скончались от РПЖ в 2014 году, средний возраст умерших 73 года [23]. Смертность от РПЖ выросла в России с 11,88 в 2004 году до 17,03 в 2014 году на 100 тысяч мужского населения [23] и занимает 3 место среди онкопричин мужской смертности в стране [1, 23], также как в целом среди индустриально развитых стран [111, 158, 167].

В связи с вышесказанным, проблема эффективного выявления РПЖ, чрезвычайно актуальна. Несмотря на улучшение диагностики, основную группу составляют больные с местнораспространенными и метастатическими стадиями [74]. Около 50–70% больных поступают на лечение с 3-4 стадией заболевания [19, 23, 35, 60, 70].

Проблема ранней выявляемости РПЖ, обусловлена не только поздней обращаемостью пациентов, но и недостаточной точностью традиционных диагностических методов.

Существующие диагностические методы, такие как определение уровня простатспецифического антигена (ПСА), трансректальное

ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), пальцевое ректальное исследование (ПРИ), дают большой процент ложноотрицательных результатов при определении местнолокализованного и местнораспространенного рака [55]. В 30-60% наблюдений после радикальной простатэктомии при гистологическом исследовании макропрепаратов клиническая стадия заболевания оказывается заниженной [22, 29, 36].

К числу наиболее перспективных диагностических инструментов, которые способствуют, как раннему выявлению РПЖ, так и во многом определяют выбор тактики ведения пациента, относится магнитно-резонансная томография (МРТ), получившая широкое применение в нашей стране [1, 2, 17, 31, 43, 44]. Метод постоянно совершенствуется, внедряются новые методики и импульсные последовательности, в частности диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), перфузия, МР-спектроскопия (МРС) [28]. Они не только дополняют рутинные импульсные исследования в плане морфологических изменений, но и несут принципиально иную информацию, в частности о функции и метаболизме. Это позволяет провести корректную дифференциацию на молекулярном уровне [202]. Предполагается, что активное изучение и внедрение новых методик в клинику значительно расширит возможности МРТ, сократит применение других диагностических процедур, в том числе инвазивных, и позволит специалисту за короткий срок выбрать тактику и метод лечения [85. 172].

Своевременное обнаружение РПЖ, определение размеров узловых образований, их количества, структуры и направления роста, а также дифференциальная диагностика имеют важное значение для выбора тактики лечения.

В настоящее время все шире применяются органосберегающие и малоинвазивные методы лечения патологии ПЖ. Распространение опухоли (внутри- или внекапсульное) является основным критерием в стадировании заболевания, определяя дальнейшую тактику лечения. Выбор

методов лечения при РПЖ включает: радикальную простатэктомию, радиотерапию, брахитерапию и криохирургию. Радикальная простатэктомия — по-прежнему, самый распространенный среди методов лечения при локализованном РПЖ из-за высоких шансов потенциального излечения [40].

Клинико-инструментальная диагностика заболеваний ПЖ не редко составляет затруднения и при внедрении современных методик диагностики, в первую очередь МРТ, МР-признаки этих заболеваний требуют более точного описания. Адекватный контроль в процессе и после лечения за динамикой заболевания, раннее установление продолженного роста или рецидива опухоли, регионарного или отдаленного метастазирования являются не менее актуальными и важными задачами в лечебно-диагностическом процессе.

В настоящее время не разработана методика, протокол и алгоритм лучевого обследования пациентов с РПЖ на этапах предоперационной диагностики, а также контроля эффективности проведенного лечения. Не определена диагностическая эффективность МРТ при РПЖ. Также, не обоснованы принципы применения мультипараметрической МРТ (мпМРТ) для выбора оптимальной тактики ведения пациентов на разных этапах лечения при РПЖ.

Все это диктует необходимость детального изучения возможностей современных методик МРТ и отработки оптимального протокола МР-обследования пациентов с подозрением на РПЖ, как на этапе первичной диагностики, так и на фоне проводимого лечения.

Таким образом, данная тема актуальна и требует дальнейшего всестороннего изучения.

Цель исследования — улучшить диагностику рака предстательной железы с применением комплексного магнитно-резонансного исследования.

Задачи исследования

1. Разработать и предложить оптимальный протокол МР-исследования предстательной железы.
2. Оценить возможности различных методик МРТ (чувствительность, специфичность, точность) в диагностике РПЖ.
3. Определить информативность МР-спектроскопии при РПЖ и дать обоснованные рекомендации по роли, месту и целесообразности ее применения.
4. Изучить корреляцию данных магнитно-резонансной томографии с результатами патоморфологического исследования.

Научная новизна работы

В представленном исследовании впервые, на морфологически верифицированном материале определены возможности мультипараметрической МРТ в диагностике рака предстательной железы. Проведена корреляция данных магнитно-резонансной томографии с результатами патоморфологических изменений и определена значимость комплексной МРТ в стадировании РПЖ.

Впервые на достаточном клиническом материале проведена МР-спектроскопия при РПЖ, определена диагностическая значимость метода и разработаны рекомендации по ее применению в клинической практике.

Практическая значимость

Разработанная методика комплексного МР-исследования пациентов с РПЖ на МР-томографе с напряженностью поля 3 Тл с 32-канальной фазированной катушкой для тела позволяет сократить время исследования до 40 минут.

Положения, выносимые на защиту

1. Мультипараметрическая МРТ малого таза, выполненная на МР-томографе с напряженностью поля 3 Тл, оснащенном 32-канальной катушкой для тела, позволяет с высокой точностью диагностировать РПЖ.

2. МР-исследование с построением карт диффузии является высокоинформативным методом диагностики РПЖ. ИКД обладает высокой прогностической ценностью положительного результата биопсии.

3. Магнитно-резонансная спектроскопия (1H-MPC) позволяет получить дополнительную информацию о биохимическом составе тканей ПЖ, что повышает специфичность комплексного МР-исследования.

Базы проведения научного исследования

Научное исследование проведено на кафедре лучевой диагностики и терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, а также в отделе томографии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Пациенты проходили дальнейшее лечение в клинике урологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Внедрение результатов работы

Результаты выполненного научного исследования внедрены в клиническую практику ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и в отделе томографии ФГБУ РКНПК им. А.Л. Мясникова Минздрава России.

Основные положения диссертационной работы доложены на следующих конгрессах:

- на XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов с международным участием «Радиология 2015» Москва, на секции «Лучевая диагностика заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны и малого таза»;
- «Лучевая и функциональная диагностика в урологии. Стандарты и перспективы развития» в Национальном медицинском радиологическом центре Минздрава России (2015), Москва;

- на VI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов с международным участием «Радиология 2012», Москва;
- «Малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы и почки» с международным участием в ФГУ НИИ урологии Минздравсоцразвития России (2012), Москва.

Апробация работы

Апробация работы состоялась 14 июня 2016 года на расширенном заседании кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования. Автором самостоятельно проводилось комплексное мультипараметрическое МРТ всем пациентам, выполнен медико-статистический анализ полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, предложен клинико-диагностический алгоритм обследования больных с заболеваниями ПЖ по результатам проведенного анализа.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе — 4 в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа иллюстрирована 27 таблицами и 76 рисунками. Список литературы содержит 210 источников, из которых 77 отечественных и 133 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Диагностика заболеваний предстательной железы

Диагностика заболеваний ПЖ основана на данных пальцевого ректального исследования (ПРИ), определении простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови, ультразвуковом исследовании с пункционной биопсией (ТРУЗИ), МРТ, компьютерной томографии (КТ). Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Преимущественно диагностические программы основаны на сочетании трех методов — ПСА, ПРИ и ТРУЗИ [10]. Подтверждение диагноза осуществляется при помощи биопсии ПЖ.

Обязательным методом исследования пациентов с высокой степенью риска возникновения РПЖ является ПРИ, которое позволяет поставить правильный диагноз в 30% наблюдений [37, 159]. Стадирование РПЖ этим методом ограничено.

Пальпаторно удастся обнаружить небольшой участок каменистой плотности в паренхиме, заподозрить распространение РПЖ в парапростатическую клетчатку и семенные пузырьки в виде конгломерата. Не каждый плотный узел в ПЖ является раком. В любом случае, диагноз РПЖ в результате ПРИ предположительный и требует гистологического подтверждения [20, 36, 60, 140].

В исследованиях Partin A.W. et al. (2002) при изучении результатов ПРИ у большого количества пациентов показали, что чувствительность этого метода в выявлении локализованного РПЖ составила — 52% и специфичность 81% [160]. Суконко О.Г. и соавт. (2008) в своих работах получили чувствительность ПРИ — 88,1% и специфичность — 33%. Эти

данные указывают на необходимость в дополнительном использовании более надежных методов ранней диагностики РПЖ [64].

Из методик выявления РПЖ, обязательной считается определение ПСА. Уровень ПСА крови может варьировать в широких пределах. Тест на ПСА характеризуется простотой выполнения, высокой чувствительностью и небольшой стоимостью. Но при органоспецифичности, ПСА не является специфическим опухолевым маркером [12]. Он повышается как при наличии рака простаты, так и при манипуляциях на простате (массаж, биопсия, ТРУЗИ), при неспецифическом воспалении железы и при аденоме простаты [12, 37]. Кроме того, чувствительность метода не всегда достаточна для определения раннего, латентно протекающего, фокального, высокодифференцированного РПЖ [12].

Рекомендуется скрининговое исследование сывороточного ПСА у мужчин старше 50 лет [29]. Для мужчин до 50 лет уровень ПСА составляет 2,5 нг/мл, предельно допустимая величина ПСА в сыворотке крови составляет 4 нг/мл [36]. В то же время отмечено, что уровень ПСА при РПЖ может наблюдаться в пределах 1,74–74 нг/мл и выше, что совершенно невозможно использовать в дифференциальной диагностике этого заболевания [22, 29]. По данным исследователей ВОЗ известно, что 25% больных РПЖ имеют ПСА менее 4 нг/мл [190]. Однако, только у четверти мужчин с уровнем ПСА 4–10 нг/мл и у 60% мужчин с ПСА более 10 нг/мл выявляется аденокарцинома ПЖ, но ПСА превышающее 50 нг/мл связано с высоким риском диссеминированного процесса, а показатель ПСА более 100 нг/мл всегда указывает на отдаленные метастазы [36].

По результатам исследования ПСА Punglia R.S. (2003), чувствительность ПСА составляет только 18% при специфичности — 38%. ПСА имеет высокую специфичность только при высоких значениях (более 10–20 нг/мл) [165]. Соответствующие данные опубликованы в работах Kumar R., Nayyar R. et al. (2008) [135].

ТРУЗИ играет одну из ключевых ролей в диагностике заболеваний ПЖ. Однако при ТРУЗИ есть ограничения: дифференциальная диагностика выявленных изменений, определение стадии развития опухоли и оценка изменений после проведения лечебных вмешательств (биопсии, трансуретральной резекции, консервативной терапии, простатэктомии, брахитерапии). Поэтому главным направлением ТРУЗИ является обеспечение прицельной пункционной биопсии ПЖ под визуальным контролем [43].

Значение мультифокальной пункционной биопсии при РПЖ трудно переоценить [24, 36, 47, 57, 104, 140]. Секстантная биопсия, когда традиционно во время анализа берут материал из 6 зон ПЖ расширяют до десятипольной и более, преимущественно до 12–16 зон — сатурационной, выполняя их прицельно [9, 32, 56, 110, 190]. Информативность пункционной биопсии по данным различных авторов составляет не более 30–70% [32, 133, 162, 171].

В настоящее время внедряется пункционная приставка к УЗИ системе с 3D-навигацией в магнитном поле, с помощью специальной пластины, размещаемой под пациентом во время исследования. Система позволяет выполнять мультифокальную биопсию в количестве не менее 12 проколов в наиболее подозрительных участках ПЖ. Карту предыдущих вколов иглы сохраняют и архивируют в виде выполненных протоколов, что позволяет повторить их в случае необходимости со 100% точностью. Кроме этого, у пункционной насадки существует специальная маркировка для полученных столбиков материала, которая помогает упорядоченно их расположить на препаратных стеклах. Методика позволяет обойтись без повторных пункций, что снижает травматичность процедуры и риск осложнений, таких как: кровотечение из прямой кишки, бактериальный сепсис, инфекция мочевыводящих путей, гематоспермия, тампонада мочевого пузыря и острая задержка мочи [24, 36, 46, 57, 104, 140]. В настоящее время такие 3D-системы

работают в клиниках Израиля, Европы и Америки. Ведутся разработки подобной системы, позволяющей выполнять биопсии под контролем МРТ.

Современные исследования показали, что МРТ и МРС могут быть основными методами диагностики РПЖ, что позволит ограничить количество не нужных биопсий для пациентов с подозрением на РПЖ [196]. Противоположное мнение имеют Costouros N.G. (2007) и Saito K., Kaminaga T. (2008), которые считают эти методики исследования лишь дополнением к биопсии [99, 176].

Таким образом, определение диагностической значимости современных методик МРТ, показания к их применению при различных заболеваниях предстательной железы, значение МРС и ДВИ в своевременном выявлении различных патологических процессов актуальны на сегодняшний день. Разработка и внедрение алгоритма проведения МР-исследования со спектроскопией, ДВИ и ДТИ, а затем последующей количественной оценкой полученных данных для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ПЖ является важной проблемой.

С морфологической точки зрения сейчас наиболее актуальна гистологическая классификация РПЖ по Gleason, которая основана на степени дифференцировки железистых структур неоплазмы [108]. Согласно этой классификации, чем выше показатель Gleason, тем ниже дифференцировка клеток опухоли. Степень дифференцировки опухоли по Gleason можно разделить на 5 градаций: 1 — опухоль с минимальными изменениями ядер клеток и состоит из небольших однородных желез; 2 — опухоль характеризуется скоплением желез, расположенных ближе друг к другу, но еще разделенных стромой; 3 — опухоль состоит из желез различного размера и строения, инфильтрируя строму и окружающие ткани; 4 — опухоль состоит из явно атипичных клеток и инфильтрирует окружающие ткани; 5 — опухоль полностью состоит из слоев

недифференцированных атипичных клеток. Для подсчета показателя Gleason (по Глисону) суммируют две наиболее встречающиеся градации. Выделяют низкодифференцированные (Gleason 8–10), умереннодифференцированные (Gleason 7) и высокодифференцированные (Gleason 6) аденокарциномы ПЖ [13, 51, 154].

В зависимости от строения опухоли выбирают тактику обследования, лечения и прогноз для больного [36, 159]. Наиболее злокачественными являются низкодифференцированные образования, характеризующиеся быстрым ростом опухоли, инвазией и метастазированием, а кроме этого большой вероятностью развития рецидивов [51].

Диспластические изменения эпителия часто предшествуют развитию РПЖ. ПИН — аномальная пролиферация секреторных клеток простатических протоков, проточков и железистых ацинусов. В зависимости от наличия клеточной атипии или ее отсутствия различают высокую степень или низкую степень ПИН (соответственно). К высокой степени простатической интраэпителиальной неоплазии (ВСПИН) относят клеточную дисплазию и карциному *in situ* без стромальной инвазии.

ВСПИН рассматривается как предопухоловое состояние. В подтверждение этого следует отметить, что в 28% случаев ВСПИН трансформируется в последующем в аденокарциному [127], а в 86% случаев гистологически подтвержденного РПЖ рядом обнаруживались очаги ВСПИН [166].

Для низкой степени простатической интраэпителиальной неоплазии (НСПИН) не характерна клеточная атипия, и не доказана ее связь с РПЖ [127, 151]. Наивысшая выраженность степени пролиферации секреторного эпителия при ПИН в просвет желез неотличима от карциномы [51].

ПИН обычно находится в периферической зоне ПЖ, где она чаще мультифокальна и где высокая (тяжелая) ее степень часто сочетается с аденокарциномой [9, 52, 54, 78, 205]. В то же время, есть исследования,

обнаружившие отсутствие существенных различий при высокодифференцированном раке, простатите и ПИН [179]. Однако, Трапезниковой М.Ф. с соавт. (2004) доказана прямая положительная связь между степенью злокачественности опухоли (по Глиссону) и концентрацией в крови фактора роста эндотелия сосудов [66].

С целью установления стадии злокачественного новообразования, широкое распространение получила классификация TNM Международного противоракового союза и североамериканского общества онкоурологов [117].

1.2. Лучевая диагностика

В диагностике новообразований лучевые методы визуализации занимают лидирующую позицию, с их помощью легко определить распространенность опухоли ПЖ и принять решение о дальнейшей тактике лечения [25, 26, 31, 44, 72, 121, 124, 170].

Традиционные рентгенологические методы диагностики (ангиография, везикулография, простатография, уретрография, цистография), по мнению большинства авторов, недостаточно информативны для выявления новообразований ПЖ [34, 203].

Ультразвуковая диагностика заболеваний ПЖ получила широкое распространение в связи с доступностью исследования [20, 25, 81, 82, 116]. При наличии соответствующих датчиков ультразвукография может быть выполнена трансабдоминально (через наполненный мочевой пузырь), трансперинеально, трансректально и трансуретрально. К достоинствам УЗИ относят: неинвазивность, высокое пространственное разрешение ультразвуковых изображений, особенно при трансректальном сканировании [11]. Также при УЗИ отсутствует ионизирующее излучение, существует возможность визуализировать сосуды и оценивать кровоток в тканях, выполнять пункционную биопсию под ультразвуковым контролем. Имея ряд

плюсов, ультразвуковой метод не лишен недостатков: высокая аппаратурозависимость и уровень подготовки специалиста, схожесть изменений при различных заболеваниях ПЖ, затруднение выявления малых опухолей и достоверной оценки распространения опухоли за капсулу в парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки и мочевого пузыря [71]. При трансабдоминальном сканировании отмечается трудность визуализации регионарных лимфатических узлов в области подвздошных сосудов и бифуркации аорты, особенно у тучных пациентов и при повышенном газообразовании в кишечнике [21].

Ультразвуковая диагностика является скринингом в исследовании ПЖ у мужчин старше 50 лет. Также УЗИ применяется при изучении динамики патологического процесса, при контроле во время пункционной биопсии и оценки эффективности лечения [11, 116]. Однако, по мнению некоторых авторов, только 20% всех гипоехогенных образований ПЖ являются злокачественными [92]. Другие исследователи утверждают, что на УЗИ невозможно выявить 8–40% новообразований ПЖ, в связи с их изоэхогенностью или низкой гипоехогенностью по отношению к окружающим тканям [19, 41], поскольку аналогичная картина характерна для острого простатита, доброкачественной гиперплазии, инфаркта, мышечной гиперплазии. В то же время многие авторы не исключают возможность гипер — и изоэхогенного сигнала от РПЖ [9, 18]. Низкая специфичность (50%) и низкая диагностическая ценность (55%) ТРУЗИ в диагностике РПЖ не позволяют считать этот метод основным методом диагностики заболеваний ПЖ [19]. Трансабдоминальное УЗИ не эффективно для выявления мелких очагов размерами не более 2,0 см, особенно в зоне лона. Кроме того этот метод не информативен для выявления рака с показателем Gleason менее 5 и у пациентов с сочетанной патологией ПЖ [63].

Возможности компьютерной томографии в диагностике РПЖ незначительны, поскольку метод не обладает необходимой контрастностью

мягких тканей для отличия новообразований от здоровой ткани предстательной железы [116]. В то же время несомненными достоинствами КТ являются: быстрое время исследования, возможность определения обызвествлений и камней предстательной железы, визуализация увеличенных тазовых лимфатических узлов и выявление отдаленных метастазов, в том числе и в скелет [65, 121, 109].

К недостаткам КТ относят: неизбежное облучение пациента, невысокую тканевую контрастность методики, ухудшение качества КТ-изображений в области предстательной железы за счет артефактов от костных структур.

Большинство исследователей оценивают возможности КТ в диагностике и стадировании РПЖ как весьма скромные [53]. Чувствительность ее составляет около 26%, а специфичность до 80%, положительная и отрицательная предсказательные ценности соответственно 62% и 40%, общая точность до 50% [81, 84, 86]. Более того, КТ не позволяет дифференцировать аденокарциному простаты и доброкачественную гиперплазию ПЖ, увеличение органа за счет воспалительного процесса [61].

При РПЖ существующие данные заставляют предполагать, что ¹¹С-холин ПЭТ не имеет успеха при идентификации местоположения индексных поражений внутри ПЖ, в частности, для опухолей умеренной дифференцировки (наиболее распространенный тип), а отображение гипоксии несомненно проблематично, поскольку ГПЖ сама по себе гипоксична. Возможности радионуклидного метода диагностики распространяются в основном на выявление отдаленных метастазов РПЖ в кости. В диагностике местнораспространенного РПЖ его эффективность весьма не велика [2, 33, 106, 153].

1.3. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография позволяет передать особенности гистологического строения ПЖ, которые отражаются в ее зональной дифференцировке. Классическими признаками РПЖ являются обнаружение участка снижения интенсивности МР-сигнала на Т2-ВИ в периферической зоне железы, имеющей высокую интенсивность сигнала. Кроме того, РПЖ характеризуется ранним и быстрым накоплением и более медленным «вымыванием» контрастного препарата, местным распространением и метастазированием опухоли [17, 43, 44, 45 67]. Однако на ранних стадиях рака изменения в ПЖ нехарактерны и могут наблюдаться при простатите, очаговых атрофических процессах [48, 72, 152, 202, 203].

МРТ, обладающая высокой мягкотканевой контрастностью, позволяет включить ее в качестве обязательного метода в диагностический комплекс исследований ПЖ [2, 38, 43, 44, 62, 77, 115, 125].

К достоинствам МРТ следует отнести: высокое пространственное разрешение и тканевую контрастность, отсутствие лучевой нагрузки, хорошую разрешающую способность, получение изображений в различных плоскостях, отсутствие артефактов от костных структур [36, 59, 62, 79]. При исследовании ПЖ на МРТ нет необходимости проводить исследование с задержкой дыхания, поскольку она локализуется в малом тазу, это очень важно для пациентов пожилого возраста, для которых наиболее характерно это заболевание.

Таким образом, при проведении комплексного лучевого обследования (даже с применением высокотехнологичных методов) пациентов с подозрением на заболевание ПЖ не всегда можно достоверно точно интерпретировать выявленные изменения.

Следовательно, для своевременной и дифференциальной диагностики необходимо проведение оценки изменений в ткани на клеточном и метаболическом уровнях. Одним из способов получения такой информации

являются МРТ с получением ДВИ, ДТИ и МР-спектроскопия, что и определяет ее перспективность в диагностике патологии ПЖ.

1.3.1.Магнитно-резонансная томография с ДКУ

Многие исследователи считают, что в диагностике РПЖ информативность МРТ существенно повышается при проведении исследования с контрастным усилением при помощи парамагнитных средств на основе гадолиния [7, 61, 87, 155]. Характерным для РПЖ является быстрое накопление контрастного вещества с постепенным его вымыванием из области исследования [7, 47, 128, 155].

1.3.2 .Магнитно-резонансная томография с ДВИ

В работах многих авторов ДВИ рассматривается как перспективная методика в диагностике РПЖ за счет возможности снижения ИКД при определении новообразования в ПЖ [17, 43, 44, 45, 89, 101, 169]. В исследованиях других ученых встречаются сообщения об ограничении данной методики, в связи с: высокой чувствительностью к неомогенности магнитного поля, локального характера, например, после пункционной биопсии и артефактам «движения» [91]. Несмотря на то, что многие исследователи основывают свои работы только на анализе ИКД, известны малочисленные работы по изменению интенсивности сигнала при ДВИ при различных формах РПЖ [102].

1.3.3. Магнитно-резонансная томография с ДТИ

В последние несколько лет были предприняты попытки увеличить чувствительность и специфичность с помощью МРС и динамической контрастной МРТ, которые в некоторых центрах добавлялись к стандартному

протоколу [176, 187]. ДТИ МРТ является относительно новой технологией для визуализации простаты. В недавно опубликованных статьях сообщалось о противоречащих данных по ФА и ИКД для здоровой железы и опухолевых очагов [120, 163, 176, 187]. Целью настоящего исследования являлось установление нормативных значений для центральной и периферической частей железы и демонстрация трактографии у пациентов с помощью МР-томографа с напряженностью 3 Тл и технологии параллельной визуализации с оптимизированными параметрами последовательности. Оптимизация включала выбор для простаты оптимального значения b и других параметров последовательностей, таких как толщины среза, матрицы, поля обзора. Все эти значения были адаптированы для ПЖ.

Хорошо известно, что ДВИ предоставляют ценные данные о микроструктурных и патофизиологических аспектах различных структур. ФА и ИКД — параметры, получаемые на основе данных ДТИ, отражают степень ограничения диффузии воды в различных тканях. ФА получают на основе не менее шести тензоров, предоставляющих данные о направлении по диффузионной анизотропии [120]. ДТИ нашло широкое применение в клинической практике. Патологические процессы могут вызывать изменения нормальных значений ФА и разрыв волокон на трактографии [118, 191]. Существует лишь небольшое количество клинических исследований, посвященных ДВИ здоровой ПЖ и карциномы ПЖ. Большинство этих исследований выполняется на МР-томографах с напряженностью 1,5 Тл [120, 168, 187, 191].

С появлением МРТ с напряженностью 3 Тл, технологии параллельной визуализации и ультрабыстрых однократных эхо-планарных последовательностей, ДВИ и ДТИ стали более применимы для обследования органов брюшной полости и тазовой полости, включая ПЖ. МР-томографы с напряженностью 3 Тл обеспечивают двукратное увеличение отношения сигнал/шум, дают лучшее пространственное и временное разрешение, а

также значительно сокращают время получения изображений [173]. Главным недостатком систем с напряженностью 3Тл является увеличение артефактов восприимчивости, однако использование техники параллельной визуализации, уменьшая количество артефактов восприимчивости, дает менее искаженные снимки ПЖ [118].

В большинстве ранее опубликованных статей указывалось применение ДТИ простаты с единственным параметром ИКД без каких-либо данных о направлении получаемых данных [102, 120]. С другой стороны, ДТИ ПЖ выполнялась только в ходе небольшого числа клинических исследований. В 2004 году Sinha S. et al. проводили ДТИ простаты на шести добровольцах на томографе с напряженностью 1,5 Тл, b значения, использованные в исследовании, составили 0–349,76 мм/с. Они сообщили, что среднее значение фракционной анизотропии в периферической части железы ($0,46 \pm 0,04$) было несколько выше, чем в центральной части ($0,40 \pm 0,08$). Было также указано, что их результаты не согласуются с микроструктурной организацией зон. De Souza N.M. et al., 2007, получили ДВИ у пациентов с наличием РПЖ с использованием эндоректальной катушки на томографе с напряженностью 1,5 Тл [102]. Указывалось, что ИКД значения в зоне опухоли понижены.

С другой стороны, хотя существует ограниченное количество исследований с применением ДТИ, отсутствует консенсус по вопросу о нормативных значениях [118, 148, 178, 187]. Причиной такого несогласия могут являться различные параметры, которые использовались в исследованиях, например, различное отношение сигнал/шум, протоколы визуализации, технические ограничения, b значения.

1.3.4. Магнитно-резонансная спектроскопия

В течение последних 15 лет развиваются методы обследования, которые позволяют неинвазивно получать информацию о биохимических

процессах в различных органах и тканях организма, то есть осуществлять диагностику на молекулярном уровне. Суть молекулярной диагностики сводится к выявлению на клеточном или молекулярном уровне патологических процессов. К этим методам относятся ПЭТ, ОФЭКТ, оптическая томография и другие, к ним принадлежит и МРС.

МРС — это неинвазивный диагностический метод, который позволяет качественно и количественно определять химический состав органов и тканей, используя такие физические явления, как МРТ и химический сдвиг [28, 34].

Основные работы по МРС посвящены исследованиям, основанным на информации, что при РПЖ уменьшается количество цитрата и увеличивается количество холина и креатина [2, 132, 188].

Таким образом, анализируя спектр, мы можем получить информацию как о веществах, которые находятся в том или ином изучаемом нами объекте (качественный химический анализ), так и их количестве (количественный химический анализ). Следует сказать, что для удобства величину химического сдвига выражают не в единицах частот (размер порядка 10^6), а в безразмерных единицах (ppm) — миллионных долях (ppm — английская аббревиатура «parts per million») от этих частот [69].

При исследовании ПЖ в основном используют протонную и фосфорную спектроскопии [89, 168].

На основании числа исследуемых первичных объемных элементов изображения (вокселей) различают одновоксельную и мультивоксельную МРС. Преимущество одновоксельной спектроскопии заключается в скорости и простоте ее выполнения, а основной недостаток ее состоит в том, что в исследуемом малом объеме, находящемся в зоне интереса, могут отсутствовать патологические изменения, что ведет к увеличению числа ложноотрицательных результатов. Мультивоксельная спектроскопия, несмотря на большую сложность, лишена этого недостатка. При

исследовании ПЖ используют только мультивоксельную двухмерную или трехмерную МРС [28, 44].

Для МРС простаты *in vivo* применяют эндоректальные катушки (датчики). Использование эндоректальных катушек для МРС простаты в настоящее время является стандартом, если для проведения МРС используют системы с высоким полем (напряженностью 1,5 Тл), это необходимо для улучшения улавливания очень слабых сигналов от исследуемых ядер [28, 44].

Синтез и секреция цитрата — одна из важных функций эпителиальных клеток предстательной железы [98]. Цитрат входит в состав секрета ПЖ. Общее содержание цитрата в нормальной ПЖ составляет 4–6 мкмоль/г [98], а в ее периферической зоне — $30,9 \pm 8,5$ мкмоль/г. Опухолевая клетка обычно находится в гипоксических условиях, поэтому биоэнергетика и метаболизм в ней существенно отличается от здоровой. Содержание цитрата в ней падает. Это можно объяснить нарушением дифференцировки клеток, снижением содержания цинка в них, экспрессией иных изоферментов аконитазы, а также анаэробным гликолизом. При РПЖ по данным разных авторов концентрация цитрата колеблется от 1–2 мкмоль/г до $3,74 \pm 0,54$ мкмоль/г [44, 98].

Содержание креатина и креатинфосфата, которые в здоровой клетке используются для переноса энергии из митохондрий в цитоплазму клетки, при злокачественных процессах уменьшается [44]. В опухолевой клетке резко нарастает содержание веществ, участвующих в синтезе липидов, которые идут на построение мембран. К веществу, участвующему в синтезе липидов, относится холин. При РПЖ наблюдается рост уровня холина [28, 43, 44], что может свидетельствовать об увеличении инвазивных свойств опухоли. Таким образом, метаболиты, которые выявляют с помощью МРС ПЖ, можно разделить на пять групп: вещества, участвующие в биоэнергетике клетки (цитрат, креатин-фосфат, креатин); вещества, участвующие в синтезе мембраны клетки (холин); другие вещества (таурин, аминокислоты, спермин, инозит).

Перспективными областями применения МРС являются [44]:

- 1) диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний простаты;
- 2) определение гормональной чувствительности (андрогенсенситивности) РПЖ;
- 3) контроль за качеством лечения РПЖ.

Прежде всего, МРС получила широкое применение в диагностике наиболее грозного изменения ткани ПЖ, а именно, аденокарциномы. Также, выявлены специфичные метаболические характеристики клеток железы при предраковом их изменении — ПИН. С помощью МРС можно охарактеризовать метаболические изменения в ткани ПЖ при воспалительном процессе. Кроме того, существуют метаболические показатели, определяемые при МРС, характеризующие различные типы доброкачественной гиперплазии ПЖ [17, 28, 43, 69].

В случаях получения весомых клинических данных, позволяющих заподозрить злокачественное поражение железы, метаболическая характеристика ткани ПЖ помогает в первичной диагностике рака. Более того, особенное значение методика МРС имеет у пациентов с противоречивыми данными предыдущих исследований (уровень ПСА, УЗИ, пункционная биопсия). МРС может рассматриваться как неинвазивная и достаточно эффективная альтернатива пункционной биопсии (особенно при многочисленных отрицательных результатах) на фоне устойчивых клинических данных (стойкое повышение уровня ПСА) [28, 67]. Данные МРС позволяют более точно оценить объем опухолевой ткани, распространение ее внутри железы в соответствии с ее зональным и долевым строением. МРС существенно повышает эффективность определения экстракапсулярного распространения опухоли [200]. Данные критерии играют важную роль при назначении малоинвазивных методик лечения, таких как брахитерапия, криохирургия, радиочастотная терапия. Кроме того, при МРС количественное определение различных метаболитов опухолевых клеток, а также их соотношения позволяет предположить степень

злокачественности опухоли [44, 193]. Это позволяет прогнозировать эффективность того или иного способа лечения конкретного пациента, а также периодичности проведения ему контрольных исследований. В дальнейшем определение этих же метаболитов на фоне лечения позволяет оценить его эффективность. Более того, при ремиссии рака повторные исследования с использованием МРС ПЖ позволяют выявить случаи рецидива аденокарциномы на ранних стадиях.

1.3.5. Магнитно-резонансная спектроскопия при РПЖ

Считают, что отсутствие или резкое снижение содержания цитрата в ткани простаты патогномонично для аденокарциномы [188]. При МРТ, проведенной с помощью эндоректальной катушки, на системе с напряженностью поля 1,5 Тл, с выявленным РПЖ чувствительность составила 88,9%, специфичность — 82,7%, что на 5 — 8% выше, чем при использовании катушки для всего тела [17, 43, 44, 48, 177, 202]. При использовании поверхностной катушки также были получены достоверные различия в значении (холин+креатин)/цитрат между раком ($0,446 \pm 0,063$) и здоровой центральной зоной ($1,418 \pm 0,129$).

В работе Sciarra A., Panebianco V., Ciccariello M. et al (2010) при использовании эндоректальной катушки на 3Т томографе указана следующая информативность МРС: чувствительность — 92,8%, специфичность — 86,6% [179].

В работе Otto J. et al. (2014) при использовании эндоректальной катушки на 3Т томографе указана следующая информативность метода при оценке РПЖ двумя рентгенологами с разным опытом работы: чувствительность — 80% и 90%, специфичность — 74% и 82% [156].

С помощью МРС можно не только выявить РПЖ, но и определить его локализацию. Если разбить всю ПЖ на воксели, то воксели со значением отношения (холин+креатин)/цитрат более 0,75 или с двукратным уменьшением пика цитрата по сравнению с нормой кодируются как патологические, что позволяет получать пространственную информацию о локализации рака. Это можно сделать путем наложения на черно-белые Т2-ВИ цветной информации, отражающей значения отношения холин + креатин/цитрат. Благодаря комбинации эндоректальной МРТ и МРС можно повысить чувствительность и специфичность в определении РПЖ до 95% и 91% соответственно [184], в то время как по отдельности эти значения для МРТ составляли 81% и 61%, а для МРС — 86% и 75% соответственно.

Попытки использования комбинации МРТ и МРС в определении внекапсульной распространенности опухоли пока оказались не совсем удачными. Их комбинированное использование практически не улучшило чувствительность и специфичность по сравнению с традиционной МРТ (54 и 96% по сравнению с 54 и 95% соответственно) [125, 206].

МРС может применяться для дифференциации РПЖ от других заболеваний [43, 44, 138]. Обычно рак периферической зоны при МРТ, как отмечалось ранее, на Т2-ВИ виден как низкоинтенсивный участок. Причинами низкоинтенсивных сигналов, помимо РПЖ, могут быть постбиопсийные гематомы, простатит, ГПЖ, дисплазия. Таким образом, трактовка низкоинтенсивных сигналов представляет известные трудности, поэтому некоторые исследователи предлагают использовать отношение (холин+креатин)/цитрат для дифференциальной диагностики низкоинтенсивных сигналов. В частности, Kaji Y. et al. (1998) провели исследование с использованием МРС для диагностики РПЖ при наличии постбиопсийных гематом [131]. Они показали, что в результате добавления к МРТ трехмерной протонной МРС можно добиться значительного увеличения точности (с 52 до 75%) и специфичности (с 26 до 66%) в выявлении опухоли

в зоне постбиопсийных кровоизлияний. Scheidler J. et al. (1999) показали возможность использования спектроскопии в дифференциальной диагностике РПЖ и постбиопсийных гематом [184].

По сообщениям Kurhanewicz J. et al. (2002); Ocaik I. et al. (2007); Cheikh A.B. et al. (2009) в метастазах РПЖ был выявлен более высокий уровень холина по сравнению с первичными очагами рака [90, 139, 155]. Однако при воспалительных процессах тоже наблюдают увеличение уровня холина [142, 145], поэтому необходимо обращать внимание на пики цитрата, креатина и других ключевых молекул. В то же время есть данные, что при МРС простатит неотличим от высокодифференцированного РПЖ и ПИН [179].

В большинстве из представленных выше исследований проводили МРС периферической зоны ПЖ, поскольку чаще всего рак возникает в этой зоне. Однако имеются работы, в которых предлагают осуществлять МРС всей ПЖ [198].

Следует обратить внимание на то, что пока МРС позволяет выявить РПЖ на стадии T2a и выше по TNM-классификации и начиная с 4 степени и выше по Глиссону. Это обусловлено тем, что на более ранних стадиях РПЖ метаболизм в опухолевых клетках лишь немного отличается от здоровых. Возможно также, что известны еще не все ключевые молекулы, которые можно будет использовать для диагностики РПЖ на более ранних стадиях.

Помимо протонной МРС простаты, используется и спектроскопия по ядрам фосфора [139, 152, 194]. При фосфорной МРС можно обнаружить пики дифосфодиэфиров [140]. При первичном РПЖ в спектрах присутствуют незначительные пики этих веществ, в то время как в метастазах — высокие их уровни, представленные уридин-5'-дифосфо-N-ацетилгалактозамином и уридин-5'-дифосфо-N-ацетилглюкозамином.

1.4. МРС в мониторинге лечения РПЖ

Имеются сообщения, касающиеся использования МРС для контроля лечения больных РПЖ, основанные преимущественно на анализе соотношения (холин+креатин)/цитрат. Отмечаются наблюдения, когда у больных, перенесших криохирургическую деструкцию по поводу РПЖ, продолжает сохраняться высокий уровень ПСА. Для неинвазивного выявления участков оставшейся опухоли, а также для контроля ее полного удаления, можно использовать МРС [44, 139]. Анализ соотношения метаболитов позволяет отличать участки оставшейся опухоли от здоровой ткани ПЖ, ГПЖ и некроза ткани ПЖ. При этом некротическая ткань не дает заметных пиков цитрата, холина и креатина.

В качестве примера можно привести работу Polascik T. J et al. (2013), в которой сравнивались ультразвуковое исследование, МРТ и МРС в диагностике локального рецидива РПЖ у пациентов после криохирургического лечения с повышенным уровнем ПСА [161]. Для контроля данных МРС использовали прицельную биопсию ПЖ. С помощью МРС идентифицировали все очаги РПЖ и ГПЖ, которые были подтверждены при биопсии ПЖ. Однако при МРС выявили большее число участков с раковым поражением, чем при биопсии. Кроме этого, у больных с определяемым уровнем ПСА и отрицательными результатами биопсии, МРС идентифицировала воксели с жизнеспособной тканью ПЖ [44]. У пациентов с низким или нулевым уровнем ПСА биопсия и МРС выявили некроз ткани.

Наличие очаговых образований в ПЖ вызывает опасения в двух ситуациях: во-первых, примерно у 30–50% мужчин с повышенным уровнем ПСА в сыворотке и неоднократными отрицательными биопсиями есть недиагностированный рак. Во-вторых, применение и успех абляционных процедур (радиочастотной или термической абляции) РПЖ зависит от точной идентификации доминирующего поражения внутри ПЖ, известного также как индексное поражение. В нескольких исследованиях изучалась возможность применения ^1H -МРС у пациентов с повышенным уровнем ПСА

и отрицательными результатами биопсии для локализации опухолей в периферической зоне. Сочетание МРТ и ^1H -МРС потенциально может помочь выявить подозрительные участки для последующей биопсии, что приведет к увеличению процента выявляемости РПЖ и снизит общее число биопсий [83, 93, 162].

1.5. МРТ и простатическая интраэпителиальная неоплазия

Необходимо отметить, что участки ВСПИН при традиционной МРТ не имеют характерных признаков, и они практически неотличимы от нормальной ткани периферической зоны. Хотя в некоторых случаях возможно незначительное снижение интенсивности МР-сигнала на Т2-ВИ. В отличие от РПЖ очаги ВСПИН имеют меньшие размеры (в среднем около 3 мм, против 8 мм при РПЖ) [126].

При МРС определяются пограничные изменения уровней метаболитов холина, креатина и цитрата, которые занимают промежуточные значения между коридорами, характерными для участков аденокарциномы и нормальной ткани периферической зоны. Так, среднее значение соотношения холин/креатин равно около 1,75 (95% ДИ 1,49–2,19). При этом нормальная ткань ПЖ характеризуется соотношением холин/креатин, равным 0,92 (95% ДИ 0,75–1,13). Для аденокарциномы данный показатель имеет среднее значение около 1,99 (95% ДИ 1,72–2,43) ($p < 0,01$). Соотношение (холин+креатин)/цитрат в очаге ВСПИН имеет среднее значение около 0,50 (95% ДИ 0,45–0,70), при значениях, характерных для очагов аденокарциномы, — 0,78 (95% ДИ 0,67 — 1,06), а для нормальной ткани — 0,34 (95% ДИ 0,28–0,39) ($p < 0,01$). При МРС участки ВСПИН характеризуются пограничными изменениями метаболитов холин/креатин и (холин+креатин)/цитрат, которые находятся между значениями, характерными для очагов аденокарциномы, и участков нормальной ткани

периферической зоны. Используя только данные МРС, невозможно дифференцировать участки хронического воспаления ПЖ и аденокарциномы. Дифференциальная диагностика главным образом основана на данных комплексного анализа МРТ и МРС [126].

Итак, при МРС возможно зарегистрировать изменение концентрации внутриклеточных метаболитов в ткани ПЖ, которые характеризуют различные ее патологические состояния. Для некоторых таких патологических изменений ПЖ характерны определенные значения абсолютных или относительных концентраций вышеперечисленных биологических соединений. Для РПЖ наиболее эффективным показателем является соотношение холина и цитрата, а также показатель (холин+креатин)/цитрат. Данные критерии имеют высокое диагностическое значение как в первичной дифференциальной диагностике аденокарциномы с другими заболеваниями, так и в стадировании опухоли, определении прогностических критериев излечения, а также в выявлении рецидивов опухоли. Сочетание МРС, ДВИ и ДТИ в выборе точной локализации пункционной биопсии при стойком нарастающем анализе ПСА и неудачных предшествующих пункциях ПЖ под контролем ТРУЗИ, а также в диагностике рецидивирующих опухолей, наиболее эффективно для своевременной диагностики РПЖ. Для других заболеваний (хронический простатит, ВСПИН) таких высоких значений диагностической эффективности критериев МРС и других методик на сегодняшний день не получено. Однако существуют серьезные перспективы в изучении вопроса дифференциальной диагностики этих заболеваний. Такие надежды, главным образом, связаны с использованием полей более высокой напряженности, что позволяет регистрировать большее число пиков метаболитов ПЖ (полиамиды) с улучшенным соотношением сигнал/шум. В настоящее время мпМРТ, включающая T2-ВИ, ДВИ, МРС и ДКУ, принимает все большее

значение в диагностике РПЖ, однако до последних лет были трудности в оценке результатов многофункционального исследования [126].

1.6. Оценка данных МРТ ПЖ по классификации PI-RADS

В дополнении к показаниям и стандартам МР-протоколов, согласно рекомендаций Европейского общества урогенитальных радиологов (ESUR), существует структурированная схема оценки данных — PI-RADS (Prostate imaging-reporting and data system — Протокол диагностики, отчетности и хранения данных исследований предстательной железы), за основу которой была взята классификация визуализации молочных желез BI-RADS, которая основана на шкале Лайкерта (Likert scale) от 1 до 5 [85].

Каждое поражение описывается всеми методами мпМРТ и выставляются баллы за каждый метод от 1 до 5, после этого подсчитывается суммарный балл, отражающий вероятность наличия РПЖ. Окончательная оценка PI-RADS определяется суммой баллов [85].

В повседневной клинической практике диагноз РПЖ рекомендовано подтверждать, если оценка PI-RADS соответствует 4 баллам или выше (при использовании 3 методик — Т2-ВИ, ДВИ, ДКУ — не менее 10 баллов; при использовании 4 методик — Т2-ВИ, ДВИ, ДКУ и МР — спектроскопии — не менее 13 баллов). Оценка ниже 4 баллов полностью исключает РПЖ, такие пациенты должны оставаться под клиническим наблюдением [85]. Стандартизованный отчет заболеваний простаты увеличивает качество и диагностическую значимость МРТ простаты. Таким образом, классификация PI-RADS рекомендуется для рутинных клинических исследований. Стандартизованная схема отчетности улучшает взаимопонимание между врачами разных специальностей и способствует распространению метода, что делает возможным проведение крупных мультицентровых исследований классификации PI-RADS.

Таким образом, проведенный анализ литературы по диагностике заболеваний ПЖ показал, что современное состояние вопроса по ранней диагностике РПЖ до сих пор оставляет многие вопросы открытыми, а неуклонно растущие показатели заболеваемости и смертности мужчин от РПЖ создают объективные предпосылки для изучения этой проблемы.

Сравнительные исследования результатов УЗИ, КТ и МРТ показали, что каждый метод имеет свои достоинства. ТРУЗИ является скрининг методом диагностики заболеваний ПЖ. Также УЗИ применяется при изучении динамики патологического процесса, при контроле во время пункционной биопсии и оценке эффективности лечения. Не достаточно высокая специфичность и диагностическая ценность ТРУЗИ в диагностике РПЖ не позволяют считать этот метод основным методом диагностики заболеваний ПЖ. Трансабдоминальное УЗИ не эффективно для выявления мелких очагов размерами не более 2,0 см, особенно в зоне лона. Кроме того, этот метод не информативен для выявления рака с показателем Gleason менее 5 и у пациентов с сочетанной патологией. Однако ТРУЗИ имеет преимущество в выявлении метастазов в лимфатические узлы нормальных размеров. В то время как КТ не обладает достаточной контрастностью мягких тканей для отличия здоровой ткани ПЖ от ГПЖ и злокачественных образований. Достоинствами КТ являются: быстрое время исследования, возможность выявления обызвествлений и камней ПЖ, выявление увеличенных тазовых лимфатических узлов и отдаленных метастазов, в том числе и в скелет. МРТ одинаково информативна при изучении всех отделов, прилежащих и отдаленных областей ПЖ. Последние технические разработки значительно укрепили позиции МРТ в оценке локализации и стадирования РПЖ. Новые методики сводятся к получению функциональных характеристик, определяющих перспективы применения МРТ при решении многих диагностических проблем.

Таким образом, следует отметить, что результативность МРТ в разграничении патологических состояний ПЖ высока, что объясняется преимуществами структурного и пространственного разрешения, а также спецификой обработки получаемой информации и строгим алгоритмом исследования.

Во-первых, многорежимная визуализация патологических изменений в аксиальной, сагитальной и фронтальной проекциях помогает надежно разграничить все образования ПЖ и за ее пределами. Дифференцированное изображение структур, незначительно отличающихся по контрастности, способствует выявлению «негативных» для УЗИ и КТ признаков принадлежности тех или иных патологических процессов в ПЖ.

Во-вторых, превосходящее пространственное разрешение МРТ обеспечивает полную визуализацию паренхимы ПЖ без эффектов суммаций и суперпозиций. Этот фактор расширяет пределы диагностики за счет дополнительного выявления «скрытых» патологических изменений. Нередко выявленные на МРТ ПЖ мелкие очаги снимают предположительный диагноз, полученный с помощью других методик, позволяя установить природу патологического процесса, изменить тактику обследования и ведения больных. В других случаях обнаружение на МРТ «скрытых» проявлений заболевания достаточно для установления природы и распространенности процесса.

В-третьих, высокая контрастность тканей ПЖ на МРТ, в сочетании с применением функциональных методик обеспечивает качественные возможности дифференциальной диагностики заболеваний.

Учитывая ряд преимуществ МРТ перед другими методами диагностики, указанные многими авторами, требуется четко определить роль каждой методики мпМРТ в своевременном выявлении РПЖ от обычного диагностического протокола до определения этапов включения в комплексное МР-исследование.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В основу настоящей работы положен анализ клинико-лабораторной и магнитно-резонансной картины 89 (100%) мужчин, 81 из них были направлены с подозрением на РПЖ для обследования и лечения в отдел томографии Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России и в НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России в течение более 5 лет (с декабря 2009 по июнь 2015 годов). Восемь мужчин представляли группу здоровых молодых людей (добровольцы) до 40 лет, у которых в анамнезе не было заболеваний ПЖ или каких-либо иных урологических болезней. Эта группа была необходима на этапе обработки параметров мпМРТ у здоровых мужчин. Добровольцам проводился весь объем обследования за исключением биопсии ПЖ.

Всем пациентам и добровольцам проведено стандартное клиническое обследование: ПРИ, биохимический анализ крови на ПСА, а также комплекс методов визуализации, включающих: ТРУЗИ, мпМРТ (ДВИ, МР-спектроскопия, ДКУ). Для структурирования результатов процедуры мпМРТ в настоящее время используется классификация PI-RADS V1 и PI-RADS V2. В нашем мпМР-исследовании мы применили PI-RADS V1.

Учитывая, что основным методом диагностики злокачественных изменений ткани ПЖ является биопсия простаты, 100% пациентов основной группы выполнена морфологическая верификация. Добровольцам биопсия простаты не проводилась.

Биопсия ПЖ проводилась из 12 стандартных точек + дополнительные фрагменты, полученные из подозрительных участков. На основании результатов мультифокальной биопсии простаты в соответствии с расположением зон простаты принятых в лучевой диагностике, морфологом были составлены карты поражения ПЖ: локализация опухоли, её размер, степень дифференцировки по Глисон.

Аналогичные карты были составлены на основании данных МРТ исследования полученных до биопсии. Причем морфолог не имел информации о результатах лучевых исследований, а специалист по лучевой диагностике не имел данных морфологического исследования. Заключение были написаны «вслепую».

Для оценки полученных результатов при мпМРТ и сравнения с данными биопсии нами применялась рекомендованная схема ПЖ (рис. 1).

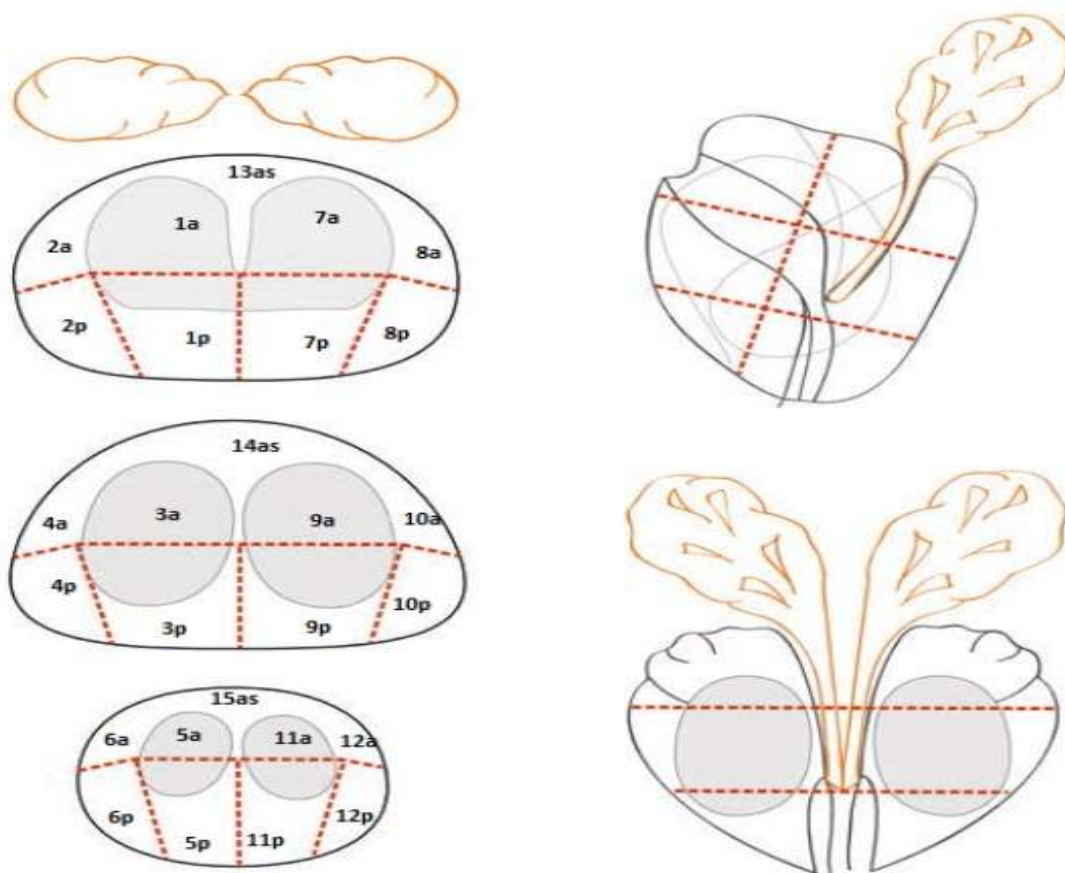


Рисунок 1 — Схема ПЖ по сегментам для анализа мпМРТ (Röthke M., et. al., 2013).

Симптомы, обследованных нами пациентов, были неспецифичны, длительность анамнеза от нескольких месяцев до года. Все исследуемые с онкологической патологией больные обращались к урологу, у большинства пациентов подозрение на заболевания выявляли при биохимическом анализе крови по повышенному уровню ПСА, в том числе на диспансерном обследовании. Преимущественными жалобами были: затрудненное учащенное мочеиспускание слабой струей до нескольких раз (3–4), в основном ночью. Также обращали внимание на длительность и выраженность симптомов, наличие гематурии, гематоспермии, сопряженность патологического процесса с соседними органами и сопутствующие заболевания. Кроме того, выясняли предыдущие методы лечения, их длительность и результативность.

Картину крови проанализировали у 77 (86,5%) пациентов и у большинства из них она не представляла существенных изменений. В таблице 1 представлено распределение пациентов по возрасту.

Таблица 1 — Распределение больных по возрасту

Возраст	Количество обследованных			
	Практически здоровые мужчины (добровольцы) (8; 100%)		Пациенты с подозрением на РПЖ (81; 100%)	
	Абс	%	Абс	%
До 40	8	100	1	1,2
40 — 49	0	0	6	7,4
50 — 59	0	0	19	23,5
60 — 69	0	0	25	30,9
70 — 76	0	0	30	37

С помощью ПРИ оценивали размеры, форму, четкость контуров, симметричность долей, однородность, эластичность железы, степень сглаживания срединной бороздки, степень болезненности. Увеличение ПЖ,

уплотнение или очаговая бугристость в одной из долей, всей доли или всей ткани железы и инфильтрация парапростатической клетчатки наблюдались при проведении ПРИ в изучаемой группе из 26 человек (29,2%), что соответствовало литературным данным. На основании результатов морфологического исследования 81 больной с подозрением на РПЖ были распределены на две группы: 1. РПЖ — 61 пациент (75,3%), 2. Нет РПЖ (ГПЖ, простатит) — 20 больных (24,7%).

Одним из основных маркеров РПЖ является уровень ПСА. Результаты уровня ПСА (табл. 2) от 0,24 до 2,5 нг/мл наблюдались в группе из 7 (7,9%) человек с неизменной тканью железы или при доброкачественных изменениях 5 (5,6%). У больных РПЖ были 3 (3,4%) пациента с уровнем ПСА в пределах нормы 1,67 — 2,62 нг/мл. В группе больных с доброкачественными изменениями (ГПЖ, простатит) в железе ПСА варьировал в пределах 4,14 — 5,27 нг/мл у 14 (15,7%) человек и у 1 (1,1%) пациента этот показатель составил 23,4 нг/мл. У 34 (38,2%) мужчин со злокачественными новообразованиями показатель был 4,4 — 10 нг/мл. Самые высокие показатели ПСА от 10,4 до 56,0 нг/мл наблюдали у 24 (27%) исследуемых с подтвержденным РПЖ.

Таблица 2 — Значение уровня ПСА в зависимости от формы заболевания

Уровень ПСА (нг/мл)	Количество пациентов			
	Норма, n (%)	РПЖ (-) n (%)	РПЖ (+) n (%)	Итого n (%)
0,24 — 2,5	7 (7,9%)	5 (5,6%)	0 (0%)	12 (13,5%)
1,67 — 2,62	1 (1,1%)	0 (%)	3 (3,4%)	4 (4,5%)
4,1 — 10,0	0 (0%)	14 (15,7%)	34 (38,2%)	48 (53,9%)
10,4 — 56,0	0 (0%)	1 (1,1%)	24 (27%)	25 (28,1%)
Всего n (%)	8 (9%)	20 (22,5%)	61 (68,5%)	89 (100%)

2.2. Распределение больных на клинические группы

Отбор пациентов основной группы (n=81) происходил в соответствии с критериям включения и не включения.

Критерии включения:

- ✓ мужчины в возрасте от 35 до 76 лет (средний возраст 55,5 лет);
- ✓ подозрение на РПЖ по данным не менее двух из трех классических методов (ПРИ, ПСА, ТРУЗИ);
- ✓ согласие на последующую морфологическую верификацию диагноза.

Критерии не включения:

- ✓ противопоказания к МРТ;
- ✓ ранний постбиопсийный период ПЖ (менее 1 месяца);
- ✓ отказ от морфологической верификации диагноза.

Объем выполненных исследований представлен в таблице 4.

Таблица 4 — Объем исследований в основной группе

Методы исследования	Число больных, n=81	
	Абс.	%
ПРИ	81	100
ПСА	81	100
УЗИ	81	100
МРТ с ДВИ	81	100
МРТ с ДКУ	81	100
¹ H-MPC	81	100
Морфологическая верификация	81	100

В соответствии с результатами биопсии предстательной железы всех больных разбили на две группы (табл. 3): группу с отрицательным результатом биопсии (n=20 человек) и группу с положительным результатом (n=61 человек).

Таблица 3 — Клинические группы пациентов

Показатель	Группа с отрицательным результатом биопсии (n=20)	Группа с положительным результатом биопсии (n=61)
Возраст, лет	54,5 [48,5;63,5]	66,0 [62,0;73,0]

Результаты представлены в виде «Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]

2.3. Методики магнитно-резонансной томографии

Магнитно-резонансное исследование проводилось нами на томографе Initial Achieva фирмы Philips (Нидерланды) с напряженностью магнитного поля 3 Тл, с системой ТХ (рис. 2). При проведении МР-исследования применяли следующие методики: получение T2-взвешенных изображений, ДВИ и карт ДВИ, спектроскопия и перфузия.



Рисунок 2 — МР-томограф InitialAchieva, фирмы Philips (Нидерланды), с мощностью магнитного поля 3 Тл, с системой ТХ.

Подготовка пациентов к МР-исследованию направлена на получение качественных изображений. Для снижения перистальтики в терминальных отделах толстого кишечника, а также для снижения газообразования в тонком кишечнике, пациенту за сутки до исследования рекомендовалась

легкая диета. Исследование проводилось при наполненном мочевом пузыре, для чего за 40–60 минут до обследования, пациент выпивал 300 — 500 мл жидкости. Кроме того, за 20–40 минут до исследования пациент принимал спазмолитики. При МР-исследовании использовали поверхностные катушки для тела (рис. 3).



Рисунок 3 — 32-канальные поверхностные катушки, два элемента — верхний (1) и нижний (2), применяемые для исследования органов малого таза при МРТ и МРС.

На стол томографа устанавливали нижний элемент (2) поверхностной катушки, затем на нее укладывали пациента ногами по направлению к тоннелю томографа. На исследуемого в нижней области живота надевали фиксирующее устройство, необходимое для снижения артефактов от дыхания. После чего, устанавливался верхний элемент (1) поверхностной катушки, который крепился к столу аппарата с помощью специальных ремней. Катушки располагались на область таза от уровня крыльев подвздошных до верхней трети бедренных костей. Основным ориентиром центрирования был лобковый симфиз.

Протокол МРТ-исследования органов малого таза (табл. 5):

- Т2-ВИ — аксиальная плоскость;

- T2-ВИ — фронтальная плоскость;
- T2-ВИ — сагиттальная плоскость;
- T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани — аксиальная плоскость;
- T1-ВИ — фронтальная плоскость;
- диффузионно-взвешенные изображения — аксиальная плоскость;
- спектроскопия;
- перфузия.

Таблица 5 — Протокол МРТ-исследования органов малого таза

Показатель	T2	T1	ДВИ	3D-PRESS	e-THRIVE
Технические параметры исследования	TSE	TSE	SE	ECHO	FFE
TE	90 мс	10 мс	Shortest	130 мс	Shortest
TR	Shortest	Range min 400 мс max 600 мс	Range min 2000 мс max 3000 мс	1200 мс	Shortest
Поле обзора	300×300 мм	300×300 мм	200×200 мм	—	250×250 мм
Толщина среза	3 мм	3 мм	3 мм	—	3 мм
Шаг	1 мм	1 мм	0 мм	0 мм	0 мм
Количество срезов	25 — 30	25 — 30	25 — 30	—	85
Подавления сигнала от жировой ткани	—	—	SPAIR	SPAIR	SPAIR
Проекции	Сагиттальная, Фронтальная, Аксиальная	Фронтальная	Аксиальная	Сагиттальная, Фронтальная, Аксиальная	Аксиальная
Время исследования	5 мин 29 сек	1 мин 03 сек	3 мин 45 сек	9 — 13 мин	1 мин 15 сек (6 динамических повторов)

Базовыми импульсными последовательностями в нашей работе являлись спин-эхо и градиентные последовательности в режиме T2-ВИ,

импульсные последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани, а также контрастная динамическая простатовезикулография.

В начале пациентам выполняли стандартное МР-исследование включавшее: получение «грубых» топограмм области интереса (для последующего позиционирования срезов), e-THRIVE в поперечной плоскости, T2-ВИ в сагиттальной, фронтальной и аксиальной плоскостях, T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в поперечной плоскости, T1-ВИ во фронтальной плоскости.

Блок срезов устанавливался индивидуально, преимущественно по костным ориентирам головок бедренных и крыльям подвздошных костей.

В начале исследования выполняли динамическую 3D программу e-THRIVE без контрастирования, длительностью 26 секунд, с помощью которой оценивались постбиопсийные и геморрагические изменения.

По полученным изображениям позиционировали T2-ВИ в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях. На полученных изображениях оценивали зональное строение ПЖ, целостность капсулы, парапростатическую и параректальную клетчатку, сосудистые сплетения, семенные пузырьки.

Затем получали T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной плоскости для оценки костей таза на наличие метастазов, также более детально оценивалась периферическая зона и целостность капсулы железы, за счет высокого контрастного разрешения.

Далее получали T1-ВИ во фронтальной плоскости с большим полем обзора для оценки лимфатических узлов, костей таза на предмет метастатического поражения, верхней трети бедренных костей, а также поясничных и крестцовых позвонков.

2.4. Методика получения диффузионно-взвешенных изображений

Стандартный протокол исследования, отработанный нами ранее, был дополнен ДВИ (до введения контрастного препарата) с получением и дальнейшей обработкой карт диффузии. При получении ДВИ и проведении их измерений применяли градиенты полей в дополнение к радиочастотным и градиентным импульсам, используемым в стандартной МРТ. Хаотическое движение молекул воды в ткани отслеживается по площади, на которой «меченые» градиентами молекулы воды диффундируют в исследуемом магнитно-резонансном срезе. Движение молекул воды вдоль полевого градиента уменьшало МР-сигнал [88]. На ДВИ величина диффузии переводилась в интенсивность сигнала от определенной точки, определяемой по формуле:

$$S_b/S_0 = \exp(-b \text{ ADC}),$$

где ADC (ИКД) — индекс коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficient), b — градиентный фактор (b -фактор), S_0 — интенсивность сигнала от точки при выключенных диффузионных градиентах

Выполняя диффузионное исследование в условиях заданного b -фактора, определялся ИКД для определенной точки, который характеризовал уровень диффузии молекул воды. Снижения диффузии молекул воды возможны в тканях с малым количеством внеклеточной жидкости при плотно расположенных клетках, таких как очаг неопластического процесса [88, 95].

Таблица 6 — Характеристика МР-сигнала в ИКД картах

Характеристики ткани	Сигнал на ДВИ	Сигнал в ИКД картах
Высокий ИКД (быстрая диффузия)	Гипоинтенсивный, большее затухание сигнала	Высокая интенсивность сигнала
Низкий ИКД (медленная диффузия)	Гиперинтенсивный, меньшее затухание сигнала	Низкая интенсивность сигнала

Протокол ДВИ включал в себя следующие параметры:

- размер вокселя: RL — 2,7 мм, AP — 2,65 мм; TR: range min 2000 мс max 3000 мс; TE: shortest;
- поле обзора: 430 мм; матрица: 243×512;
- толщина среза: 3 мм; интервал: 0,0 мм;
- угол поворота: 90°;
- подавление от жировой ткани: SPAIR, значение фактора диффузии b от 0 до 1000 с/мм² (0, 300, 600, 1000 с/мм²) для всех направлений.

Общее время сканирования составляло 3–4 мин и зависело от параметров сканирования (в т.ч. количества b -факторов). Время получения диффузионно-взвешенных изображений составило 4 минуты 42 секунды.

Результаты морфологического исследования ретроспективно оценивали как истинные или ложные заключения по полученным ДВИ, подтверждающим наличие или отсутствие РПЖ. Поражение лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов при анализе МР-диффузии не оценивались. Определяли параметры чувствительности, специфичности, ложноположительного и ложноотрицательного результатов по общепринятым критериям с использованием статистических программ (Statistica for Windows). Оценивались критерии как для МР-диффузии изолированно, так и в сочетании со стандартным МР-исследованием.

Интенсивность МР-сигнала определенных участков в различных сериях ДВИ различалась показателями ИКД. При проведении МР-исследования программное обеспечение системы позволяло автоматически получать карты ИКД. После получения ДВИ на картах диффузии проводился анализ полученных данных. Очаги неопластического процесса определялись на картах диффузии: гипоинтенсивные при $b=0$ с/мм² и гиперинтенсивные при $b=1000$ с/мм² (рис. 4). В фокусах неопластического процесса коэффициент диффузии составил $0,964 [0,871–1,089] \times 10^{-3}$ мм²/с. Коэффициент диффузии в неизменной периферической зоне составил $1,850 [1,726–1,888] \times 10^{-3}$ мм²/с. В этих же очагах определялось раннее

накопление контрастного препарата при ДКУ. Результаты МРТ верифицировались с помощью прицельной биопсии.

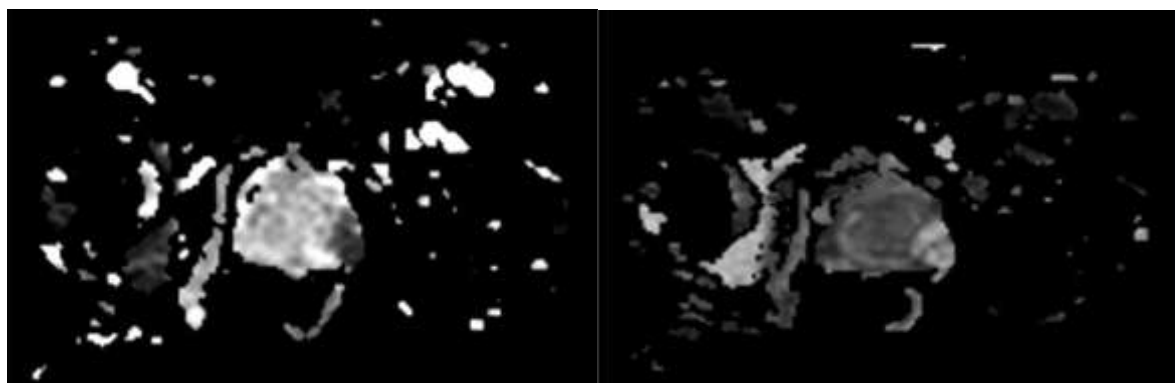


Рисунок 4 — Очаг неопластического процесса на картах диффузии: гипointенсивный при $b=1000 \text{ с/мм}^2$ (слева) и гиперинтенсивные на ИКД карте (справа)

Таким образом, включение в стандартный протокол МР-исследования простаты ДВИ, позволяет более точно оценить неопластический процесс.

2.5. Методика магнитно-резонансной спектроскопии

МРС основана на тех же базовых принципах, что и МРТ: реальные отличия заключаются в манипулировании сигналом во время и после сбора данных. Определенные атомные ядра в теле человека, такие как протоны (воды и других соединений с атомами водорода), обладают результирующим магнитным полем вследствие наличия спинового момента. Если эти вращающиеся ядерные магниты поместить во внешнее магнитное поле, вращение изменится на прецессию вокруг внешнего магнитного поля, как показано на рисунке 5.

Частота этой прецессии зависит от типа ядра и называется ларморовой частотой. Ларморова частота зависит от напряженности внешнего магнитного поля, B_0 и ядерной константы — гиромагнитного отношения γ . Собственное магнитное поле ядра может быть направлено вдоль или против внешнего магнитного поля (рис. 5). Это соответствует двум различным

энергетическим состояниям — низко — или высокоэнергетическому состоянию.

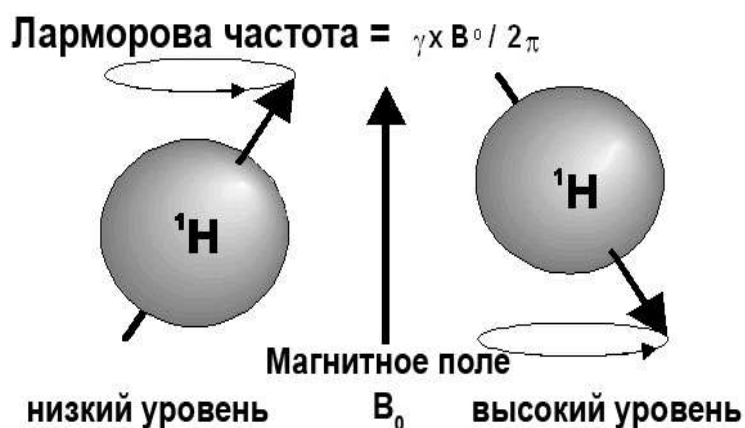


Рисунок 5 — Ядра водорода в присутствии магнитного поля.

Моменты магнитного поля прецессируют вокруг внешнего магнитного поля с ларморовой частотой и могут выравниваться вдоль или против направления магнитного поля

Энергетическое состояние ядер можно изменить с помощью радиочастотных (РЧ) импульсов. Если радиочастота соответствует частоте вращения ядер, ларморовой частоте, ядра будут поглощать энергию и менять свое спиновое состояние. Этот процесс называется возбуждением.

Затем эта поглощенная энергия снова расходуется в ходе теплового движения ядер относительно друг друга и относительно внешнего магнитного поля. После возбуждения с помощью РЧ импульсов спины возвращаются в исходное энергетическое состояние; при этом испускается слабый радиочастотный сигнал на ларморовой частоте. Этот слабый излучаемый РЧ сигнал является магнитно-резонансным сигналом.

Сумму всех векторов магнитного поля отдельных ядер можно представить как единый вектор, называемый результирующей намагниченностью. Намного проще описать МР-эксперименты как манипулирование этим вектором результирующей намагниченности (рис. 6).

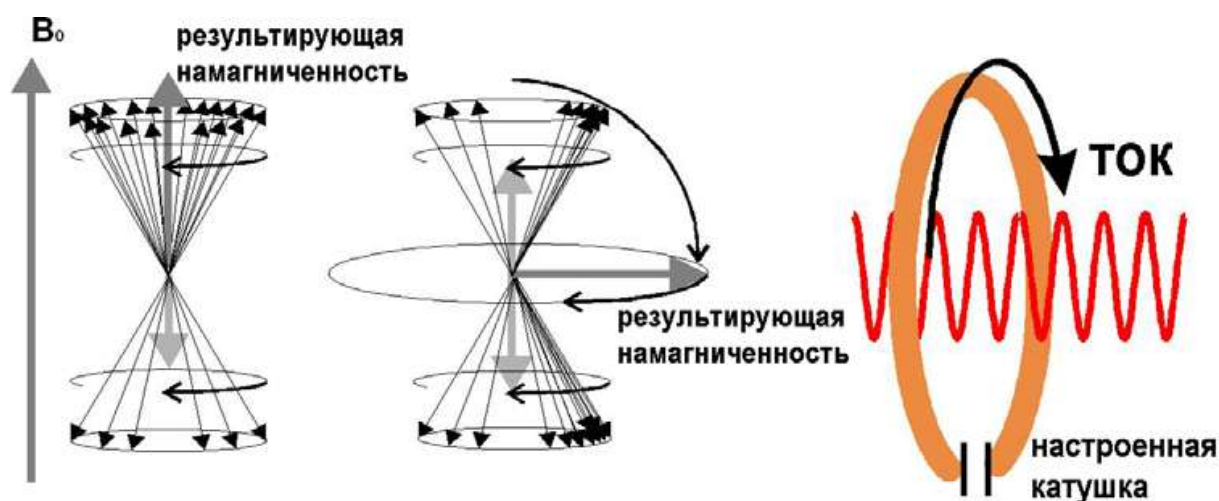


Рисунок 6 — Эффект РЧ импульса.

Тонкие черные стрелки — это отдельные спины. Серые стрелки представляют сумму данных спинов. Все спины вращаются вокруг вертикальной оси с ларморовой частотой. Импульс выравнивает спиновые заселенности и вызывает фазовую когерентность. Возбужденные спины (изначально) вращаются с одинаковой фазой. Из-за фазовой когерентности появляется суммарный вектор в горизонтальной поперечной плоскости. Вращение данного вектора происходит по-прежнему с ларморовой частотой, и это подвижное магнитное поле наблюдается как колебательное магнитное поле, вызывающее переменный (РЧ) ток в настроенной приемной катушке.

Положение равновесия данного вектора направлено вдоль магнитного поля, поскольку большинство спинов находятся в низкоэнергетическом состоянии. В трехмерной системе координат это направление выбирается за положительное направление оси Z . Это направление туннеля магнита. В таком состоянии ничтожно малый вектор результирующей намагниченности ядер невозможно определить в очень сильном поле магнита. Без манипулирования разностью заселенностей низко — и высокоэнергетического состояний невозможно ничего обнаружить.

Сильное когерентное РЧ облучение на ларморовой частоте может изменить энергетическое состояние ядер. Будут наблюдаться два явления:

1. Постепенно заселенность низкоэнергетического состояния существенно снизится. Если РЧ облучение продолжается достаточно долго, большинство ядер может перейти в высокоэнергетическое состояние. Вектор результирующей намагниченности теперь сместится от оси $+Z$ к оси $-Z$.

Этот процесс обычно останавливается, когда вектор результирующей намагниченности находится посередине, а заселенности выравниваются.

2. Возбужденные вращающиеся ядра прецессируют в фазе. Это индуцируется фазовой когерентностью РЧ облучения. Теперь результирующая намагниченность находится в плоскости ХУ, перпендикулярной внешнему магнитному полю.

Ядра по-прежнему прецессируют с ларморовой частотой. Это значит, что вектор результирующей намагниченности также прецессирует вокруг направления внешнего магнитного поля. Если часть этого вектора результирующей намагниченности прецессирует в плоскости ХУ, перпендикулярной внешнему магнитному полю, эта прецессия будет обнаруживаться как РЧ резонансный сигнал.

Эффект РЧ импульса на ядерные спины выражается как вращение суммы векторов всех ядерно-магнитных спинов. Эффект РЧ импульса заключается во вращении этого вектора вокруг оси Х или У. Если это вращение прекращается, когда заселенности равны, а суммарный вектор повернулся на угол 90° , импульс называется 90° импульсом. Дальнейшее вращение — от 90° до 180° — инвертирует разницу заселенности. Результирующая намагниченность теперь направлена вдоль отрицательного направления оси Z. Импульс, повернувшийся более чем на 180° , называется инверсионным импульсом.

Развитие эффекта импульса дальше инверсии разницы заселенности невозможно. Термодинамические эффекты не дают получить еще больше спинов в высокоэнергетическом состоянии. В действительности произойдет противоположное. Дальнейшее облучение может даже вернуть спины в низкоэнергетическое состояние. Вектор результирующей намагниченности просто продолжит вращение.

Вращение на 270° даст практически тот же результат, что и поворот на 90° в противоположном направлении. Вращение на 360° восстановит

первоначальное положение. Несколько поворотов на 360° насытят систему. Результирующий магнитный вектор пропадет.

Интенсивность МР-сигнала по существу прямо пропорциональна количеству ядер, присутствующих в образце. Поэтому с помощью МРС можно измерять внутриклеточные концентрации. При тщательной калибровке на стандартных растворах, в принципе, можно из значений интенсивности получить абсолютные значения концентрации. Очень сложно измерить абсолютную концентрацию с помощью МРС измерений *in vivo*. Требуется выполнять коррекцию множества артефактов и потерь сигнала, поэтому количественное определение объема воды в клетке ткани весьма затруднительно. Легче использовать относительные концентрации и отношения метаболитов. Хотя сигнал фактически измеряется как напряженность электрического сигнала в мВ, интенсивность принято выражать в условных единицах.

Резонансная частота прямо пропорциональна напряженности магнитного поля у ядра. Эта зависимость характеризуется гиромагнитным отношением γ , свойством, зависящим от типа ядра. Для протонов (атомов ^1H) гиромагнитное отношение равно 42,577 МГц/Тл. Окружающие электроны в молекуле частично защищают ядро от воздействия внешнего магнитного поля. Это вызывает небольшие отличия по резонансным частотам в зависимости от химической среды.

Эти отличия очень малы по сравнению с основной резонансной частотой, но достаточны для определения разных молекул. Каждое химическое соединение, содержащее один или несколько протонов, имеет уникальную характеристику («отпечатки пальцев»). Отличия по частоте называются химическим сдвигом и обычно выражаются в Гц или в частях на миллион ppm (part per million).

В протонных спектрах диапазон химических сдвигов очень малый — лишь 5–10 ppm. Это значит, что отличия по частоте между метаболитами составляют несколько сотен герц или меньше при сигнале 64 миллиона герц.

Химический сдвиг рассчитывается как расхождение с эталонной частотой в виде части радиочастоты, используемой для возбуждения. Эталонной может быть частота, используемая для возбуждения, или резонансная частота эталонного соединения (рис. 7).

Расчет химического сдвига:

$$\delta = \frac{f_i - f_{\text{ref}}}{2 \cdot \pi \cdot B_0} \cdot 10^6$$

Рисунок 7 — Химический сдвиг δ , в ppm от разницы между резонансной частотой и эталонной частотой Гц.

В протонных спектрах эталонная или нулевая частота, используемая в шкале ppm, обычно относится к соединению, которое фактически не присутствует в спектре. В прошлом, когда МРТ использовалась в качестве аналитического инструмента в химических лабораториях, применялось эталонное соединение с более низкой резонансной частотой, чем у других соединений. Поэтому все другие компоненты имеют положительный химический сдвиг. На практике этот эталон больше не включается в измерения, но его частоту можно получить из других резонансных частот.

Исторически сложилось и то, что ось X всегда отображается в обратном направлении, как на шкале Гц, так и шкале ppm. Это не имеет каких-либо дальнейших последствий, поскольку обе шкалы являются относительными. Вертикальная шкала обычно представлена в условных единицах.

Изменения во внутриклеточной среде могут изменить магнитно-экранирующие свойства электронов в молекуле метаболита. Некоторые титруемые соединения имеют резонансы с химическим сдвигом, который меняется как функция кислотности (pH) этой среды. Это свойство может использоваться для неинвазивного измерения внутриклеточного pH. Аномальный внутриклеточный pH может служить индикатором широкого ряда аномалий, таких как нарушение обеспечения тканей кислородом. На химический сдвиг могут влиять и другие факторы химической среды. В качестве примера можно назвать концентрацию металлических ионов, которые могут менять химический сдвиг молекул путем ионного связывания. Если металлические ионы обладают парамагнитными свойствами, химические сдвиги всех соединений могут измениться под влиянием близости.

МР-сигнал содержит все частоты вращающихся спинов (рис. 8). Чтобы извлечь информацию из сигнала, его следует подвергнуть преобразованию Фурье. Преобразование Фурье — это метод анализа частот в сигнале, дающий график интенсивностей сигнала как функцию частоты. Это и есть спектр.

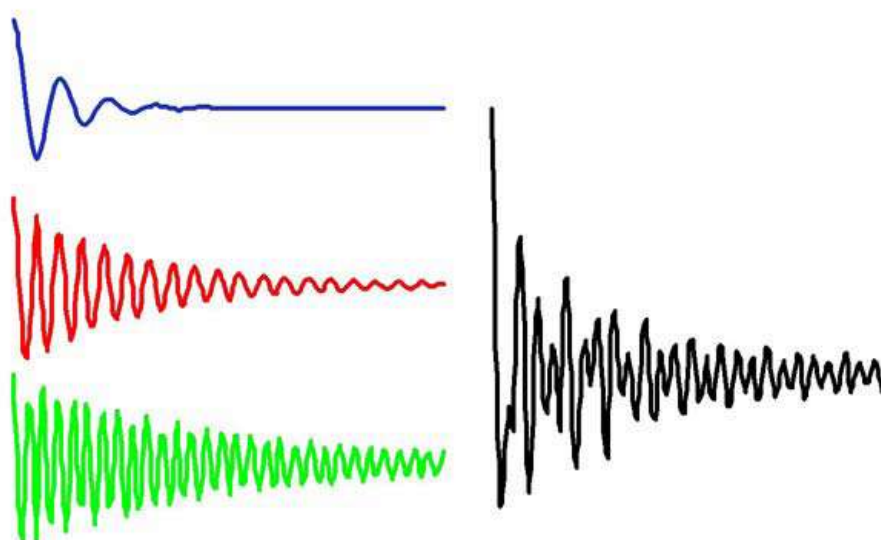


Рисунок 8 — Сигнал в МР-спектроскопии является смесью разных частот.

Если сложить три кривые слева (А), в результате получится кривая справа (В). Интенсивность всех сигналов снижается со временем, у одних быстрее (А, верхний сигнал), у других медленнее (А, второй и третий сигнал). Комбинированный сигнал (В) является типичным сигналом спектроскопии, часто называемым «спадом свободной индукции» (ССИ). Показаны только действительные части ССИ. Результирующий спектр показан на Рис. 9.

Сигнал (традиционно) записывают непосредственно после импульса детектирования. Тогда интенсивность первой точки пропорциональна комбинированным намагниченностям всех частот. Другие точки в сигнале также имеют большую важность. Более длительный сигнал дает более точную информацию о своей частоте. Все экспоненциально затухающие синусоиды, показанные на рисунке 8, затухают с разными временными константами $T2^*$. Быстро затухающие сигналы содержат мало информации о своей точной частоте. Они создают широкое распределение частот после преобразования Фурье.

Спектр намного легче интерпретировать, чем ССИ. Спектр имеет полосу пропускания, определяемую скоростью выборки данных временного сигнала. Обычно она имеет порядок нескольких сотен герц или нескольких килогерц. Ось X может быть выражена либо в герцах, либо ppm. Вертикальная шкала часто выражается в условных единицах, поскольку существует много коэффициентов масштабирования, например, чувствительность катушки и чувствительность предусилителя, которые влияют на масштабирование сигнала. Фактически невозможно рассчитать концентрацию метаболита по отдельному спектру. Калибровка растворами известной концентрации в определенных условиях позволяет измерить концентрацию по относительным областям пиков.

Пример на рисунке 9 показывает три резонанса с разной шириной линий. Они имеют одинаковую область пиков, поэтому максимальные интенсивности отличаются. Область пика можно оценить как высоту, умноженную на ширину на половине высоты.

Ширина линии (полная ширина линии на половине максимума) обратно пропорциональна константе времени затухания сигнала в ССИ. Константы затухания отдельных МР-сигналов ($T2^*$) частично определяются однородностью магнитного поля, а также частично константой собственной поперечной релаксации ($T2$) резонанса. Хорошее шиммирование увеличивает $T2^*$, уменьшая при этом резкость линий. Это снижает вероятность наложения пиков и увеличивает высоту пиков. Из-за такого увеличения высоты пиков эффективное отношение сигнал/шум (SNR) улучшается в результате шиммирования.

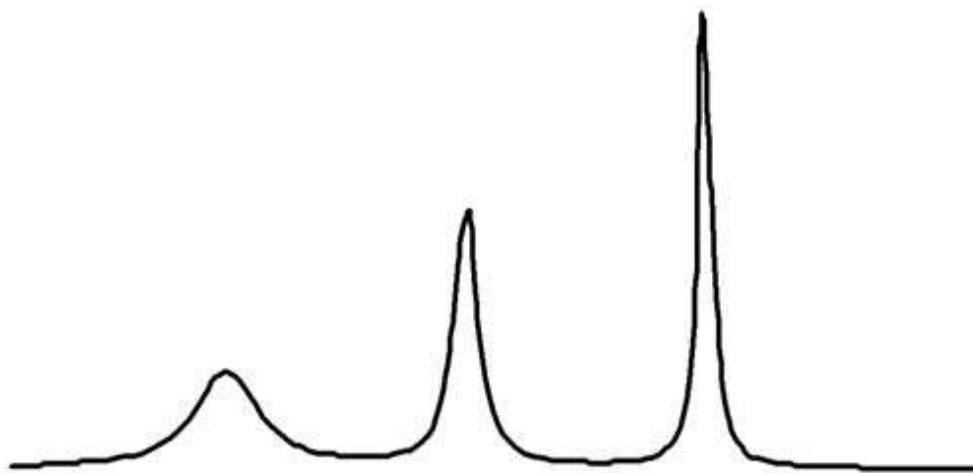


Рисунок 9 — Фурье-преобразование сигнала показано на Рис. 8.

Сигнал слева имеет короткое затухание, и поэтому широкий пик. Сигнал справа имеет самое долгое затухание. Все области пиков здесь равные, поскольку интенсивность первой точки была равной для всех трех компонентов сигнала. Высота пиков отличается из-за разницы в ширине линий

Идентификация резонансов в спектре *in vivo* представляет собой достаточно сложную задачу. Классическим методом, используемым в аналитической ЯМР-спектроскопии жидкостей, является спайкинг. В раствор добавляют соединения, которые предположительно присутствуют в растворе. Пики, интенсивность которых увеличивается, относятся к этим соединениям. Таким образом, устраняется возможное влияние таких факторов, как pH на химический сдвиг. Очевидно, что этот метод не может использоваться в МРС

in vivo. Практически каждый орган человеческого тела, который может дать ощутимый МРС сигнал, изучен с помощью МРС.

Большим подспорьем в интерпретации спектров является информация о химической структуре, которую можно получить из спектральных данных. Эта информация берется от взаимного воздействия малых ядерных магнитных полей одних ядер на другие ядра в (очень) узком диапазоне. Внешнее магнитное поле, которое воздействует на ядро, может быть изменено магнитным полем соседнего атома, как показано на рис. 10. В результате этой связи резонансная частота будет несколько ниже или выше в зависимости от направления намагниченности соседнего атома.

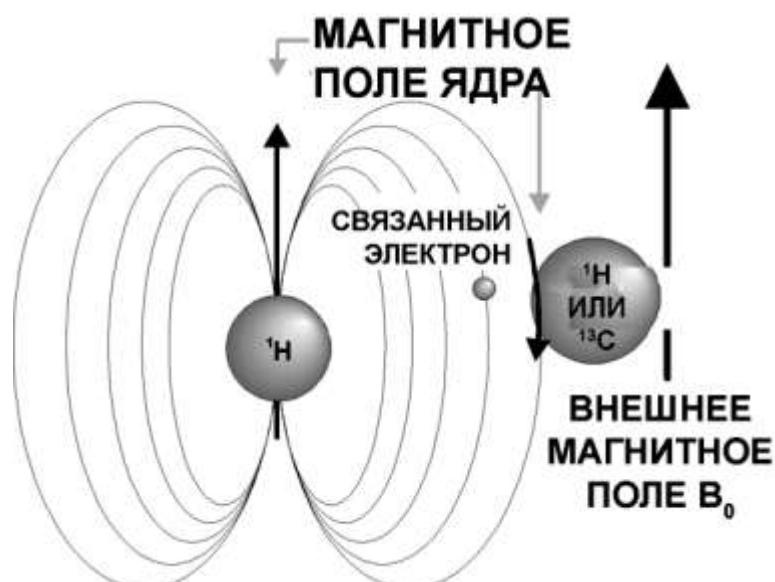


Рисунок 10 — J-связь между двумя ядрами.

Магнитное поле одного ядра меняет внешнее магнитное поле, воздействующее на другие соседние ядра. Механизм спин-спинового взаимодействия, или J-связи, фактически включает опосредование связывающими электронами.

Наиболее важным механизмом связи для МРС *in vivo* является спин-спиновое взаимодействие, называемое J-связью. J-связь осуществляется посредством связывающих электронов в химической связи между двумя взаимодействующими ядрами.

В результате будет получен спектр с резонансом связанного ядра, разделенным на две линии. Два пика называют дублетом. Разница в частоте между пиками является константой J-связи, выраженной в Гц. Константа J-связи взаимосвязана с напряженностью магнитного взаимодействия. Напряженность магнитного поля быстро уменьшается с расстоянием, поэтому эффект J-связи будет существенным только в том случае, если взаимодействующие атомы соединены химическими связями. Фактически электроны химической связи помогают "передавать" влияние магнитного поля соседних атомов.

Основной исследуемый метаболит в спектроскопии простаты — это цитрат (~2,6 ppm), наиболее сильный сигнал в нормальной ткани простаты. Изменения в уровне цитрата и, дополнительно, в уровнях холина, считаются индикаторами патологических изменений.

- Высокий уровень холина, низкий уровень цитрата в опухолях возможно вызывается тем, что клетки, производящие цитрат, заменяются злокачественными эпителиальными клетками.

- Высокий уровень холин-содержащих метаболитов также выявлен при ДГПЖ (доброкачественном избыточном росте клеток простаты), тогда как уровень цитратов остается постоянным. Возможно, вызывается повышенной скоростью разрастания клеток.

Если положение простаты в течение спектроскопического исследования изменяется, возникают эффекты частичного объема, а полученные спектры не оптимальны. Кровотечение после биопсии снижает четкость МР-изображений простаты и затрудняет получение качественных МР-спектрограмм, поэтому МРТ и МРС необходимо проводить не ранее 3 — 4 недель после биопсии.

Можно использовать сатурацию для задания дополнительного объема, для подавления нежелательных сигналов окружающего жира, для задания меньшего объема внутри большего объема (для снижения

смещения химического сдвига). Однако в нашем исследовании сатурация не включалась в протокол исследования, для уменьшения времени процедуры.

Для получения полезной информации о метаболизме определенной ткани должна быть известна область, из которой происходят спектры, и определен исследуемый объем (объем интересов, VOI).

В нашей работе мы применяли метод PRESS, который является предпочтительным методом для протонной спектроскопии. Метод PRESS — это метод объем-селекции, с помощью которого можно выбрать объем интересов (VOI) за одно измерение (возбуждение). Последовательность PRESS содержит 90-градусный импульс возбуждения, за которым следуют два 180-градусных эхоимпульса (рис. 11).

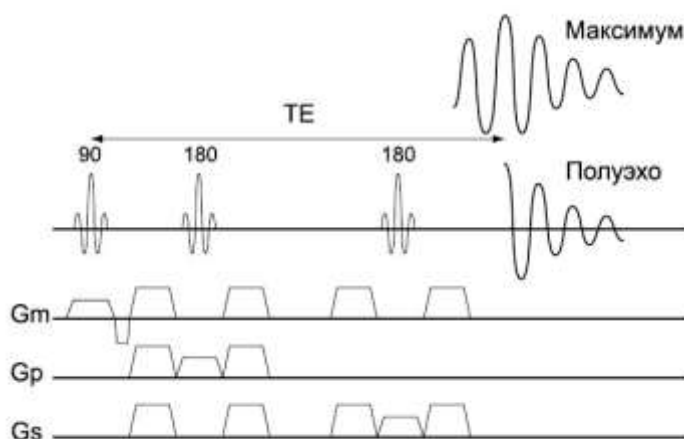


Рисунок 11 — Импульсная последовательность PRESS.

За селективным градиентом, связанным с 90-градусным импульсом возбуждения, следует градиент рефазирования. 180-Градусные эхоимпульсы помещают между двух дополнительных подавляющих градиентов (crusher gradient). Величина градиента и продолжительность этих подавляющих градиентов определяется параметрами управления сканированием. Данные подавляющие градиенты выполняют две функции.

1. Объем-селекция. Намагниченность всего объекта дефазировается первым подавляющим градиентом. Селективный градиент 180-градусного импульса выбирает срез в объекте. Спины только этого среза испытывают 180-градусный эхо-импульс и перефазировются вторым подавляющим градиентом. Для объем-селекции три селективных градиента являются ортогональными. В результате этого выбирается кубовидный объем в пределах объекта.

2. Ненужные стимулированные эхо-сигналы и сигналы ССИ дефазировются подавляющими градиентами.

Задержка между 90-градусным импульсом возбуждения и первым 180-градусным импульсом максимально коротка во избежание наложения градиентов.

Если установить минимальное TE, второй РЧ импульс будет расположен близко к первому РЧ импульсу без наложения связанных импульсов. Получение эхо-сигнала можно настроить на половинное, симметричное или максимальное. Кратчайшее возможное TE определяется среди прочего размером VOI, основным магнитным полем, используемой передающей катушкой; оно равно ~ 22 мс.

Для получения МР-спектрограмм использовали трехмерную последовательность создания изображений химического сдвига — 3D-CSI (Chemical Shift Imaging), обладающих несомненным информативным преимуществом, поскольку:

- объем в форме блока можно хорошо адаптировать к размеру/форме простаты;
- число шагов кодирования фазы в плоскости снижено, но увеличено в направлении среза: общее число шагов достаточно для хорошего очерчивания объема.

Расположение объема в спектроскопии простаты весьма критично, поэтому должно выполняться очень внимательно.

- В исследуемый объем включаются только ткань простаты для оптимального шиммирования (окружающий жир вызовет изменения восприимчивости).

- Оптимальное шиммирование требуется для отделения холина, креатина, и для отделения J-связи цитрата (если из исследуемого объема жировая ткань исключена полностью, подавление жира не требуется).

- Хотя бы в одной плоскости (преимущественно в аксиальной) воспользуйтесь анатомическим T2-взвешенным изображением с подавлением сигнала от жира: высокий сигнал (простаты) легко отличим от окружающего жира.

Объем-селекция выполняется по 3 осям с помощью приложения срез-селективных градиентов. Метод PRESS, зависящий от градиента объем-селекции, основан на возбуждении спинов на определенной частоте. Результатом этого является частотно-селективная объем-селекция, т.е. выбираются только те спины, которые прецессируют с такими частотами, которые присутствуют в РЧ импульсе.

Различные метаболиты в исследуемой ткани прецессируют с разными частотами. В результате этого, выбранный объем будет разным для разных метаболитов: это объясняется смещением химического сдвига. Расстояние, на которое сдвигается объем, связано с полосой пропускания импульса возбуждения и перефокусирующего импульса (рис. 12).

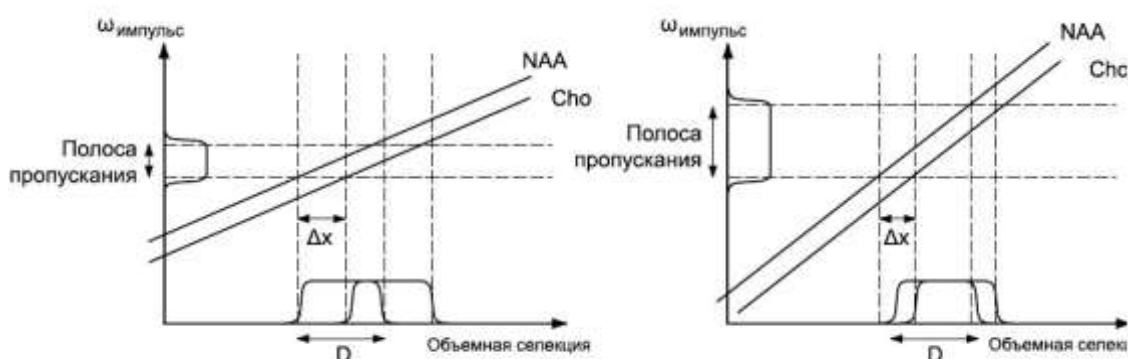


Рисунок 12 — Смещение химического сдвига (CS). (BW = полоса пропускания, δx = смещение CS). Слева: малая полоса пропускания, большее смещение CS. Справа: большая полоса пропускания, меньшее смещение CS

Шиммирование требуется во всех спектроскопических сканированиях для оптимизации однородности магнитного поля в объеме интересов. Объем с недостаточным шиммированием показывает быстрое затухание сигнала во временной области и широкие линии спектра в частотной области. При хорошем шиммировании сигнал дольше удерживается во временной области, а результирующая пиковая интенсивность в частотной области выше, при этом ширина линий меньше (рис. 13).

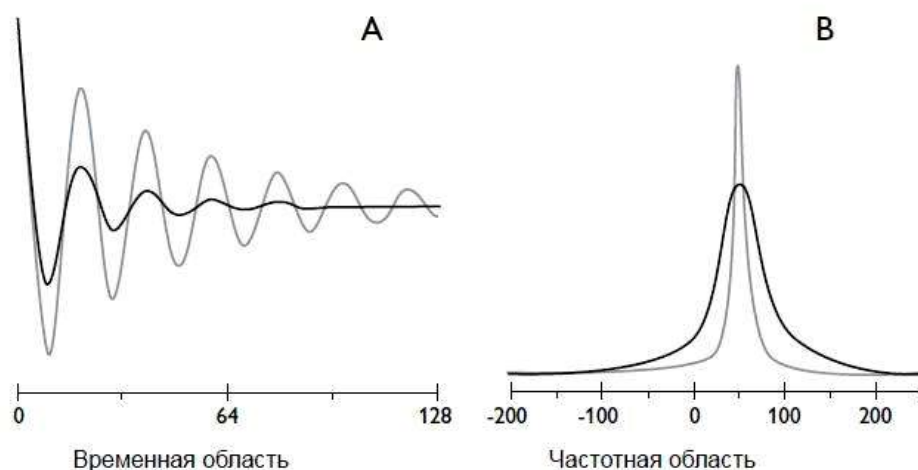


Рисунок 13 — Шиммирование сигнала воды во временной области (A) и частотной области (B). Черная кривая: недостаточно шиммированный сигнал. Серая кривая: результат хорошего шиммирования.

Поскольку неоднородности магнитного поля одинаково влияют на пики всех метаболитов, шиммирование может существенно изменить получение адекватного отношения сигнал/шум для спектра метаболита. По завершении этапа подготовки шиммирования FWHM-значение

(полная ширина на половине максимума) пика воды отображается в информационной строке. Это значение выражается в Гц.

Для спектроскопии ПЖ требуется подавление жира, если объем больше самой простаты. Обычно это бывает при CSI.

SPAIR — это спектрально-селективная адиабатическая инверсия жира (или воды), которая используется также в при стандартном MPT.

Время повторения SPAIR в спектроскопии определяется временем повторения (TR) последовательности.

- Если время повторения SPAIR достаточно долгое, чтобы допустить (почти) полную T1-релаксацию жира, задержка IR должна быть приблизительно равной $0,6 \times T1$ и равной времени, использованному в последовательностях STIR.

- Если время повторения SPAIR короткое, а T1-релаксация жира не полная, присутствуют эффекты насыщения, и задержка IR должна быть короче для достижения полного подавления жира.

Сдвиг SPAIR задает переход между неподавленной и подавленной тканью, и должен выбираться таким образом, чтобы не подавлялись смежные исследуемые метаболиты. Ближайший исследуемый метаболит — это цитрат при $\sim 2,6$ ppm. Безопасное подавление можно выполнять до $\sim 2,0$ ppm, что приводит к частотному сдвигу $\pm 0,7$ ppm. К последовательности для (дополнительного) подавления жира можно также добавить BASING импульс. В последовательности размещаются дополнительные импульсы и градиенты, что увеличивает кратчайшее TE. Поскольку оптимальное TE в спектроскопии простаты обычно продолжительное, импульсы легко в него помещаются. Частотный сдвиг импульса следует установить на частоту жира.

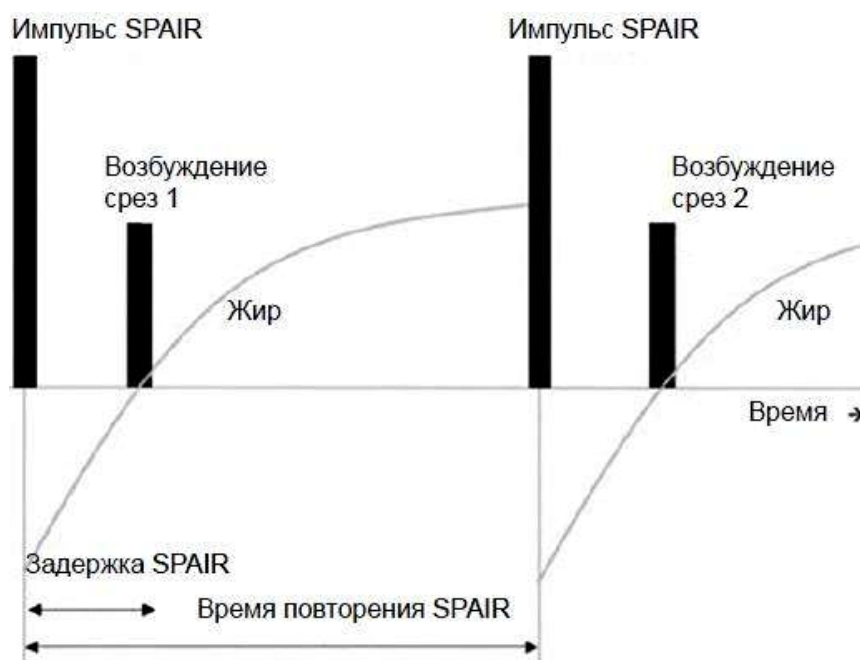


Рисунок 14 — Опережающий импульс SPAIR и отношение между задержкой и временем повторения SPAIR.

Из-за высокого содержания воды в тканях человека, протоны — ядра водорода, в естественных условиях обеспечивают самый сильный сигнал. В паренхиме ПЖ, концентрация цитрата, креатина и холина приблизительно в 10,000–100,000 раз ниже, чем в воде. Интенсивность сигнала от этих метаболитов будет во столько же раз ниже. Тем не менее, возможно измерить резонансы метаболитов с низким уровнем сигнал-шум. Для этого необходимо подавить сигнал от жира и воды.

В нашей работе мы применяли последовательность подавления сигнала от воды либо с использованием опережающего импульса подавления воды, такого как возбуждение, либо с использованием импульса BASING, либо объединив оба эти метода. Качество подавления воды среди прочего зависело от качества шиммирования, времени повторения, полосы пропускания импульсов подавления и т.д. Требуется оптимизация параметров подавления воды, поскольку оптимальные значения могут меняться в зависимости от пациента. Если SPAIR и возбуждение WS

объединяются, опережающие импульсы подавления воды — это первые импульсы последовательности. Угол возбуждения WS таков, что оба сигнала — воды и жира — в начале возбуждения будут обнулены.

BASING импульс (рис. 15) используется для частотно-селективного подавления дефазированием возбужденного сигнала с помощью подавляющих градиентов, при этом на другой сигнал влияние не оказывается. BASING импульс добавляет в последовательность дополнительные градиенты и частотно-селективный инверсионный импульс. В результате этого кратчайшее возможное TE увеличивается.

Оптимизация для данного импульса подавления не требуется. Он может добавляться к любой последовательности с достаточно долгим TE , чтобы служить в качестве метода подавления воды или жира или в качестве метода дополнительного подавления.

Выбранное время эхо-сигнала определяет внешний вид спектра и во многом зависит от внешнего вида J-связанных систем. Цитрат — это система со стойкой связью, расщепленная в квартет. Вид пика цитрата быстро изменяется с изменением времени эхо-сигналов, и его поведение зависит от напряженности поля (рис. 16).

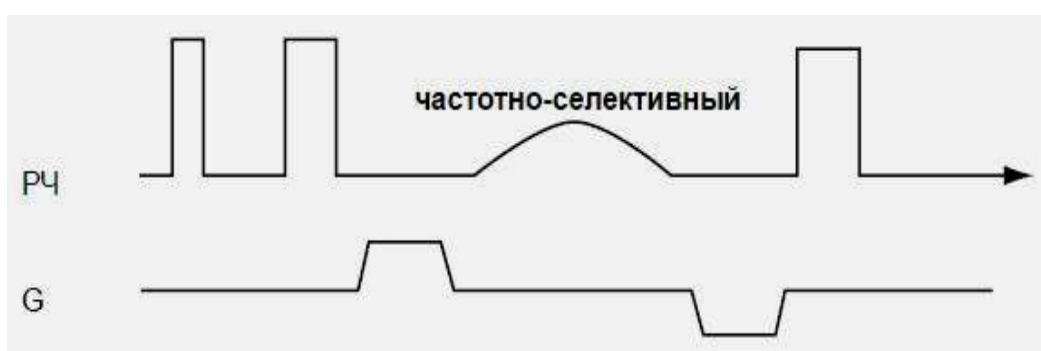


Рисунок 15 — Схематическое представление BASING импульса, добавленного в последовательность PRESS.

После первого 180-градусного импульса прилагается подавляющий градиент для дефазирования всех спинов в объеме. Прилагается частотно-селективный импульс, инвертирующий только выбранные спины. Затем прилагается второй подавляющий градиент такой же мощности, но с противоположным знаком. Все (дефазированные)

спины перефазировются, кроме инвертированных спинов: они дефазировются еще больше и не генерируют второго эхо-сигнала после второго 180-градусного импульса последовательности PRESS.

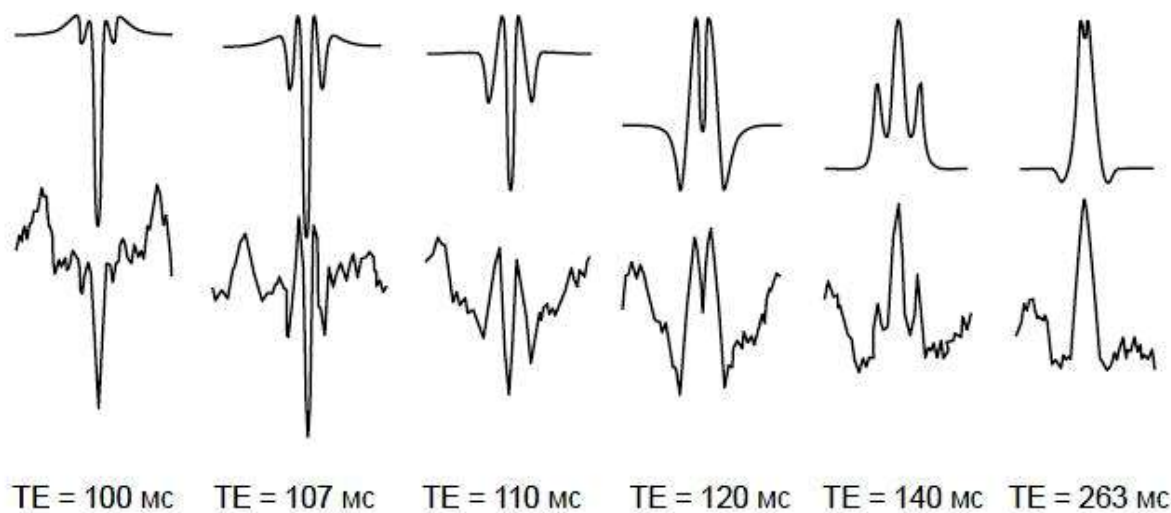


Рисунок 16 — Появление пика цитрата в отношении к времени эхо-сигнала.

Всем пациентам выполнялась мультивоксельная протонная МРС (1H-MPC) до введения контрастного препарата. В этом объеме рассчитывалось соотношения холина+креатин (Cho+Cr) к цитрату (Cit) — (Cho+Cr)/Cit (рис. 17).

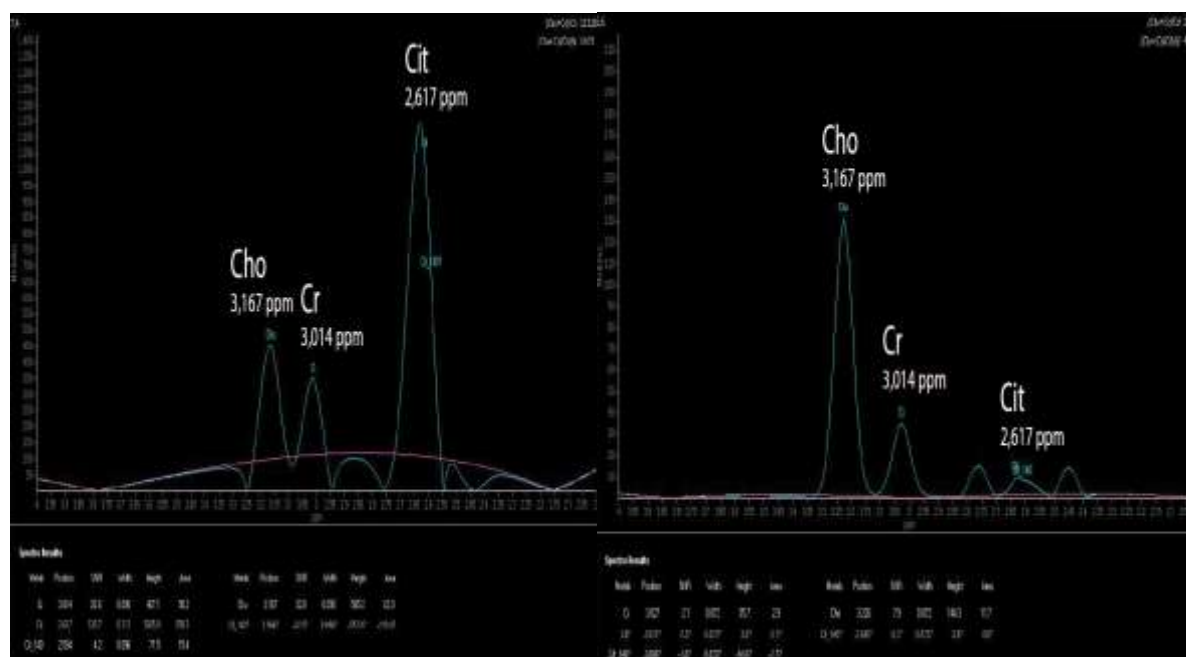


Рисунок 17 — МР-спектры здоровой (слева) и патологически измененной опухолевой (справа) ткани. Метаболизм в пораженных опухолью клетках характеризуется снижением количества лимонной кислоты (Cit) и повышение уровня холина (Cho).

При проведении МРС у всех пациентов (n=61) РПЖ, подтвержденных гистологическим исследованием, соотношение $(Cho+Cr)/Cit > 1,0$ (чувствительность метода 93,2%). У пациентов с отрицательным результатом биопсии (n=20) соотношение $(Cho+Cr)/Cit < 1,0$.

После получения Т2-ВИ и оценки признаков наличия опухоли (рис. 18) на них выполнялось спектроскопическое сканирование объема простаты в вокселях фиксированного размера 7x7x7 мм (рис. 19). Длительность сканирования составляла 11–13 мин.

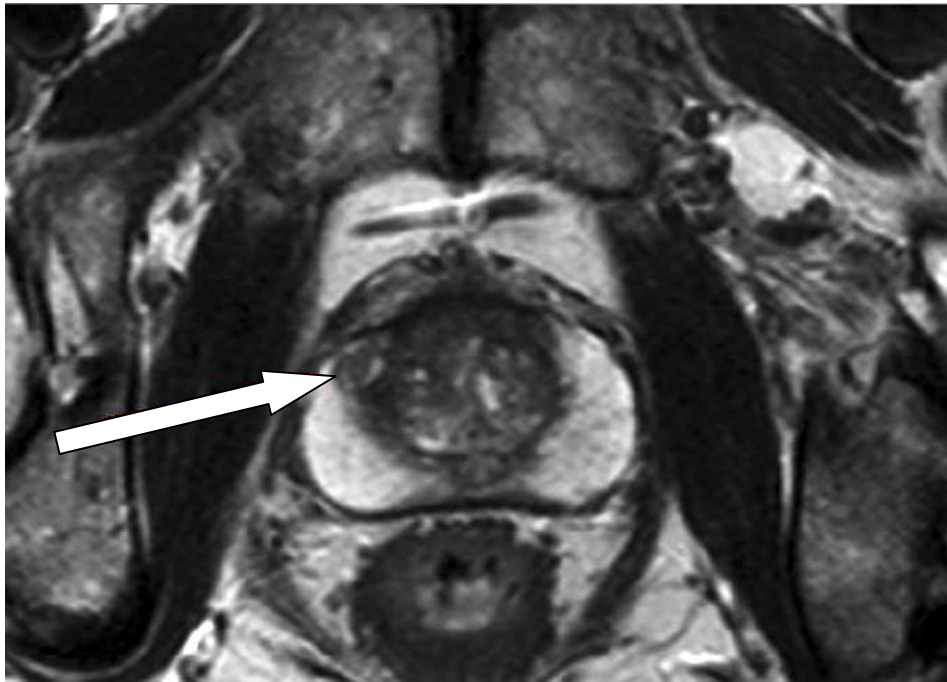


Рисунок 18 — МРТ. На T2-ВИ в поперечной плоскости гипоинтенсивный очаг в периферической зоне простаты на 10 часах условного циферблата

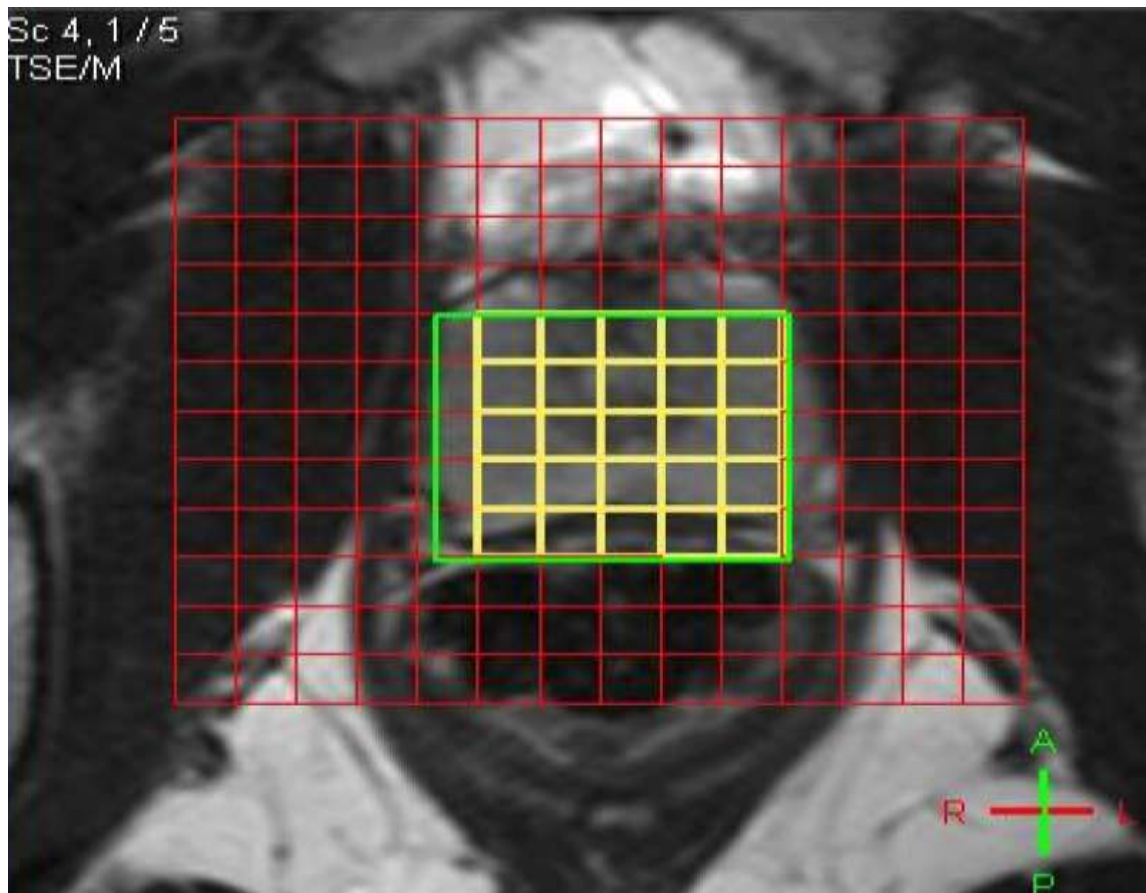


Рисунок 19 — Подготовка к проведению МРС-наложение воксельной сетки на простату на T2-ВИ в поперечной плоскости.

Полученная информация в виде МР-спектра математически обрабатывалась в автоматическом режиме и строилась кривая теоретического спектра. Величина химического сдвига основных пиков метаболитов была следующей: Cho — 3,2 ppm, Cr — 3,0 ppm, Cit — 2,6 ppm. Обработав с помощью программного обеспечения «сырые» данные МР-спектра, получали контрольные изображения с наложением на них объемной сетки мультивоксельной спеткрокопии. Полученные результаты оценивали построением и дальнейшей оценкой спектрограмм для всего среза (рис. 20) и индивидуально выбранного вокселя (рис. 21), а также параметров каждого метаболита и их соотношений.

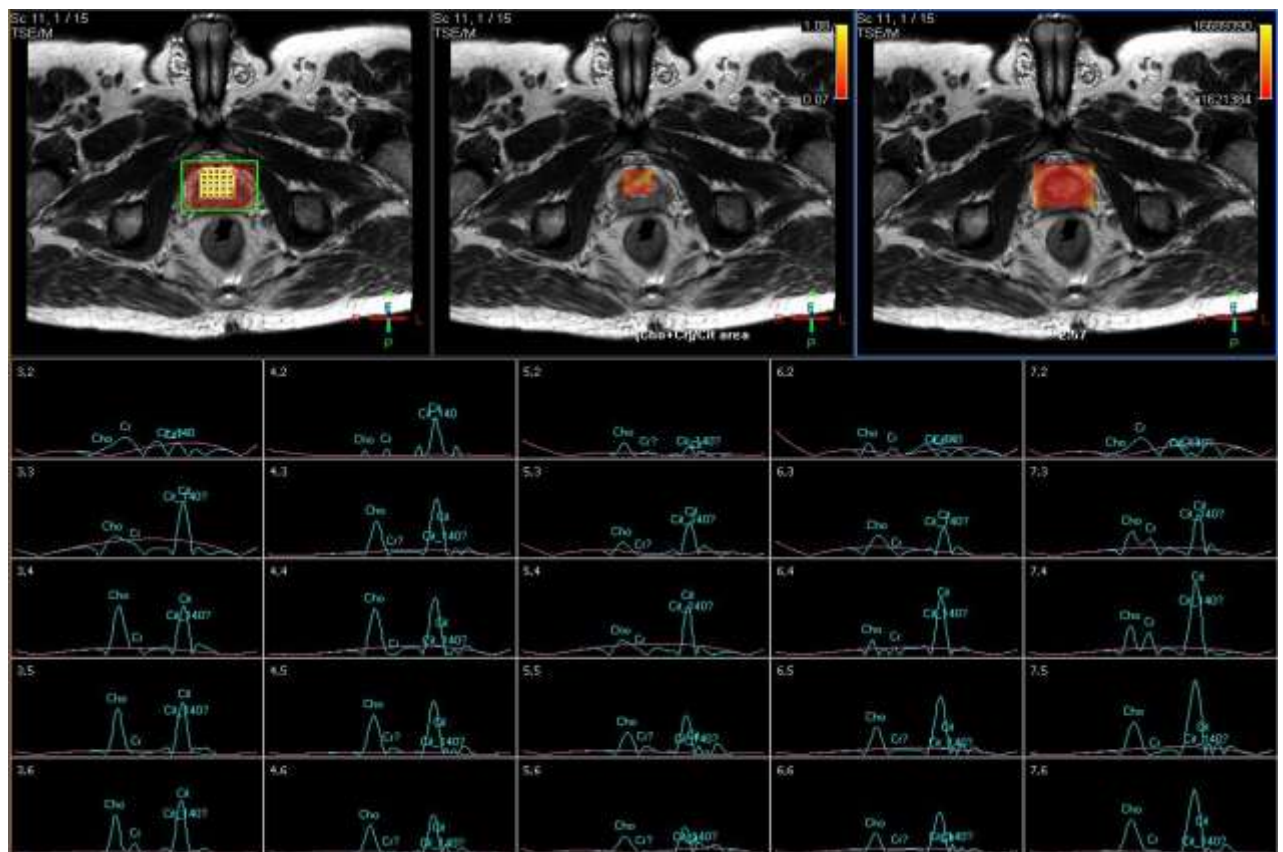


Рисунок 20 — МРС-сетка целого среза наложенная на T2-ВИ в поперечной плоскости с получением спектрограмм.

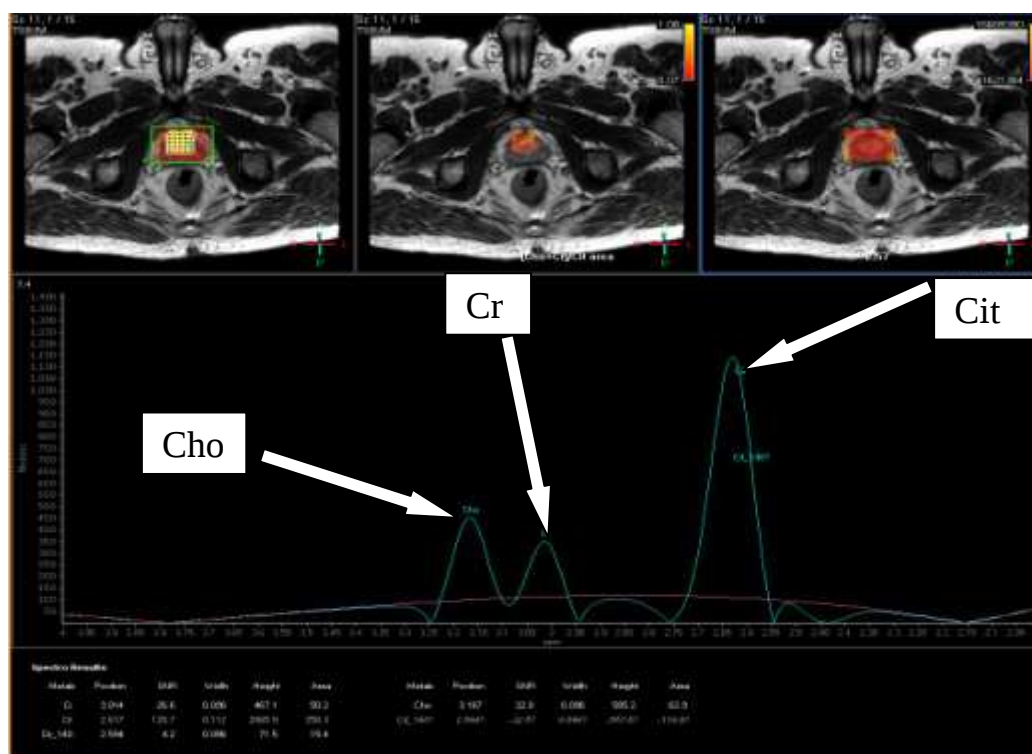


Рисунок 21 — МРС-индивидуально выбранный воксель.

2.6. Методика МРТ с контрастным усилением

В исследовании также была применена методика ДКУ. Суть ее — быстрое болюсное внутривенное введение контрастных парамагнетиков на основе хелатов гадолиния (омнискан, гадовист, магневист — 0,2 ммоль/кг веса пациента) и получение томограмм ПЖ быстрыми короткими импульсными последовательностями (e-THRIVE).

Полученные изображения обрабатывали с помощью программного обеспечения, установленного на рабочей станции EWS, и анализировали нарастание интенсивности МР-сигнала, отслеживая динамику прохождения контрастного вещества в зоне интереса. Введение препарата, преимущественно в локтевую вену, производили с помощью автоматического двухголовочного инжектора OptistarLE (Mallinkrodt, Нидерланды) (рис. 22).



Рисунок 22 — Двухголовочный инжектор OptistarLE (Mallinkrodt, Нидерланды).

Изначально вводился болюс контраста со скоростью 3–5 мл/с, затем — болюс физиологического раствора натрия хлорида со скоростью 3-5 мл/с. Параллельно с началом проведения контрастирования запускалась динамическая программа e-THRIVE (рис. 23) и отслеживалась динамика прохождения препарата через ткань предстательной железы, семенные пузырьки и прилегающую клетчатку.

Обработка полученных данных проходила в следующей последовательности:

- Цифровая субтракция (вычитание). Оценивалась степень накопления контрастного вещества фокусом неопластического процесса в предстательной железе. При этом из постконтрастных изображений

вычитали преконтрастные, в результате чего возрастала контрастность в области исследования.

- Изучение скорости накопления и выведения контрастного вещества в предстательной железе и построение графиков. Для этого выбирали оптимальное изображение, где более четко визуализировался очаг неопластического процесса.

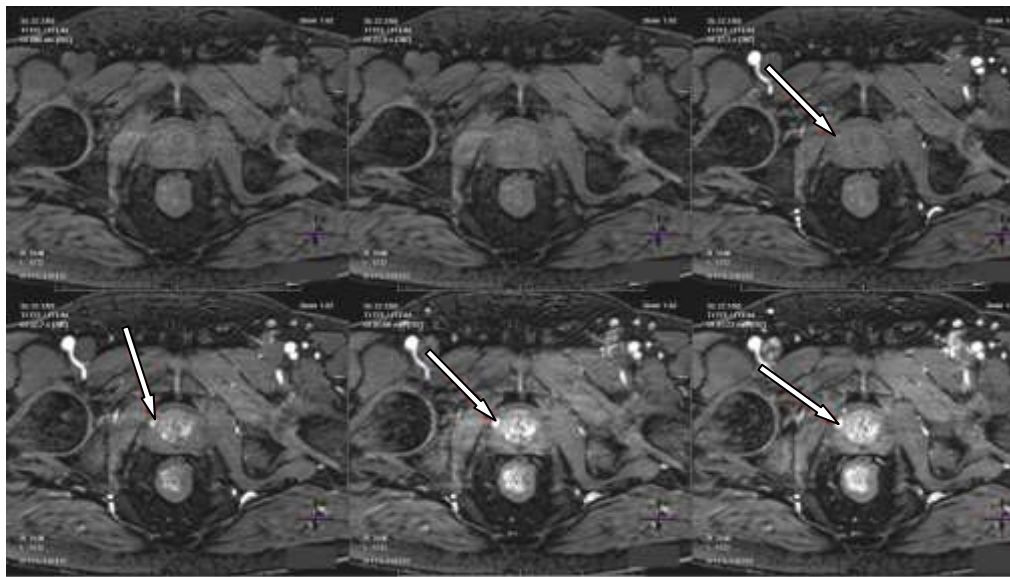


Рисунок 23 — Динамическое болюсное контрастирование предстательной железы, T1-ВИ (e-THRIVE) в поперечной плоскости, красной стрелкой обозначен очаг неопластического процесса в периферической зоне простаты на 10 часах условного циферблата.

Затем с помощью программы обработки данных анализировали изменение МР-сигнала в интересующих областях (рис. 24). Результаты полученных данных представляли в виде таблицы, либо в форме графика. В области исследования оценивали тип кривой контрастирования и количественные характеристики: скорость накопления контраста (Wash in Rate); интенсивность МР-сигнала на максимуме накопления препарата (TimeTo Peak); скорость вымывания контрастного препарата (Wash out Rate); интенсивность МР-сигнала на 156 секунде динамического контрастирования

(In to 156s). Нулевым значением считали интенсивность сигнала от ткани железы до контрастирования.

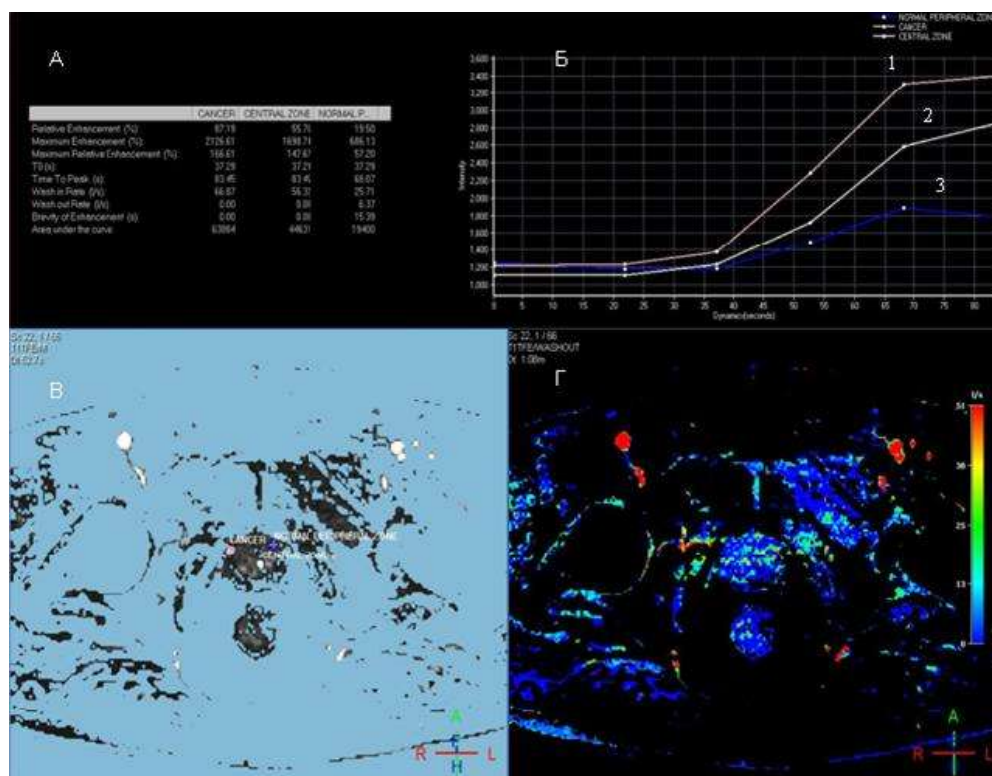


Рисунок 24 — Программа обработки изменения МР-сигнала в интересующих областях.

Результаты полученных данных в виде таблицы (А); на графике (Б) отображаются кривые динамики прохождения контрастного вещества в: очаге неопластического процесса (1), центральной зоне (2), неизменной периферической зоне железы (3). В — e-THRIVE изображения в поперечной плоскости с наложением "маски", с получением карты цветового картирования (Г)

2.7. Методики оценки диагностических процедур и статистической обработки

Существует ряд методов оценки диагностических процедур с целью повышения качества медицинских решений. Одним из них (согласно решению Объединенного комитета экспертов МАГАТЭ/ВОЗ по использованию ионизирующей радиации и радиоизотопов в медицинских целях /ядерная медицина №591 Женева 1977 г. является матрица решения. Этот метод соотносит результаты диагностического теста с клиническим и

патологическим исходом. Эта связь устанавливается наиболее легко при наличии простого решения: имеется болезнь или нет и свидетельствует ли тест о норме или патологии. То есть, мы определяем четыре показателя, характеризующие диагностические тесты. Эти показатели следующие: истинноположительное отношение (чувствительность) или доля положительных тестов во всех случаях, когда у больного болезнь действительно есть, $a / (a+b)$; ложноположительное отношение или доля положительных тестов в случае отсутствия у больного болезни, $c / (c+d)$; истинноотрицательное отношение (специфичность) или доля отрицательных тестов во всех случаях, когда у больного нет болезни, $d / (c+d)$; ложноотрицательное отношение или доля отрицательных тестов у всех больных, у которых эта болезнь есть, $b / (a+b)$. Кроме чувствительности и специфичности одним из основных показателей информативности является точность результатов исследования, которая определяется как отношение суммы истинноположительных и истинноотрицательных исследований к сумме всех четырех показателей. Под чувствительностью понимают способность выявить данным методом определенную нозологическую форму заболевания среди больных с подтвержденным заключительным диагнозом (морфологически, несколькими диагностическими методами, длительным клиническим наблюдением). Специфичностью называют способность выявить пациентов, не имеющих признаков изучаемой нозологической формы заболеваний, среди тех, у кого данный метод получения изображения применялся.

Статистический анализ результатов исследования выполнялся с использованием IBM-совместимого компьютера класса Pentium-IV с объемом ОЗУ 512 Мб и тактовой частотой 2800 МГц в стандартной конфигурации. В исследовании использовались пакеты прикладных программ: Statistica for Windows 6.0 — для статистического анализа, MS Office 2003 — для организации и формирования матрицы данных,

подготовки графиков и диаграмм. Также, статистической диалоговой системы STADIA разработчик научно-производственное общество "информатика и компьютеры МГУ" лицензионный паспорт: версия 6.0 prof, серия №1073, профессиональный комплект.

Нами был проведен анализ классификаций с применением ROC-кривых (ROC-анализ). ROC-кривая — известна как кривая ошибок (англ. — receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника) — график, позволяющий оценить качество бинарной классификации, отображает соотношение между долей объектов от общего количества носителей признака, верно классифицированных, как несущих признак, (англ. true positive rate, TPR, называемой чувствительностью алгоритма классификации) и долей объектов от общего количества объектов, не несущих признака, ошибочно классифицированных, как несущих признак (англ. false positive rate, FPR, величина $1 - \text{FPR}$ называется специфичностью алгоритма классификации) при варьировании порога решающего правила. Статистическая достоверность проведенных исследований доказана их многофакторным характером; методом математической проверки многоклеточных таблиц на независимость и однородность с помощью информационной статистики. Статистический анализ малых групп проводился с применением U-критерия Манна-Уитни. U-критерий Манна-Уитни — непараметрический статистический критерий, используемый для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака, измеренного количественно. Метод основан на определении того, достаточно ли мала зона перекрещивающихся значений между двумя вариационными рядами (ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же второй выборке). Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны. U-критерий Манна-Уитни является непараметрическим критерием, поэтому, в отличие от t-критерия Стьюдента, не требует наличия нормального

распределения сравниваемых совокупностей. U-критерий подходит для сравнения малых выборок: в каждой из выборок должно быть не менее 3 значений признака. Допускается, чтобы в одной выборке было 2 значения, но во второй тогда должно быть не менее пяти.

До сих пор не доказаны вредные эффекты используемых в МРТ постоянных или переменных магнитных полей. Расположение любого ферромагнитного объекта в месте, где его перемещение может быть опасным для пациента, является абсолютным противопоказанием к применению МРТ. Так очень опасны ферромагнитные клипсы на сосудах и внутриглазные ферромагнитные инородные тела, они могут стать причиной тяжелого кровотечения. Наличие кардиостимуляторов и инсулиновых помп также является абсолютным противопоказанием для МРТ. На функционирование этих приборов может повлиять магнитное поле, и более того, в электродах могут индуцироваться электрические токи с возможным нагревом эндокарда. Передаваемые радиочастотные волны всегда вызывают нагрев тканей. Для предотвращения опасного нагрева максимально допустимая энергия излучаемая на пациента, регулируется международными нормами.

Перед исследованием все пациенты были проинформированы о проводимой им процедуре МРТ, а затем каждый мужчина подписал информированное согласие по разработанной форме.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Определение параметров ПЖ по данным МРТ

Объем ПЖ зависит и от возраста пациента, и от физиологических особенностей. У 5 (5,6%) пациентов (таблица 7), входивших в группу добровольцев, объем простаты был не более 20 см³. В большинстве случаев, прослеживалась прямая коррелятивная связь между возрастом и объемом ПЖ, то есть чем старше был пациент, тем больше размер и объем простаты. В нашем исследовании среди 18 (20,2%) обследуемых, у 12 (13,5%) пациентов РПЖ и у 6 (6,7%) с воспалительными изменениями, объем ПЖ не превышал 30 см³. Самый большой объем железы в пределах 110 см³ наблюдался у 2 (2,2%) мужчин РПЖ и повышенным ПСА до 29,64 нг/мл.

Таблица 7 — Изменения объема железы в зависимости от формы заболевания.

Объем предстательной железы по данным МРТ см ³	Количество пациентов			
	Норма n (%)	РПЖ (-) n (%)	РПЖ (+) n (%)	Всего n (%)
10,1–30	5 (5,6%)	6 (6,7%)	12 (13,5%)	23 (25,8%)
30,1–60	2 (2,2%)	7 (7,9%)	34 (38,2%)	43 (48,3%)
60,1–90	1 (1,1%)	6 (6,7%)	11 (12,3%)	18 (20,2%)
90,1–120	0 (0%)	1 (1,1%)	4 (4,5%)	5 (5,6%)
Всего n (%)	8 (9%)	20 (22,5%)	61 (68,5%)	89 (100%)

При изучении данных анализов ПСА и объема ПЖ у 61 пациента РПЖ (таблица 8) нами не было выявлено прямой коррелятивной зависимости между уровнем ПСА и объемом ПЖ. Данные показатели скорее подтверждают утверждение, о том, что значения уровня ПСА и объема ПЖ возрастают у пациентов старших возрастных групп (60–82). У 4 (6,6%) пациентов с неопластическим процессом был выявлен соответствующий

норме уровень ПСА — от 0–4,0 нг/мл и объем железы — $29,5 \pm 7,59$ см³. Практически у половины из исследованной группы больных — 30 (49,2%) — ПСА был в пределах 4,1–10,0 нг/мл объем простаты составлял — $48,02 \pm 18,30$ см³. В другой группе состоящей из 27 (44,2%) мужчин со значением уровня ПСА более 10,1 нг/мл — объем ПЖ был — $45,65 \pm 23,24$ см³. Результаты нашего исследования полностью соответствовали литературным данным [22, 36, 135, 190].

Таблица 8 — Изменение объема простаты в зависимости от уровня ПСА при РПЖ в соответствии с данными МРТ.

ПСА нг/мл	Объем предстательной железы см ³	Количество пациентов РПЖ по морфологическим данным n=61 (100%)
0-4,0	$29,5 \pm 7,59$	4 (6,6%)
4,1-10,0	$48,02 \pm 18,30$	30 (49,2%)
Более 10,1	$45,65 \pm 23,24$	27 (44,2%)

По результатам нашего исследования (таблица 9) РПЖ чаще локализовался в среднем сегменте ПЖ у 27 (44,1%) пациентов. В 22 (36,2%) наблюдениях опухоль распространялась на 2-3 сегмента, как в пределах одной доли, так и в обеих долях.

Таблица 9 — Локализация неопластического процесса в сегментах предстательной железы по данным МРТ.

Локализация	Правая доля		Левая доля		Обе доли		Итого	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Верхушечный сегмент	3	4,9	0	0	2	3,3	5	8,2
Средний сегмент	9	14,7	9	14,7	9	14,7	27	44,1
Базальный сегмент	1	1,6	1	1,6	3	4,9	5	8,2
Поражение 2-3 сегментов	8	13,2	4	6,6	10	16,4	22	36,2
Поражение всей железы	—	—	—	—	2	3,3	2	3,3

ВСЕГО	21	34,4	14	22,9	26	42,6	61	100
-------	----	------	----	------	----	------	----	-----

Значительно реже очаги новообразования располагались в верхушечных 5 (8,2%) и в базальных сегментах 5 (8,2%). У 5 (8,2%) пациентов из 35 (57,4%) человек, у которых опухоль находилась в правой или левой доле ПЖ, также было выявлено распространение образования за пределы капсулы. В 2 (3,3%) наблюдениях поражение опухолью ПЖ было тотальным, по данным традиционной МРТ железа выглядела гипоинтенсивной на T2-ВИ и активно накапливала контрастный препарат в раннюю фазу контрастирования при динамической простатovesикулографии.

В таблице 10 представлено распределение РПЖ у 61 пациента по размерам в соответствии с данными МРТ. Мелкие образования до 5 мм и менее были у 7 (11,5%) человек. Очаги величиной от 6 мм до 1,0 см наблюдались у большего количества больных и составили — 17 (27,9%) мужчин. Опухоли от 1,0 см до 2,0 см представили самую большую группу наблюдаемых нами пациентов — 29 (47,5%). Объемные образования от 2,0 см и более, или занимавшие всю долю или весь объем железы были у 8 (13,1%) больных.

Таблица 10 — Распределение очагов РПЖ по размерам.

Размер очага, мм	≤ 5	6–10	11–20	21 и более, вся доля или весь объем железы
Число пациентов n=61 (100%)	7 (11,5%)	17 (27,9%)	29 (47,5%)	8 (13,1%)

3.2. Сравнение результатов МР-диагностики РПЖ с данными ТРУЗИ

Трансректальное ультразвуковое исследование было проведено всем пациентам. Обследование проводили на ультразвуковой системе Voluson 730

(производитель GE Healthcare, Австрия) при помощи мультимодального эндоректального датчика 3.3-10 МГц, 150 град/135 град. Предварительно пациентам выполнялась очистительная клизма. При помощи УЗИ выясняли размеры ПЖ — переднезадний, поперечный и продольный, объем, контур, соотношение с другими органами. При нарушении эхоструктуры ткани железы определяли ее характер и размеры.

У 33 (37%) пациентов было отмечено увеличение ПЖ по данным ТРУЗИ (Таблицы 11-12) без подозрительных в отношении рака изменений, причем у 6 (6,7%) из них впоследствии были выявлены ГПЖ и хронический простатит, у 19 (21,4%) мужчин из этой же группы диагностирован РПЖ. Еще у 8 (9%) пациентов достоверных данных за РПЖ при ТРУЗИ не было получено, но учитывая данные ПСА, они были направлены на ультразвуковое исследование, и затем на МРТ с последующей биопсией, где у них был выявлен РПЖ.

Таблица 11 — Сравнительная оценка результатов ТРУЗИ и мпМРТ.

Метод исследования n=89 (100%)	Практически и здоровые лица n (%)	Изменения характерные для ГПЖ и простатита n (%)	Дифференциаль- ный диагноз между ГПЖ и РПЖ n (%)	РПЖ n (%)
ТРУЗИ	33 (37%)	8 (9%)	12 (13,5%)	36 (40,5%)
мп МРТ	8 (9%)	20 (22,5%)	0 (0%)	61 (68,5%)

Таблица 12 — Сравнительная оценка результатов ТРУЗИ и мпМРТ основной группы пациентов.

Метод исследования n=81 (100%)	И+	И-	Л+	Л-	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
мпМРТ	60	19	1	1	98,3	95,0
ТРУЗИ	36	20	0	25	59,0	32,7

При применении всех методик мпМРТ чувствительность и специфичность на 39,3% и 62,3% превосходили показатели ТРУЗИ.

3.3. Результаты морфологических исследований. Распределение злокачественных образований по классификации Gleason и корреляция с индексом коэффициента диффузии (ИКД)

Как правило, развитию РПЖ предшествуют диспластические изменения эпителия (ПИН), с характерной пролиферацией секреторного эпителия в просвете желез, наивысшая их выраженность не отличается от карциномы.

По степени дифференциации образований по Gleason результат получен у 61 (100%) больного при РПЖ (таблица 13).

Таблица 13 — Дифференциация РПЖ в соответствии с классификацией по Глисон и корреляция с ИКД.

Показатель	Высокодифференцированный РПЖ	Умереннодифференцированный РПЖ	Низкодифференцированный РПЖ	
Число больных, n=61 (%)	19 (31,2%)	18 (29,5%)	24 (39,3%)	
По Глисон	6 (3+3)	7 (3+4)	8 (3+5)	10 (5+5)
ИКД $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	900–1100	801–899	≤ 800	

При этом мы выявили отрицательную зависимость ИКД и показателя по Глисон. Аденокарцинома высокой степени выявлена у 19 (31,2%) человек с показателем Gleason 6 (3+3), у них ИКД варьировал в диапазоне $1100 — 900 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Умереннодифференцированный РПЖ имел место у 18 (29,5%) пациентов с Gleason 7 (3+4), у этих больных ИКД соответствовал $>900 < 800 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Низкодифференцированные опухоли наблюдались у 24 мужчин (39,3%), из них Gleason 8 (3+5) был у 21 (34,4%) пациента, а Gleason 10 (5+5) — у 3 (4,9%), в этой группе ИКД соответствовал $\geq 800 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Таким образом, агрессивность РПЖ характеризовалась возрастанием показателя Gleason и снижением ИКД.

Также нами была проведена сравнительная оценка результатов биопсии и мпМРТ, результаты представлены в таблице 14. Точность полученных данных мультипараметрической МРТ подтверждена морфологическим исследованием. Результат верификации превосходил оценку мпМРТ всего на 1,2%.

Таблица 14 — Сравнительная оценка результатов биопсии и мпМРТ в выявлении РПЖ (число пациентов N=81 (100%))

	РПЖ (+)	РПЖ (-)
Морфологическая верификация	61 (75,3%)	20 (24,7%)
мпМРТ	60 (74,1%)	21 (25,9%)

3.4. Распределение пациентов по стадии (Т) по данным МРТ

В нашей работе по местному распространению (Т) злокачественные опухоли распределились следующим образом (таблица 12): у 24 (39,4%) мужчин с РПЖ, образование было ограничено одним сегментом одной из долей в стадии Т2а. Пациентов с Т2б, когда опухоль находилась в одной доле и занимала более половины ее объема, насчитывалось не более 6 (9,8%). В стадии Т2с, когда прослеживалось поражение опухолью обеих долей нами выявлено — 15 (24,6%) больных.

Таблица 15 — Распределение больных по стадии Т (по местному распространению опухоли)

Стадия	Т	Число больных n=61 (100%)	
		N	%
I	T1a	0	0
II	T1b	0	0
	T1c	0	0
	T2a	24	39,4
	T2b	6	9,8
	T2c	15	24,6
III	T3a	7	11,5
	T3b	8	13,1
IV	T4	1	1,6

Распространение РПЖ за пределы капсулы ПЖ — Т3а наблюдалось у 7 (11,5%) человек. В стадии Т3b у 8 (13,1%) обследованных отмечалось распространение опухоли на семенные пузырьки. У одного (1,6%) из пациентов выявлено прорастание опухоли за пределы капсулы железы в расположенные рядом органы — в стенку прямой кишки и стенку мочевого пузыря — Т4. Таким образом, в нашем исследовании преобладали пациенты с локализацией опухоли в пределах ПЖ — 45 (73,8%) мужчин, причем у 30 (49,2%) из них образование находилось в одной доле. И только у 16 (26,2%) пациентов наблюдали распространение процесса за пределы капсулы и на другие органы.

3.5. Результаты статистической обработки полученных клинических данных

Как уже говорилось в главе 2, в соответствии с результатами биопсии ПЖ все больные были разбиты на две группы: группу с отрицательным результатом биопсии (n=20 человек) и группу с положительным результатом (n=61 человек) биопсии. Кроме того, для сравнения была сформирована контрольная группа из 8 практически здоровых добровольцев, у которых не было урологических заболеваний. В таблицах 16 и 17 представлены результаты измерений и сравнения основных показателей в указанных группах.

Таблица 16 — Основные показатели в группах здоровых добровольцев и больных с отрицательным и положительным результатом биопсии ПЖ

Показатель	Группа с отрицательным результатом биопсии (N= 20)	Группа с положительным результатом биопсии (N= 61)	Практически здоровые мужчины (добровольцы) (N= 8)
	1	2	3
Возраст, лет	54,5 [48,5;63,5]	66,0 [62,0;73,0]	26,0 [24,0;27,5]
ПСА общ., нг/мл	4,605 [2,335;5,135]	8,88 [5,61;16,00]	1,10 [0,55;4,22]
ПСА своб. ,нг/мл	0,818	2,146 [1,280;4,980]	0,383

	[0,660;1,245]		[0,211;1,011]
ПСАсвоб/ПСАобщ, %	17,30 [13,35;27,90]	16,5 [9,3;22,8]	34,65 [27,85;40,65]
Объем простаты, см ³	35,60 [26,95;63,40]	40,3 [32,1;58,0]	26,82 [19,85;51,65]
ИКД *10 ⁻³ мм ² /с	1549,0 [1322,0;1708,4]	964,0 [871,0;1089,3]	1850,10 [1726,65;1888,15]
МРС (Cho+Cre/Cit)	0,745 [0,250;1,045]	3,24 [2,20;4,47]	0,315 [0,100;0,595]

Результаты представлены в виде «Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]

Таблица 17 — Уровни статистической значимости при сравнении основных показателей в группах больных с отрицательным (1), положительным (2) результатом биопсии ПЖ и здоровых добровольцев (3).

Показатель	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
Возраст, лет	0,000012	0,000364	0,000005
ПСА общ., нг/мл	0,000004	0,006016	0,000027
ПСА своб., нг/мл	0,000106	0,059888	0,000257
ПСАсвоб/ПСАобщ, %	0,159301	0,006507	0,000222
Объем простаты, см ³	0,476519	0,186095	0,099070
ИКД *10 ⁻³ мм ² /с	0,0000001	0,002279	0,000005
МРС (Cho+Cre/Cit)	0,0000001	0,047300	0,000015

P — уровень статистической значимости, определенный по критерию Манн-Уитни

Анализ полученных результатов выявил статистически достоверные отличия возраста пациентов, показателей «ПСА общ.», «ПСА своб.», «ИКД» и «Cho+Cre/Cit», определенных в группах больных с положительным и отрицательным результатами биопсии, в то время, как между показателями «ПСА своб./ПСА общ.» и «объем простаты» в этих группах больных статистически значимых различий не было установлено. В связи с этим, показатели «ПСА своб./ПСА общ.» и «объем простаты» в дальнейшем не анализировались.

В таблице 18 представлены результаты частот выявления бинарных признаков (их значений равных «1») в исследуемых группах. Из анализа результатов следует, что в группах практически здоровых лиц и пациентов с отрицательным результатом биопсии не отмечалось наличие признаков «Т2-ВИ», «ДВИ» и «ДКУ». Эти признаки встречались только в группе больных с положительным результатом биопсии в 88,5%, 86,9% и 100% соответственно.

Таблица 18 — Частоты выявления бинарных признаков при МРТ исследовании в группах больных и здоровых добровольцев

Показатель	Группа с отрицательным результатом биопсии (N= 20)	Группа с положительным результатом биопсии (N= 61)	Практически здоровые мужчины (добровольцы) (N= 8)
	1	2	3
Т2-ВИ	0 (0%)	54 (88.5%)	0 (0%)
ДВИ	0 (0%)	53 (86.9%)	0 (0%)
ДКУ	0 (0%)	61 (100%)	0 (0%)

Примечание: $P_{1,2}=P_{1,3}=0.00001$ для всех показателей

3.5.1. Выбор диагностических признаков прогноза результатов биопсии ПЖ

Для оценки диагностической значимости показателей, которые достоверно отличались в группах с положительным и отрицательным результатами биопсии (таблицы 16 и 17) был применен метод оценки операционных характеристик вышеуказанных показателей (ROC анализ).

В качестве «золотого стандарта» были выбраны результаты биопсии. Положительные результаты биопсии кодировались значением «1», отрицательные результаты кодировались как «0». В качестве меры диагностической значимости показателя определялось значение площади под ROC кривой, при этом проверялась «нулевая гипотеза» о равенстве площади по кривой значению 0,5 (в этом случае показатель не является диагностическим).

На рисунках 25-26 представлены графики характеристических характеристик (ROC кривые) анализируемых показателей, а в таблицах 17 и 18 представлены численные результаты ROC анализа.

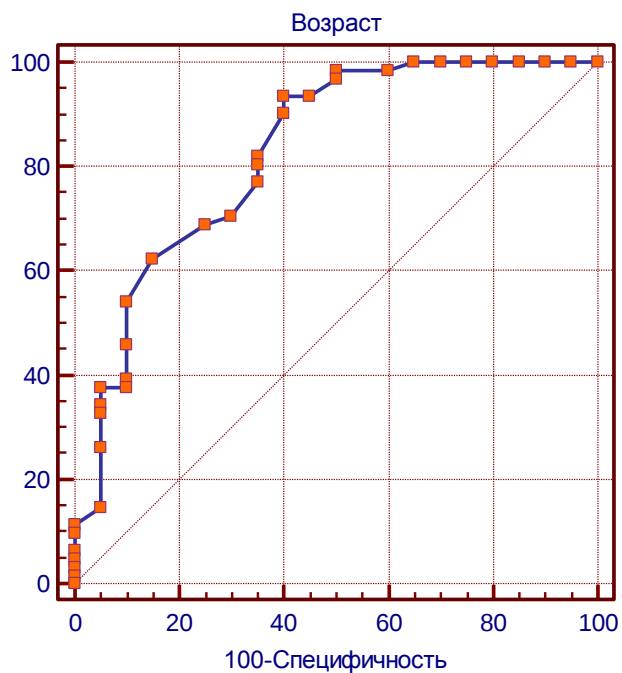


Рисунок 25 — Характеристическая кривая показателя «Возраст»

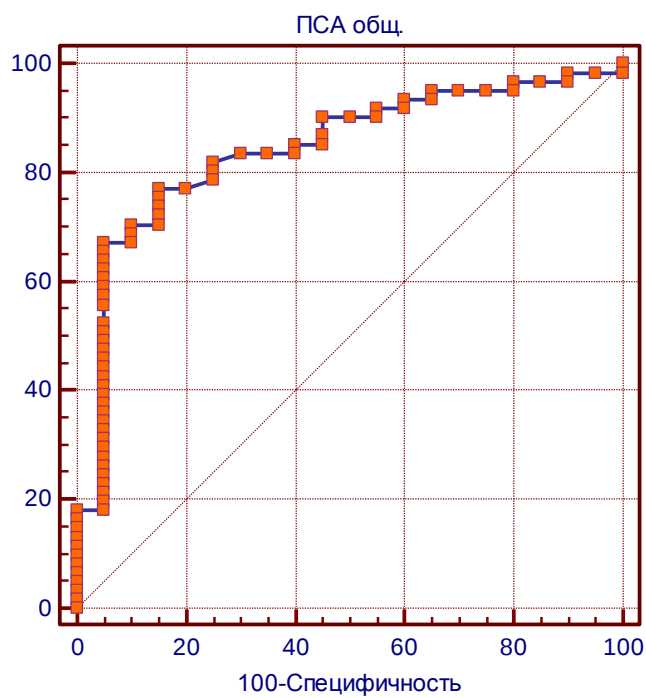


Рисунок 26 — Характеристическая кривая показателя ПСА общ.

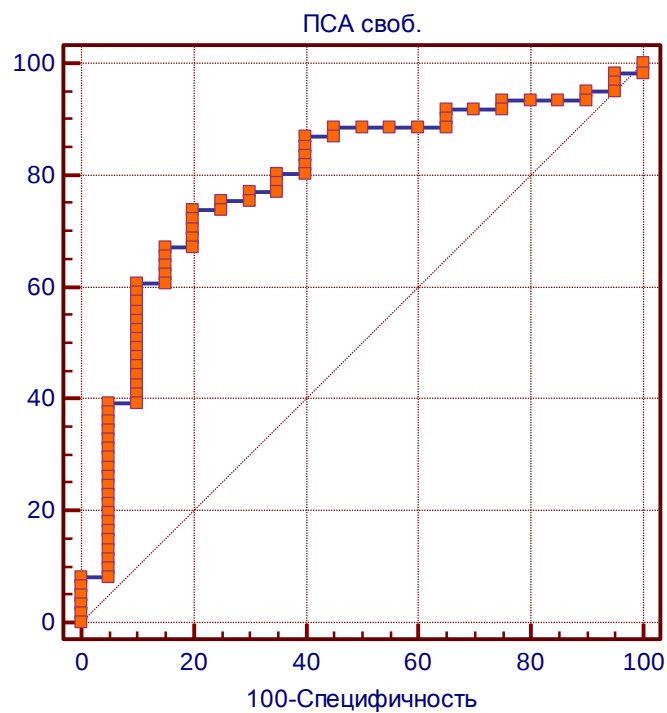


Рисунок 27 — Характеристическая кривая показателя ПСА своб.

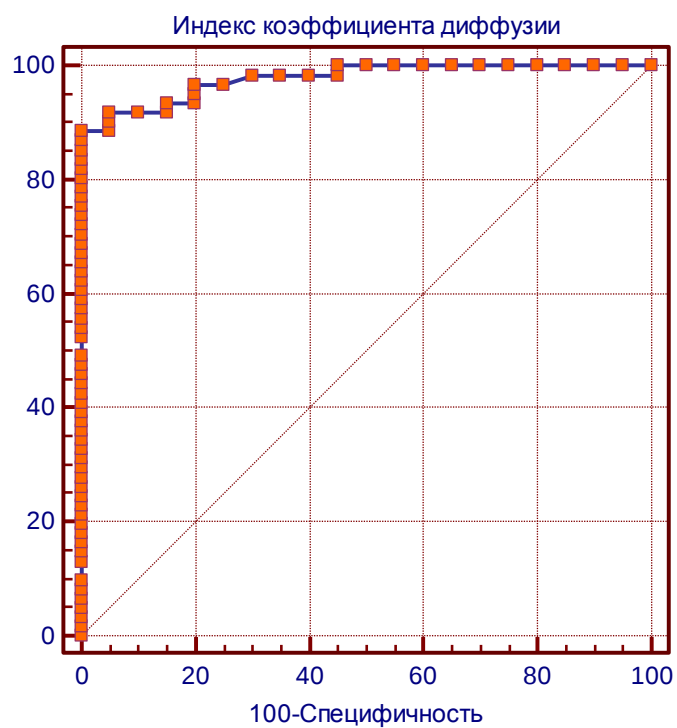


Рисунок 28 — Характеристическая кривая показателя ИКД.

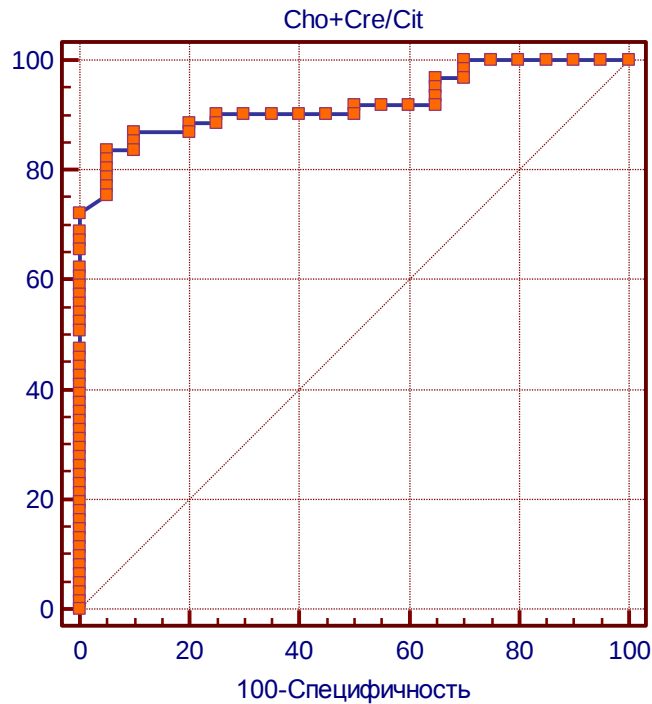


Рисунок 29 — Характеристическая кривая показателя *Cho+Cre/Cit*.

Таблица 19 — Результаты ROC анализа показателей ПСА и МРТ исследования

Показатель	Площадь под ROC кривой	Стандартная ошибка площади	95% Доверительный интервал площади	P
Возраст	0,827	0,0586	0,727 — 0,902	0,0001
ПСА общ	0,843	0,0503	0,746 — 0,915	0,0001
ПСА своб	0,79	0,0591	0,685 — 0,873	0,0001
ИКД	0,977	0,0126	0,917 — 0,998	0,0001
МРС (Cho+Cre/Cit)	0,921	0,0292	0,840 — 0,969	0,0001

P — уровень статистической значимости отличия площади от значения 0,5

Таблица 20 — Результаты ROC анализа показателей ПСА и МРТ исследования (продолжение)

Показатель	Разделяющее значение	Чувствительность %	Специфичность %	ПЦПР%
Возраст, лет	>53	98,36	50	85,7
ПСА общ, нг/мл	>4,71	90,16	55	85,9

ПСА своб, нг/мл	>0,842	88,52	55	85,7
ИКД	<= 1229	93,44	85	95
МРС (Cho+Cre/Cit)	>1,23	86,89	90	96,4

ПЦПР — Прогностическая ценность положительного результата

Анализ рисунков 25–28 и результатов в таблице 19 показал, что значения площадей под ROC кривыми всех выбранных для анализа показателей достоверно отличаются от «0», а анализ результатов таблицы 20 показал, что все эти показатели обладают высокой прогностической ценностью положительного результата биопсии (ПЦПР=85,7–96,4%). Чувствительность показателей составляет 86,89–98,36%, специфичность 50–90%.

Для сравнения диагностической способности показателей нами был проведен попарный анализ сравнения площадей под ROC кривыми. Результаты такого анализа представлены в таблице 21 и в графиках на рисунках 26–29.

Таблица 21 — Сравнения результатов ROC анализа

Пары показателей для сравнения	Разность площадей под ROC кривыми	Стандартная ошибка разности площадей	95% доверительный интервал разности площадей	P
ПСАобщ ~ ПСАсвоб	0.0533	0.0635	-0.0713 — 0.178	0.4018
ПСАобщ ~ ИКД	0.134	0.0507	0.0347 — 0.233	0.0082
ПСАобщ ~ Возраст	0.0164	0.0657	-0.112 — 0.145	0.8029
ПСАобщ ~ МРС (Cho+Cre/Cit)	0.0779	0.0561	-0.0320 — 0.188	0.1649
ПСАсвоб ~ ИКД	0.187	0.0582	0.0731 — 0.301	0.0013
ПСА своб ~ Возраст	0.0369	0.0723	-0.105 — 0.179	0.6099
ПСАсвоб ~ МРС (Cho+Cre/Cit)	0.131	0.0655	0.00274 — 0.260	0.0453
ИКД ~ Возраст	0.15	0.0601	0.0326 — 0.268	0.0123
ИКД ~ МРС (Cho+Cre/Cit)	0.0561	0.031	-0.00471 — 0.117	0.0705

Возраст ~ MPC (Cho+Cre/Cit)	0.0943	0.0679	-0.0388 — 0.227	0.1649
--------------------------------	--------	--------	-----------------	--------

P — уровень статистической значимости отличия разности площадей от 0

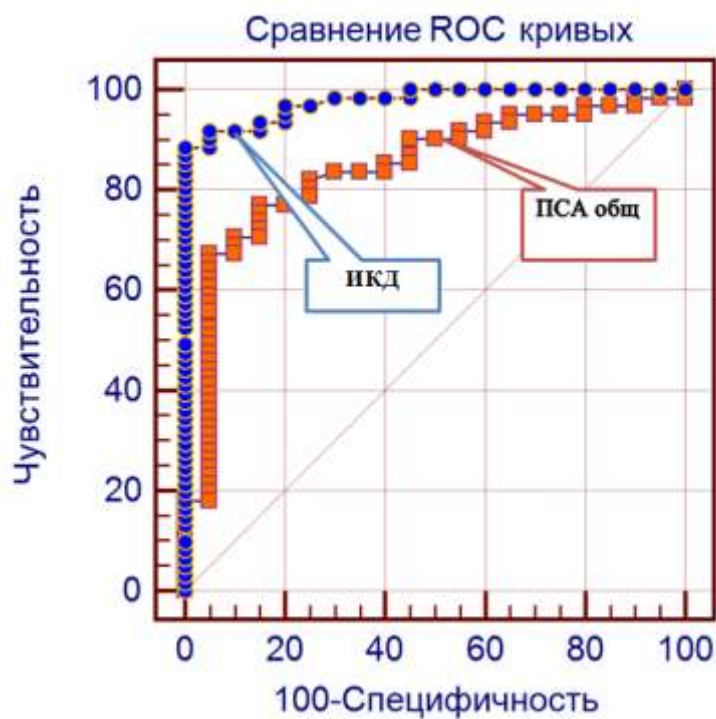


Рисунок 30 — Сравнение ROC кривых для показателей ИКД и ПСАобщ.

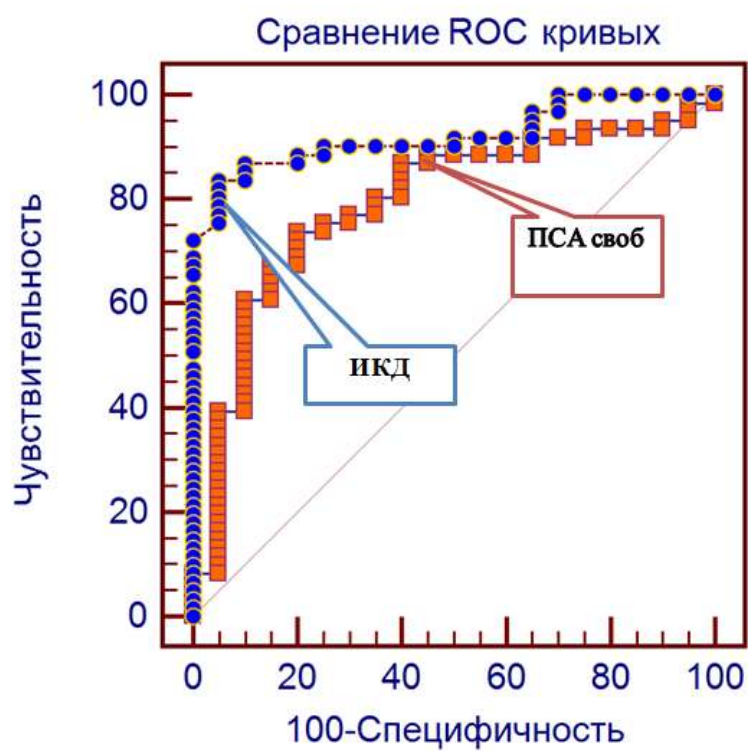


Рисунок 31 — Сравнение ROC кривых для показателей ИКД и ПСАсвоб.

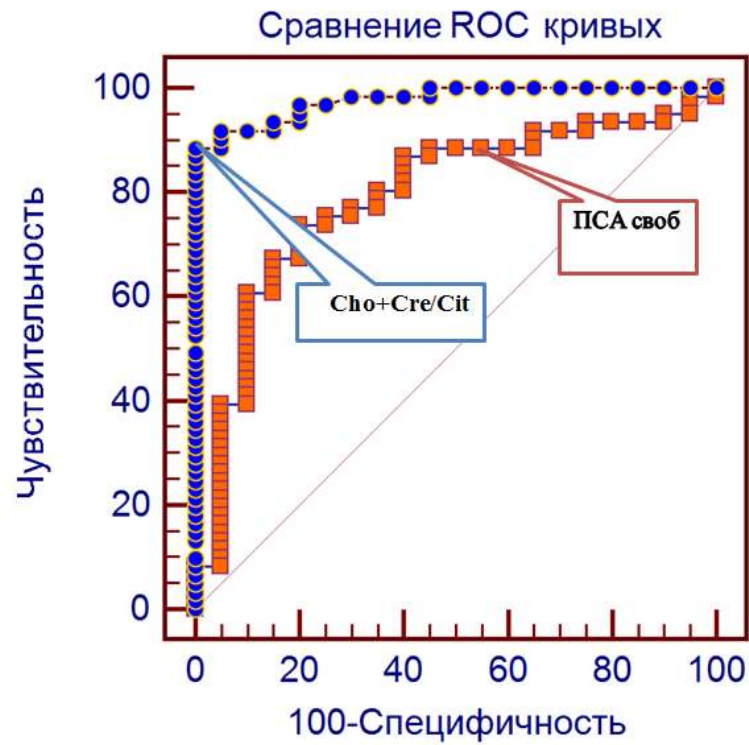


Рисунок 32 — Сравнение ROC кривых для показателей Cho+Cre/Cit и ПСАсвоб.

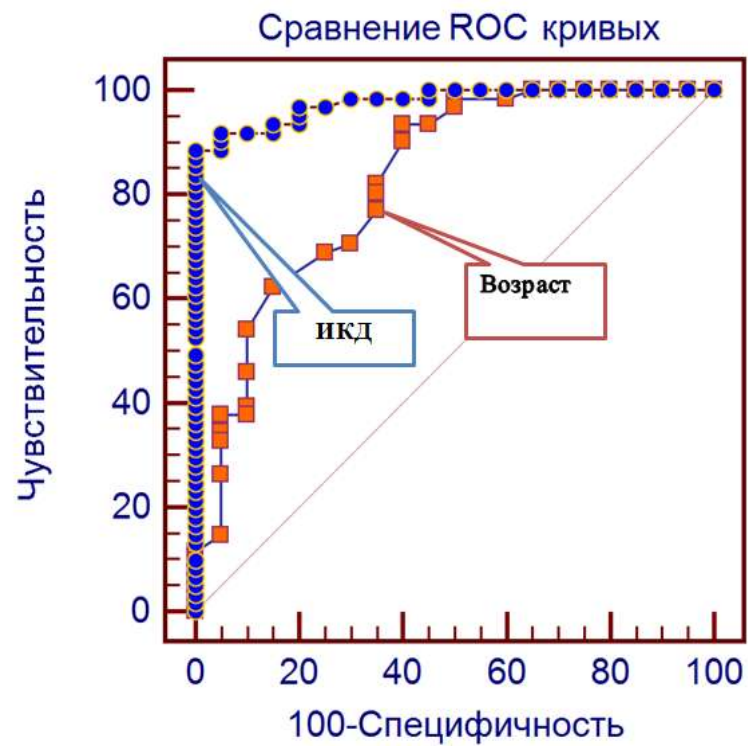


Рисунок 33 — Сравнение ROC кривых для показателей ИКД и Возраст.

Анализ результатов в таблице 21 показывает, что статистически достоверное отличие разности площадей под ROC кривыми отмечается только при сравнении следующих пар показателей: ИКД и ПСА общ, ($p=0,0082$), ИКД и ПСА своб. ($p=0,0013$), ПСА своб. и МРС (Cho+Cre/Cit) ($p=0,0453$), возраст и ИКД ($p=0,0123$). На Рисунках 30-33 изображены ROC кривые именно для этих пар показателей. Тот показатель, у которого площадь под кривой достоверно больше имеет большую диагностическую ценность. Если не выявлено статистического различия ($p>0,005$) между значениями площади под кривой, то такие показатели хоть и являются диагностическими, но имеют одинаковую диагностическую ценность.

Для оценки связи результатов биопсии с измеренными показателями проведен анализ корреляционных зависимостей с определением коэффициента корреляции Spearman, результаты которого представлены в таблице 22.

Таблица 22 — Анализ корреляционных зависимостей результатов биопсии с измеряемыми показателями

Пары показателей для анализа	Кол-во пар	Коэффициент корреляции Spearman	P
Результат биопсии & возраст	81	0,489228	0,000004
Результат биопсии & ПСАобщ.	81	0,513077	0,000001
Результат биопсии & ПСАСвоб.	81	0,433473	0,000053
Результат биопсии & T2-ВИ	81	0,809776	0,000001
Результат биопсии & ДВИ	81	0,787787	0,000001
Результат биопсии & ИКД	81	-0,713283	0,000001
Результат биопсии & ДКУ	81	1,0	
Результат биопсии & МРС (Cho+Cre/Cit)	81	0,629421	0,000001

Из анализа таблицы 22 следует, что выявлена достоверная корреляционная связь между результатами биопсии и всеми показателями, но

степень связи различна: максимальное значение коэффициента корреляции отмечается с показателями Т2-ВИ (0,81), ДВИ (0,79), ИКД (-0,71) — связь тесная. Заметная связь отмечалась между результатами биопсии и значениями ПСА общего (0,51), а также с МРС (Cho+Cre/Cit) (0,63). Умеренная связь результатов биопсии отмечается с возрастом (0,49) и ПСА свободного (0,43) [6].

В таблице 23 представлены результаты корреляционного анализа между измеряемыми показателями. Из анализа таблицы следует, что все измеряемые показатели достоверно коррелируют между собой, но степень их связи весьма вариабельна.

В таблице 24 представлены результаты оценки отношения шансов получения положительного результата биопсии при применении одного из выбранных показателей.

Таблица 23 — Результаты корреляционного анализа между измеряемыми показателями.

Пары показателей для анализа	Кол-во пар	Коэффициент корреляции Spearman	P
возраст & ПСАобщ	81	0,38425	0,000398
возраст & ПСАсвоб.	81	0,322505	0,003321
возраст & Т2-ВИ	81	0,361156	0,000925
возраст & ДВИ	81	0,351308	0,001301
возраст & ИКД	81	-0,2505	0,024098
возраст & ДКУ	81	0,489228	0,000004
возраст & МРС (Cho+Cre/Cit)	81	0,23257	0,036677
ПСАобщ. & ПСАсвоб.	81	0,752117	0,000001
ПСАобщ. & Т2-ВИ	81	0,457014	0,000018
ПСАобщ. & ДВИ	81	0,420795	0,000092
ПСАобщ. & ИКД	81	-0,36339	0,000855

ПСАобщ. & ДКУ	81	0,513077	0,000001
ПСАобщ. & МРС (Cho+Cre/Cit)	81	0,440974	0,000038
ПСАсвоб. & Т2-ВИ	81	0,372996	0,000605
ПСАсвоб. & ДВИ	81	0,355281	0,001135
ПСАсвоб. & ИКД	81	-0,3403	0,001881
ПСАсвоб. & ДКУ	81	0,433473	0,000053
ПСАсвоб. & МРС (Cho+Cre/Cit)	81	0,423811	0,000081
Т2-ВИ & ДВИ	81	0,862712	0,000001
Т2-ВИ & ИКД	81	-0,5287	0,000001
Т2-ВИ & ДКУ	81	0,809776	0,000001
Т2-ВИ&МРС (Cho+Cre/Cit)	81	0,461505	0,000014
ДВИ & ИКД	81	-0,47686	0,000007
ДВИ & ДКУ	81	0,787787	0,000001
ДВИ&МРС (Cho+Cre/Cit)	81	0,540162	0,000001
ИКД & ДКУ	81	-0,71328	0,000001
ИКД&МРС (Cho+Cre/Cit)	81	-0,61934	0,000001
ДКУ&МРС (Cho+Cre/Cit)	81	0,629421	0,000001

Таблица 24 — Результаты однофакторного анализа. Отношение шансов положительного результата биопсии (N=81).

	Группа с отрицательным результатом (N=20)	Группа с положительным результатом (N=61)	ОШ (95% ДИ)	P	W — константа Вальда
Возраст (>53)	10 (50%)	60 (98,4%)	60 (6,7 — 539)	0,0004	13,8
ПСАобщ (>4,71)	9 (45%)	55 (90,2%)	11,2 (3,25 — 38,6)	0,0002	15,1
ПСАсвоб (>0,842)	9 (45%)	54 (88,5%)	9,43 (2,8 — 31,3)	0,0004	13,85
ИКД (<=1229)	3 (15%)	57 (93,4%)	81,75 (16 — 407)	0,0000006	29,2
МРС (Cho+Cre/Cit (>1,23))	2 (10%)	53 (86,9%)	59,62 (11,3 — 315)	0,000001	23,9

Так, например, при значениях ПСА общего более 4,71 нг/мл шансы на положительный результат биопсии в 11,2 раза выше, чем при меньших значениях. Шансы получения положительного результата биопсии при значениях показателя ИКД меньше или равного 1229 в 82 раза превышают шансы получения отрицательного результата.

3.5.2. мпМРТ предстательной железы в соответствии с классификацией PI-RADS V1

В соответствии с классификацией PI-RADS каждое поражение описывали всеми методами мпМРТ и выставляли баллы за каждый метод от 1 до 5, после этого подсчитывали суммарный балл, отражающий вероятность наличия РПЖ. Окончательная оценка PI-RADS определялась суммой баллов.

Как видно из таблицы 25, из 81 выявленных образований ПЖ, по данным мпМР-исследований при Т2-ВИ к PI-RADS 1 и 2 (доброкачественным и вероятно доброкачественным результатам) соответствовали — 25 (30,8%) мужчин, PI-RADS 3 (сомнительные результаты томографии) были — у 18 (22,2%) пациентов, с PI-RADS 4 (вероятностно злокачественное образование) наблюдались — 21 (26%) обследованных и к PI-RADS 5 (высокая вероятность злокачественной опухоли) отнесены — 17 (21%) больных; по PI-RADS с ДВИ выявлено, что PI-RADS 1 и 2 — были у 20 (24,7%), PI-RADS 3 — у 14 (17,3%), PI-RADS 4 — у 22 (27,2%), PI-RADS 5 — у 25 (30,8%), при MPC по классификации PI-RADS выявлено следующее: PI-RADS 1-2 — у 18 (22,3%), PI-RADS 3 — у 9 (11,1%), PI-RADS 4 — у 26 (32,1%), PI-RADS 5 — у 28 (34,5%)); с динамическим контрастированием к PI-RADS 1 и 2 были отнесены — 12 (14,8%) пациентов, к PI-RADS 3 — 10 (12,3%); к PI-RADS 4 — 28 (34,6%) больных и к PI-RADS 5 — 31 (38,3%) результат исследования.

Таблица 25. Система подсчета для мпМРТ — классификация PI-RADS..

Оценка PI-RADS (баллы)	Степень поражения	T2-ВИ	ДВИ	МРС	ДКУ
		Число пациентов абс. n=81, частота — %			
1	Доброкачественное	6 (7,4%)	9 (11,1%)	7 (8,7%)	3 (3,7%)
2	Вероятно доброкачественное	19 (23,4%)	11 (13,6%)	11 (13,6%)	9 (11,1%)
3	Подозрение на злокачественное	18 (22,2%)	14 (17,3%)	9 (11,1%)	10 (12,3%)
4	Вероятно злокачественное	21 (26%)	22 (27,2%)	26 (32,1%)	28 (34,5%)
5	С большой вероятностью злокачественное	17 (21%)	25 (30,8%)	28 (34,5%)	31 (38,3%)

Таким образом, по результатам мпМРТ вероятно злокачественные и высоко подозрительные образования составили 72,9%, подозрения на злокачественные образования были — у 12,3%, доброкачественные и вероятно доброкачественные образования — у 14,8%. Однако, при последующем сравнении данных мпМРТ с результатами морфологического исследования — в 2,5% наблюдений имела место гиподиагностика и — в 2,4% гипердиагностика. Так, гистологически из 81 выявленных образований ПЖ — у 61 (75,3%) пациента имели место различные злокачественные опухоли, а — в 20 (24,7%) наблюдениях были доброкачественные.

3.5.3. Магнитно-резонансная семиотика РПЖ по классификации PI-RADS V1

В 75% наблюдений, РПЖ локализовался в периферической зоне, на Т2-ВИ опухоль визуализировалась как отчетливый гипоинтенсивный очаг по сравнению с гиперинтенсивной тканью периферической зоны ПЖ. Небольшие участки опухоли были локализованы, но имели нечеткие границы. Очаги РПЖ выявленные на Т2-ВИ дифференцировали от диффузных воспалительных изменений, вызванных хроническим воспалением. Они выглядели как диффузные гипоинтенсивные очаги, находящиеся в одной доле периферической зоны ПЖ, но встречались и с обеих сторон. В рубцовой стадии, они состояли из изменений линейной

формы и в виде треугольных областей, вытянутых основанием от капсулы верхним краем к уретре. При гранулематозном простатите реже встречались диффузные изменения, и представляли собой очаговые гипоинтенсивные зоны которые имитировали РПЖ. Особое внимание уделяли прямокишечно-простатическому углу, так как сглаживание угла или его асимметрия свидетельствовало об экстракапсулярной карциноме.

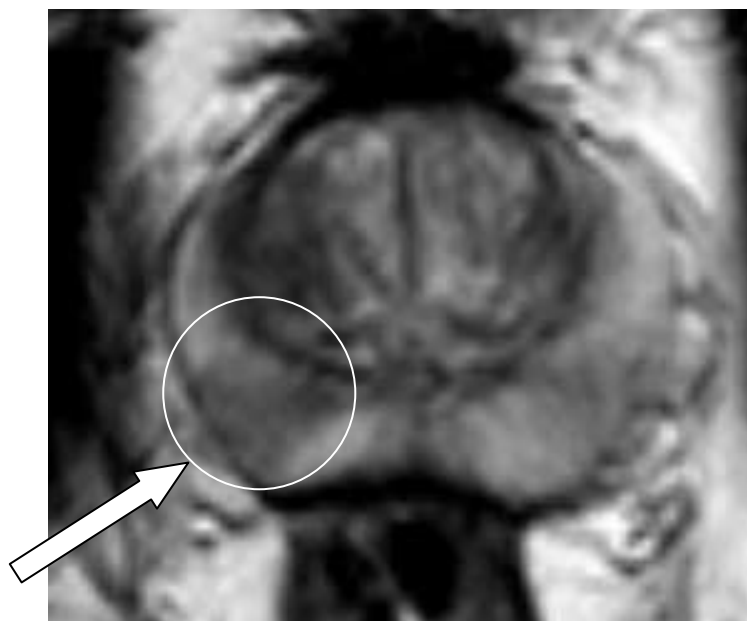
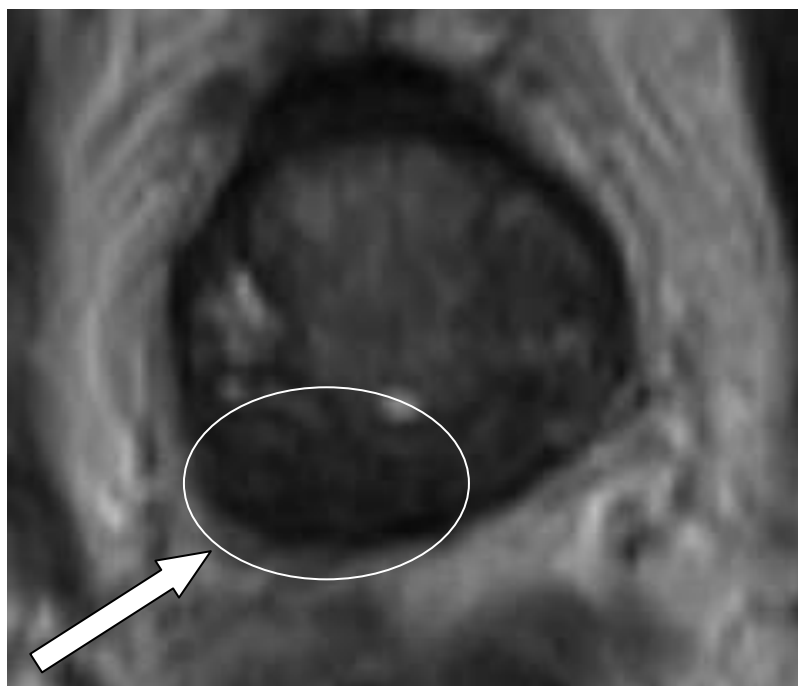


Рисунок 34 — T2-ВИ периферическая зона при РПЖ — PI-RADS4 — Гипоинтенсивное образование округлой формы с нечетким контуром ограниченное капсулой.

T2-ВИ TSE последовательности получали в поперечной плоскости и дополняли сагиттальной и/или коронарной проекциями. В дополнение к T2-ВИ, получали поперечные T1-ВИ для визуализации интрапростатических кровоизлияний из воспаления или предыдущих биопсий и, используя расширенное поле обзора (FOV), для обнаружения увеличенных подвздошных и регионарных лимфатических узлов подозрительных на метастатическое поражение.

T2-ВИ с высоким разрешением, TSE последовательности являются основой МРТ в визуализации ПЖ. T2-ВИ отражали морфологическую информацию о простате. Диагностические задачи заключались в выявлении

различных, но морфологически сходных процессов, таких как поствоспалительные или постбиопсийные рубцы, атрофические изменения, простатит, ПИН, или рецидивы болезни после лечения. Вероятность обнаружения уменьшалась с уменьшением размера повреждений.



*Рисунок 35 — T2-ВИ периферическая зона при РПЖ — PI-RADS 5 —
Гипоинтенсивное образование округлой формы с неровным нечетким
контуром, распространение за пределы капсулы, деформация формы ПЖ.*

В возрасте 50 лет и старше у 74 мужчин центральная зона чаще страдала от узловых изменений — ГПЖ, которые затрудняли обнаружение РПЖ. На T2-ВИ узлы гиперплазии имели различный сигнал в зависимости от размера эпителиальных и стромальных компонентов. В то время как, эпителиальный компонент был гиперинтенсивного характера, у стромального компонента — гипоинтенсивный сигнал, также сочетались комбинации обоих изменений. Узлы гиперплазии характеризовались наличием гипоинтенсивного обода на T2-ВИ. Сильно выраженные гипоинтенсивные участки неспецифичны для центральной зоны в большей

степени соответствовали РПЖ. За счет инвазии агрессивные злокачественные опухоли центральной зоны ПЖ распространялись между перегородок это называют «симптомом стертого угла» [85, 172].

Чем агрессивнее рак с увеличением по шкале Глисона (≥ 7), тем он соответствовал более гипоинтенсивному сигналу на МРТ.

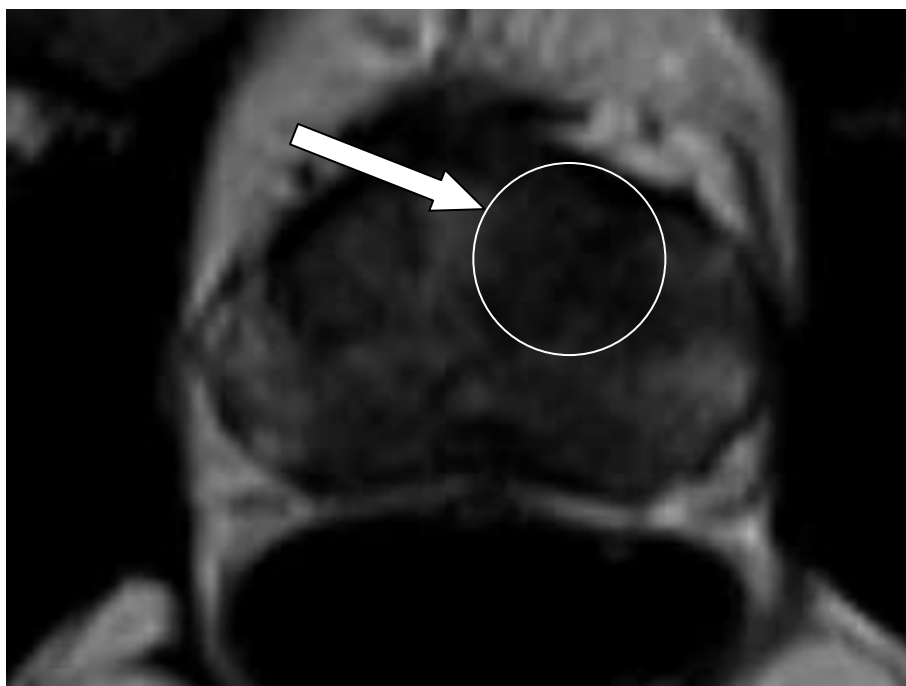
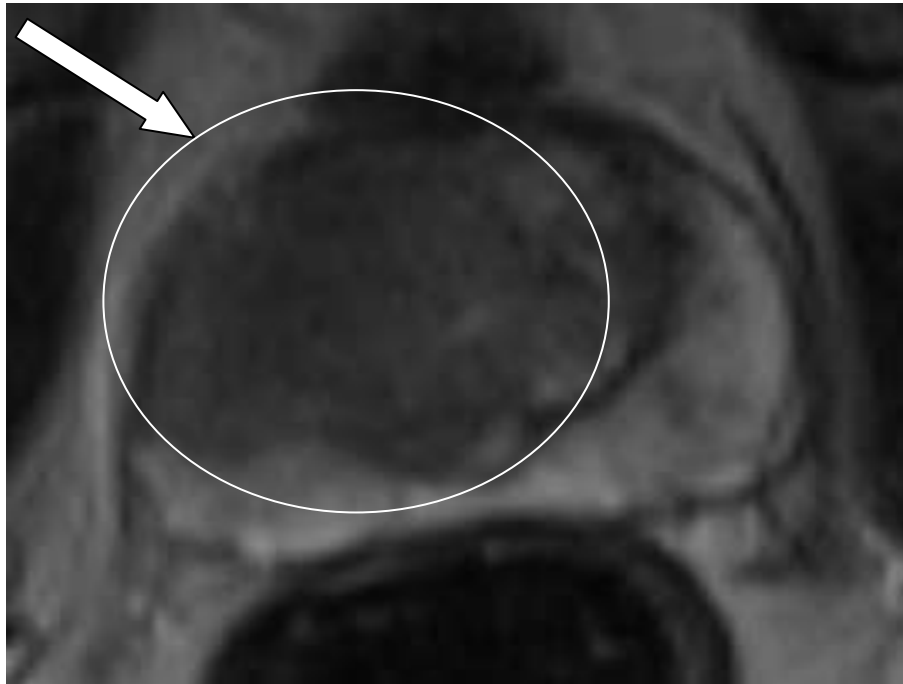


Рисунок 36 — T2-ВИ центральная зона при РПЖ — PI-RADS 4 — Гипоинтенсивное образование чаще овальной формы с неровными нечеткими контурами «симптом стертого угла».



*Рисунок 37 — T2-ВИ центральная зона при РПЖ — PI-RADS 5 —
Гипоинтенсивное гомогенное образование округлой или овальной формы с
вовлечением капсулы, деформация и компрессия окружающих ПЖ структур.*

На ДВИ визуализировалось и анализировалось движение (диффузию) молекул воды и выражали его с помощью — ИКД. Молекулярная диффузия в ткани ограничена клеточными структурами и мембранами. Повышение содержания внутриклеточной жидкости или увеличение плотности клеток, приводит к сокращению свободного молекулярного движения. Такие ограничения проявляются снижением значения ИКД. Высокая плотность клеток встречалась в опухолевой ткани и РПЖ характеризовался пониженными значениями ИКД. ДВИ повышал чувствительность и специфичность выявления РПЖ и позволял лучше дифференцировать от ГПЖ. В нашем исследовании мы применяли значения b , равного $1000 \text{ с} / \text{мм}^2$. РПЖ обычно проявляется пониженным значением ИКД и высокой интенсивностью сигнала на изображении при высоком значении b -фактора на ДВИ. Кроме того, значение ИКД имело отрицательную корреляцию с Глисона при раке периферической зоны простаты. Значительная разница наблюдалась с опухолями при Глисон 6 в сравнении с Глисон 7 или 8. Между

опухолями с индексом Глисона ≥ 7 не было никакого существенного различия. Возможно, снижение ИКД от периферической зоны ПЖ при раке, с увеличением по шкале Глисона и существенные различия между низко, умеренно и высокодифференцированными степенями РПЖ. Даже при том, что это не точное соответствие значений ИКД и баллов по Глисона, ДВИ являлось важным исследованием в обнаружении и определении степени агрессивности поражения.

ДВИ выполнялась при использовании эхопланарной последовательности в той же плоскости что и T2-ВИ. Диффузионные градиенты применялись в 3 ортогональных плоскостях. Время эхо должно быть как можно короче (обычно <90 мс). Последовательность очень чувствительна к артефактам, которые приводят к искажениям ДВИ изображений в связи с газами кишечника. Измерение ограниченной диффузии в опухолевой ткани с использованием высоких значений b улучшает МРТ при РПЖ.

Количественный анализ ИКД зависит от напряженности магнитного поля и выбранных значений b -фактора. Поэтому пределы ИКД применялись и интерпретировались с осторожностью. Тем не менее, высокое значение ИКД $>1000 \times 10^{-3}$ мм²/с, в большинстве случаев, соответствовали воспалительным изменениям или гиперплазии, а значительное снижение значения ИКД $<600 \times 10^{-3}$ мм²/с говорило о РПЖ.

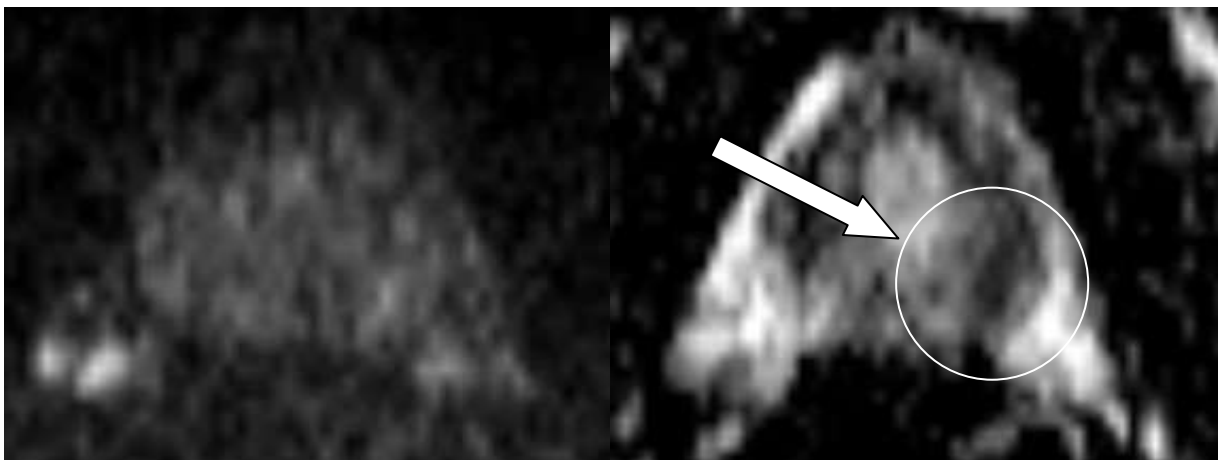


Рисунок 38 — ДВИ — PI-RADS 4 — Изоинтенсивный сигнал на ДВИ (b1000), локальный участок уменьшения ИКД.

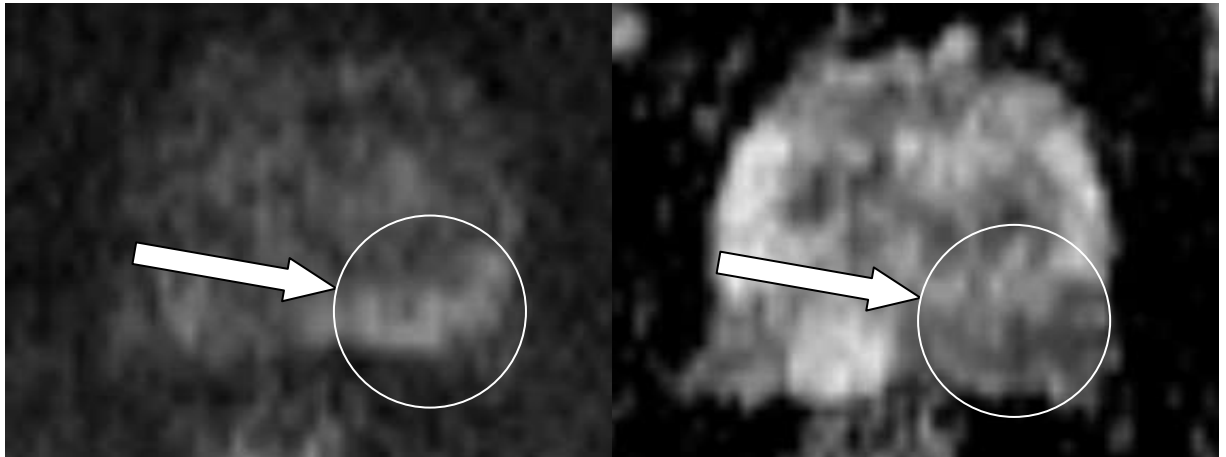


Рисунок 39 — ДВИ — PI-RADS 5 — Локальное повышение сигнала на ДВИ (b1000), локальное уменьшение сигнала ИКД.

МР-спектроскопия по водороду позволяла измерить концентрацию распределения метаболитов цитрата, креатина, холина в ПЖ. Информация о распределении метаболитов увеличивала специфичность МРТ диагностики заболеваний ПЖ, представляла оценку РПЖ и эффективность антигормональной терапии. Трехмерная спектроскопия по водороду выполнялась с использованием сочетания двух методов: спектроскопии с точечной локализацией (PRESS — point resolved spectroscopy) и томографии по химическим сдвигам. Спектроскопия по водороду технически сложнее, чем обычная МРТ и ее использование ограничено в рутинной практике. МР-спектроскопия не представляла дополнительной информации о локализации РПЖ и в связи с возможными ложноотрицательными результатами методику не использовали для исключения небольшого по размеру рака. Также МРС не несла информацию о стадии РПЖ. Мы расценивали МР-спектроскопию как дополнительную методику при томографии, которая увеличивала специфичность классификации подозрительных очаговых поражений, позволяла оценить злокачественность опухоли и помогала в оценке лечения. По сравнению с МРТ — МРС более сложный метод, более восприимчивый к

артефактам. Результаты МРС сложно стандартизировать, поэтому методика редко используется в рутинной практике.

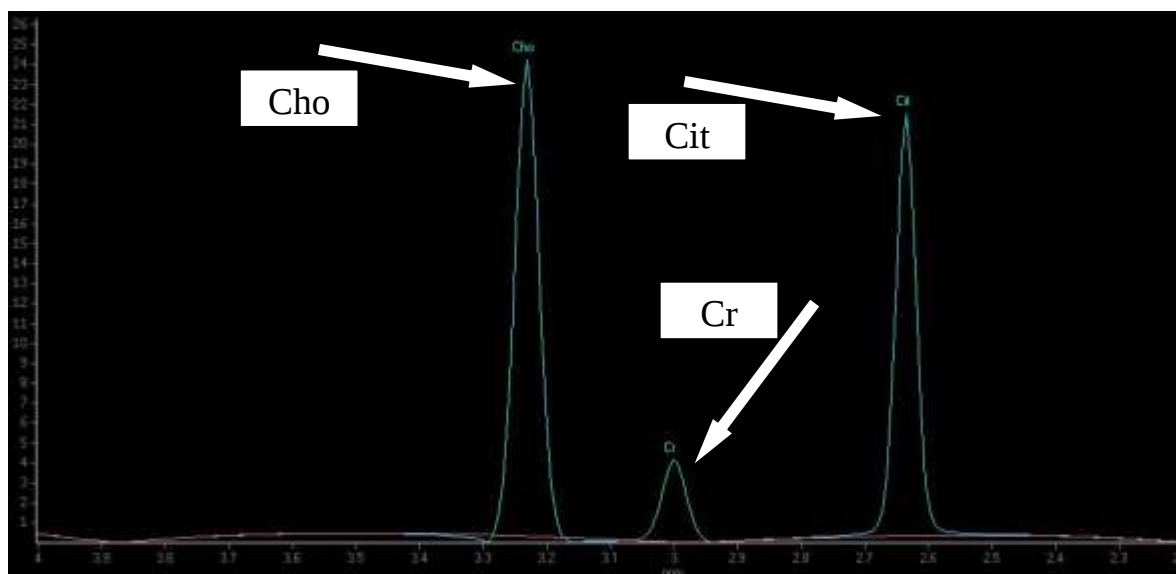


Рисунок 40 — МРС — PI-RADS4 — Пик холина выше пика цитрата.

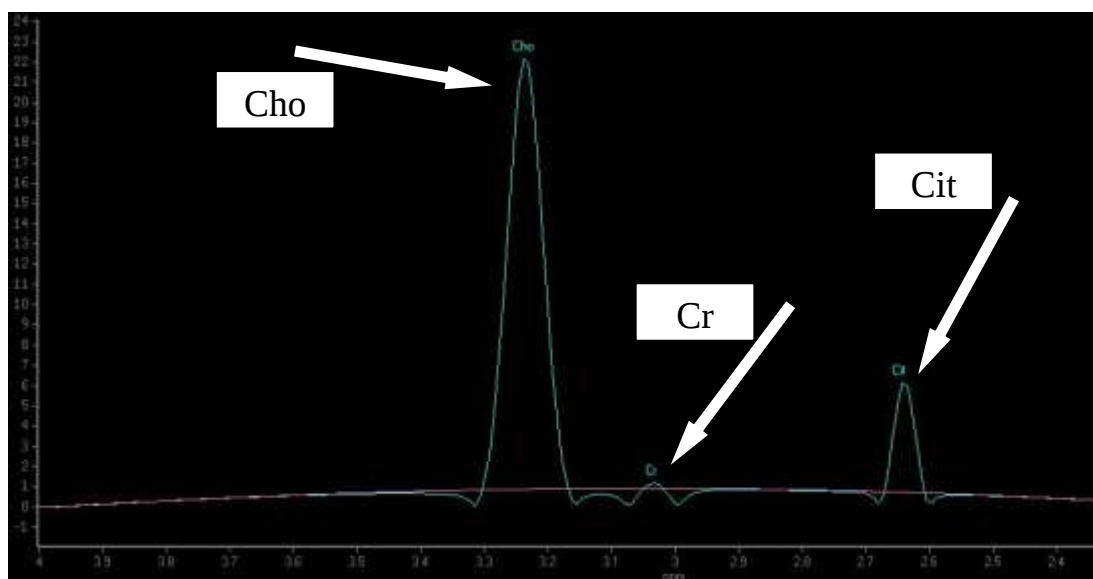


Рисунок 41 — МРС — PI-RADS 5 — Пик холина значительно выше по сравнению с пиком цитрата.

Таким образом, основными показаниями для проведения МРС ПЖ являлись: 1) определение степени злокачественности (агрессивности) выявленного РПЖ; 2) определение метаболического рецидива РПЖ.

Информативность МРС простаты была снижена при проведении исследования в ранний постбиопсийный период, так как происходило «загрязнение» спектра при геморрагическом пропитывании ткани ПЖ.

Специфических противопоказаний для проведения МРС нет. Более того, проведение МРС возможно после выполнения брахитерапии металлическими гранулами. Для МРС актуальны общие противопоказания к проведению обычной МРТ и МРТ с эндоректальной катушкой.

МРТ простаты с ДКУ неинвазивная диагностика, которая определяла васкуляризацию простаты и неоангиогенез РПЖ. При МРТ с ДКУ измерялся сигнал на T1-ВИ в зависимости от времени после болюсного введения контрастного вещества на основе гадолиния со скоростью 3-5 мл/с и последующего введения 20 мл раствора NaCl.

Кривые интенсивность сигнал-время, полученные при МРТ с ДКУ — основа классификации PI-RADS. Основным элементом — качественный анализ формы кривой после ее первоначального подъема. При первом типе кривой (1 балл), интенсивность сигнала постепенно нарастает. Кривая второго типа (2 балла) характеризуется стабилизацией интенсивности сигнала и небольшим поздним снижением сигнала. Третий тип (3 балла) кривой демонстрирует крутой спад кривой (wash-out) сразу после пика максимальной интенсивности (рис. 42).

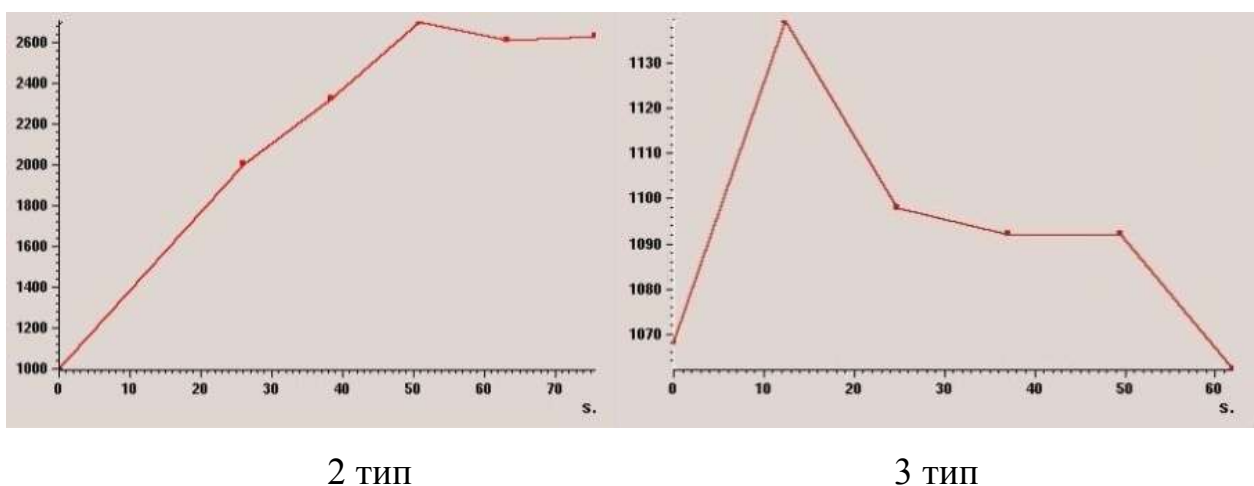
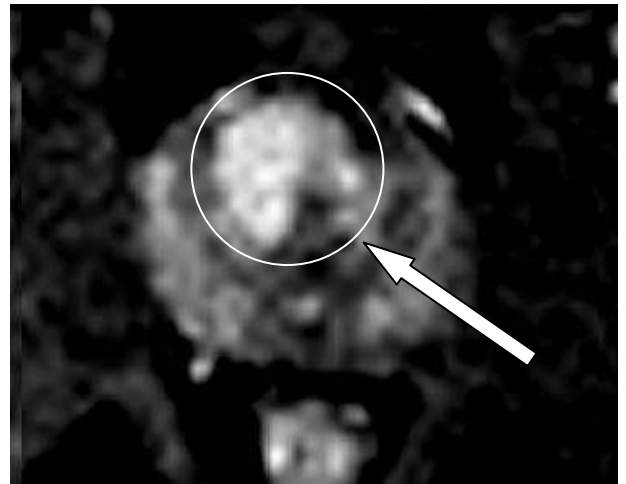


Рисунок 42 — Кривые интенсивности (сигнал-время), полученные при МРТ с ДКУ при РПЖ.

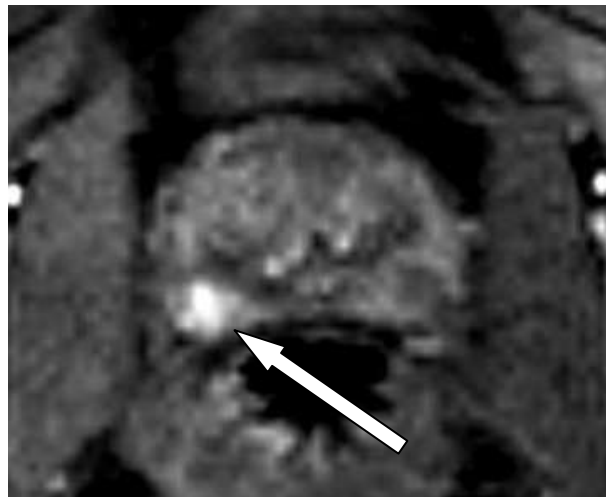
К кривым второго и третьего типа добавляется еще один балл, если поражение локальное (рис. 43 А). Еще один балл добавляется при асимметричном поражении (рис. 43 Б) или при нетипичной локализации (рис. 43 В) поражения (передняя часть центральной и периферической зон) с кривыми второго и третьего типа. Также бывает полезно оценить ДКУ качественно с помощью карты фармакокинетических параметров. Если на карте выявляются новые очаги поражения, они также могут быть классифицированы с помощью PI-RADS.



А) Не очаговое, асимметричное накопление (+1 балл)



Б) Атипичная локализация, асимметричное накопление (+2 балла)



В) Очаговое асимметричное накопление (+2 балла)

Рисунок 43 — МРТ с ДКУ — оценка характера накопления контрастного препарата при РПЖ.

В таблице 26 нами представлены МР-признаки РПЖ в зависимости от степени поражения, в соответствии с классификацией PI-RADS. После

проведенного нами комплексного МР-исследования и визуальной оценки чувствительности метода при нативных T2-ВИ составила — 86,8%, специфичность — 70,0%, точность — 82,7%. Чувствительность ДВИ составила — 90%, специфичность — 72,7%, точность — 86,4%. Чувствительность МРС составила — 93,2%, специфичность — 77,2%, точность — 88,8%. Чувствительность методики динамической простатовезикулографии и оценка раннего интенсивного накопления контрастного препарата составила — 98,3%, специфичность — 95,0%, точность — 97,5%.

Таблица 26. Магнитно-резонансная семиотика РПЖ в соответствии с классификацией PI-RADS

Методики мпМРТ	Степень поражения (баллы)				
	I	II	III	IV	V
T2-ВИ периферическая зона	Высокоинтенсивный МР — сигнал	Гипоинтенсивные участки поражения линзовидной и треугольной формы	Не соотв. 1,2,4,5	Гипоинтенсивное образование округлой формы с нечетким контуром ограниченное капсулой (рис. 34)	Гипоинтенсивное образование округлой формы с неровным нечетким контуром, распространение за пределы капсулы, деформация формы ПЖ (рис. 35)
T2-ВИ центральная зона	Гетерогенная структура стромы	Гипоинтенсивное образование округлой формы с четким гипоинтенсивным контуром (ободом)	Не соотв. 1,2,4,5	Гипоинтенсивное образование чаще овальной формы с неровными нечеткими контурами «симптом стертого угля» (рис. 36)	Гипоинтенсивное гомогенное образование округлой или овальной формы с вовлечением капсулы, деформация и компрессия окружающих структур (рис. 37)
ДВИ	Нормальный сигнал ДВИ (b1000), нет уменьшения ИКД	Диффузное повышение сигнала ДВИ (b1000), диффузно низкий ИКД, включая треугольные и	Одностороннее повышение сигнала ДВИ (b1000), с диффузно	Изоинтенсивный сигнал на ДВИ (b1000), локальный участок уменьшения ИКД	Локальное повышение сигнала на ДВИ (b1000), локальное уменьшение сигнала ИКД

		диффузные структуры	сниженны м ИКД, не локальное поражение	(рис. 38)	(рис. 39)
МРС	Пик холина значительно ниже пика цитрата	Пик холина возрастает, но все еще ниже пика цитрата	Равные уровни пиков холина и цитрата	Пик холина выше пика цитрата (рис. 40)	Пик холина значительно выше по сравнению с пиком цитрата (рис. 41)

3.6. Информативность методик МРТ

Результаты определения показателей и информативности различных методик мпМРТ отображены в таблице 27.

Таблица 27 — Информативность методик МРТ при визуальной оценке (n=81)

Показатели Методики	И+ (абс. ч)	И- (абс. ч)	Л+ (абс. ч)	Л- (абс. ч)	Чув-ть (%)	Спец-ть (%)	Точность (%)
Т2-ВИ	53	14	6	8	86,8	70,0	82,7
ДВИ	54	16	6	5	90,0	72,7	86,4
МРС	55	17	5	4	93,2	77,2	88,8
ДКУ	60	19	1	1	98,3	95,0	97,5

В нашем исследовании наиболее информативной методикой МРТ была ДКУ, при котором специфичность составила 95%, а чувствительность и точность — 98,3% и 97,5%. ДКУ один из важных методов диагностики РПЖ, уточняющий локализацию и распространенность неопластического процесса. Сравнимы по информативности МРС и ДВИ методы: чувствительность при их применении — 93,2% и 90% соответственно, а точность — 88,8% и 86,4%, при достаточно высокой специфичности — 77,2% и 72,7%.

Проведенный в работе статистический анализ прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) и визуальный анализ изображений показали сходные данные диагностической ценности методик МРТ: по результатам ПЦПР чувствительность ДВИ (ИКД) составила — 93,44% при специфичности 85%; а чувствительность МРС составила 86,89% при 90% специфичности.

Методики функциональной визуализации могут быть применены на всех этапах развития РПЖ, однако особенно они полезны для того, чтобы охарактеризовать опухоль и оценить ответ на лечение. МРТ может использоваться для планирования лучевой терапии, чтобы улучшить конформность назначения дозы в соответствии с биологическими особенностями тканей и отслеживать действие облучения на опухоли и здоровые ткани.

МРТ улучшила выявляемость опухолей ПЖ. Например, определение точной локализации опухоли в ПЖ удалось достичь только при комбинировании ^1H -МРС и морфологических данных с ДКУ (клинический пример №1).

3.7. Клинические исследования пациентов

Клинический пример №1

Пациент П. 56 лет. ПСАобщ = 8,88 нг/мл, ПСАсвоб. = 1,98 нг/мл, свобПСА/общПСА = 22,3%. Диагноз: Рак предстательной железы, T2aN0M0, Глисон 8 (3+5) баллов. Г.О. №7420/45945-69/25. Состояние после гормонотерапии. Выполнено мпМРТ, оценка в соответствии с классификацией PI-RADS.

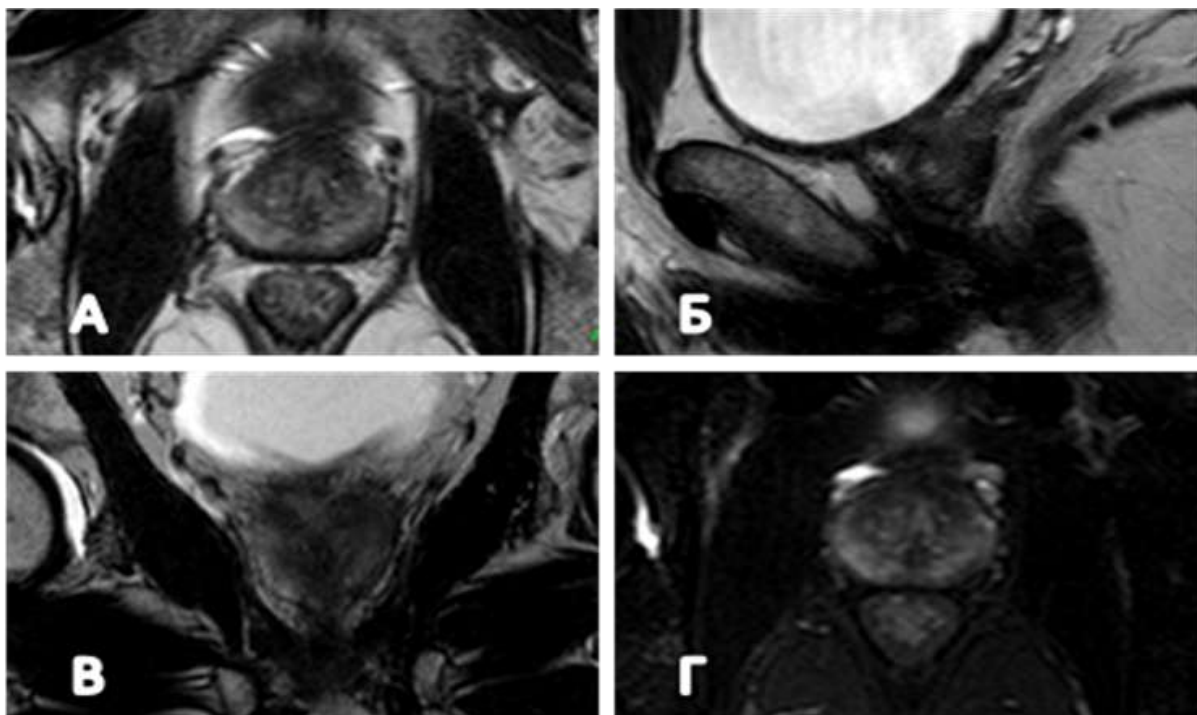


Рисунок 44 — T2-ВИ ПЖ в аксиальной (А), сагиттальной (Б), фронтальной (В), аксиальной с подавлением сигнала от жировой ткани (Г) проекциях. МР-сигнал от периферической зоны железы промежуточной интенсивности. PI-RADS — 3 балла.

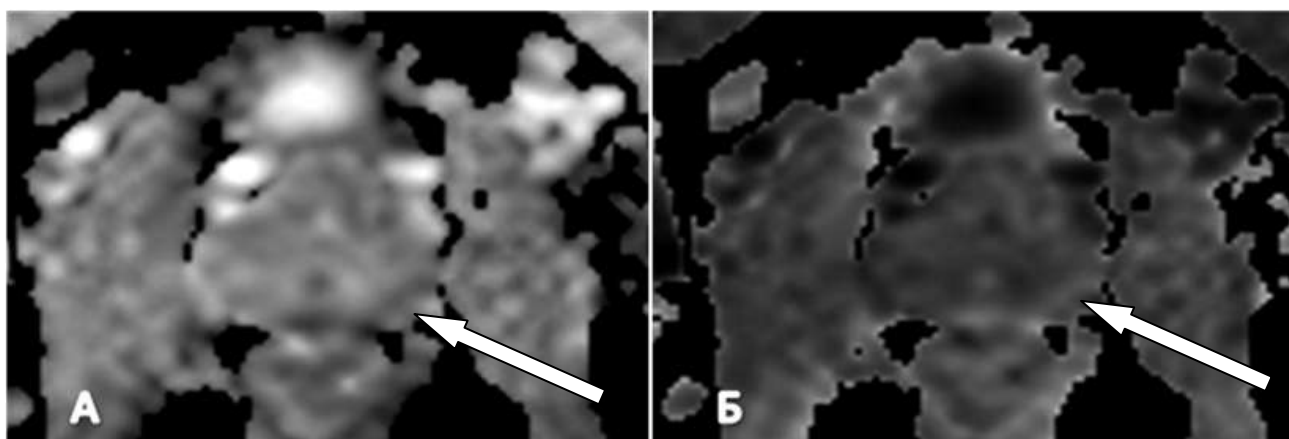


Рисунок 45 — ИКД-карта (А) и диффузионно-взвешенные изображения ПЖ в аксиальной плоскости, со значением $b1000$ (Б). PI-RADS — 4балла.

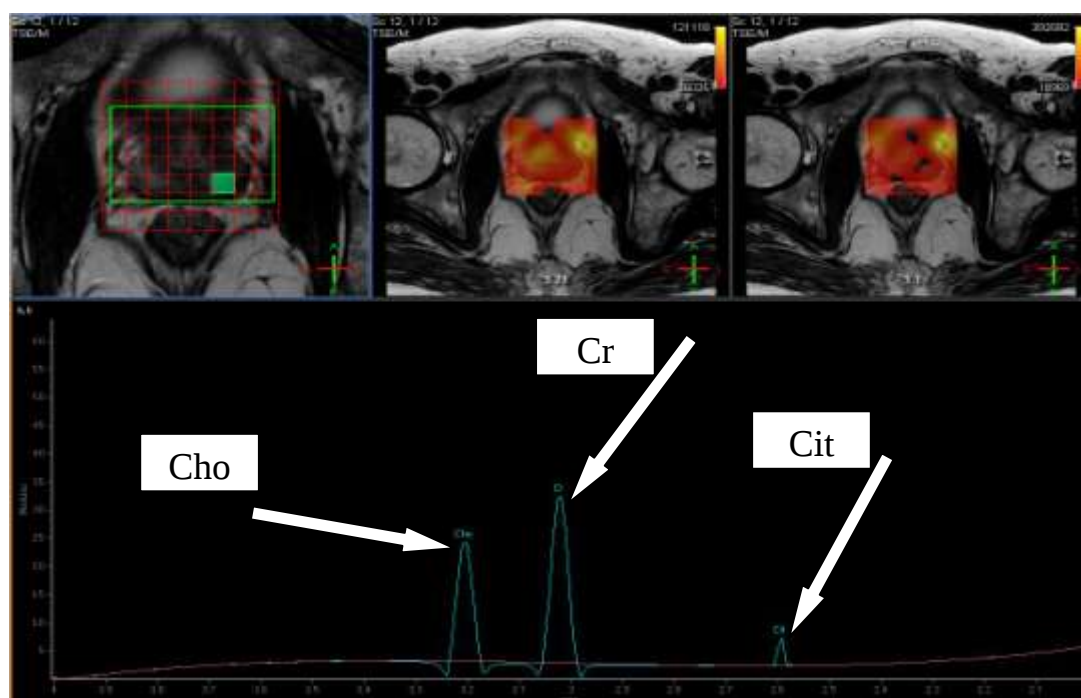


Рисунок 46 — ^1H -мультивоксельная спектроскопия.

Наложение воксельной сетки на ПЖ (T2-ВИ в аксиальной проекции), с построением спектрограммы индивидуально выбранного вокселя — отмечается повышение пиков холина+креатин (Cho+Cr) к цитрату (Cit) — (Cho+Cr)/Cit. PI-RADS — 5 баллов.

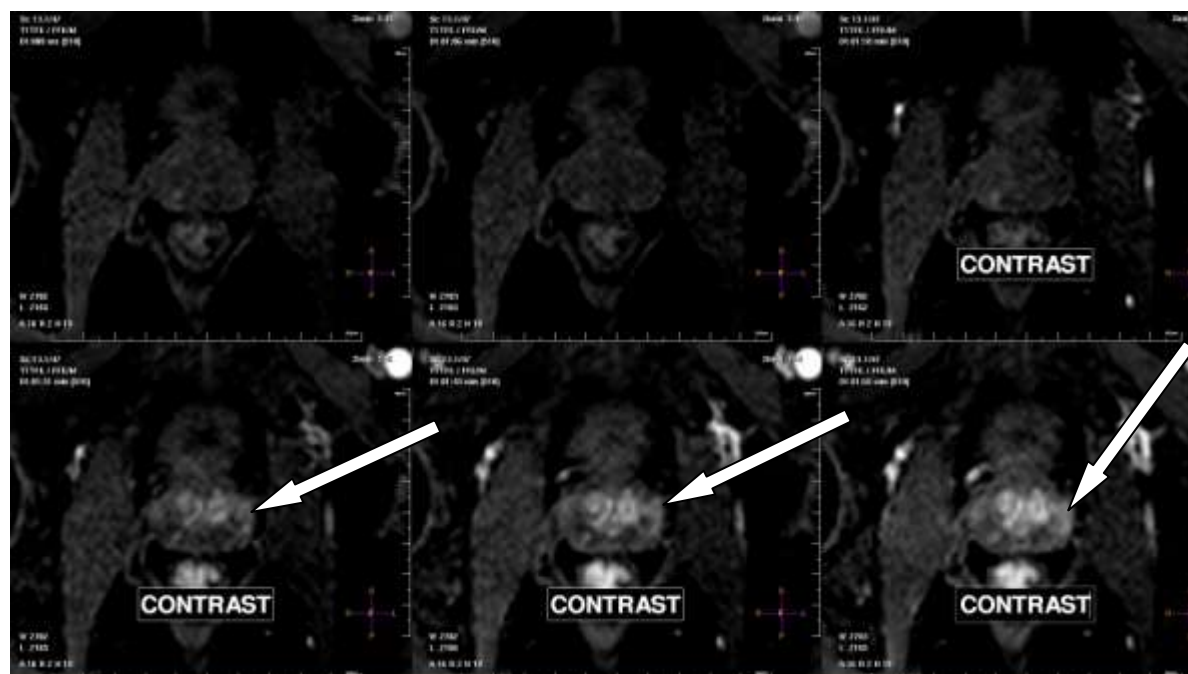


Рисунок 47 — Динамическое контрастное усиление. Последовательность e-THRIVE в аксиальной проекции. Визуализируется раннее интенсивное очаговое накопление контрастного препарата в левой доле ПЖ на 3-5 часах условного циферблата.

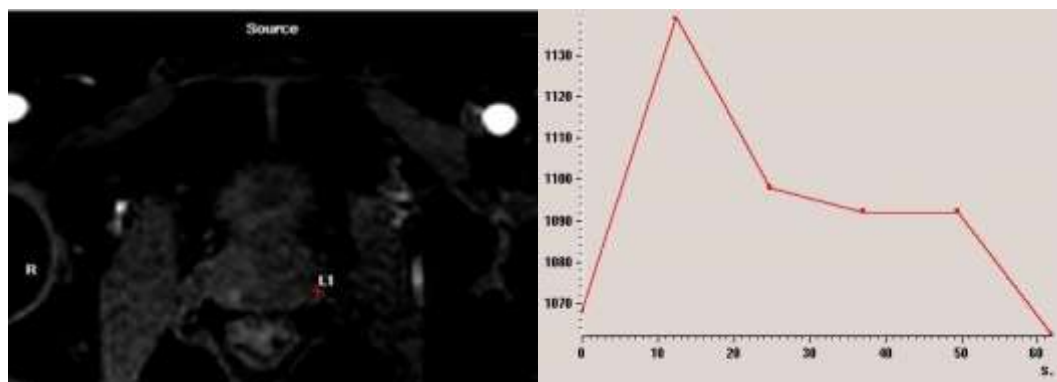


Рисунок 48 — Кривая накопления контрастного препарата в раннюю фазу контрастирования — 3-й тип кривой.

На рисунке 48 показан 3-й тип кривой соответствующий 3 баллам по классификации PI-RADS + 2 балла добавляется соответственно рисунку 49 (асимметричное очаговое накопление) общая сумма PI-RADS при ДКУ у данного пациента=5 баллам.

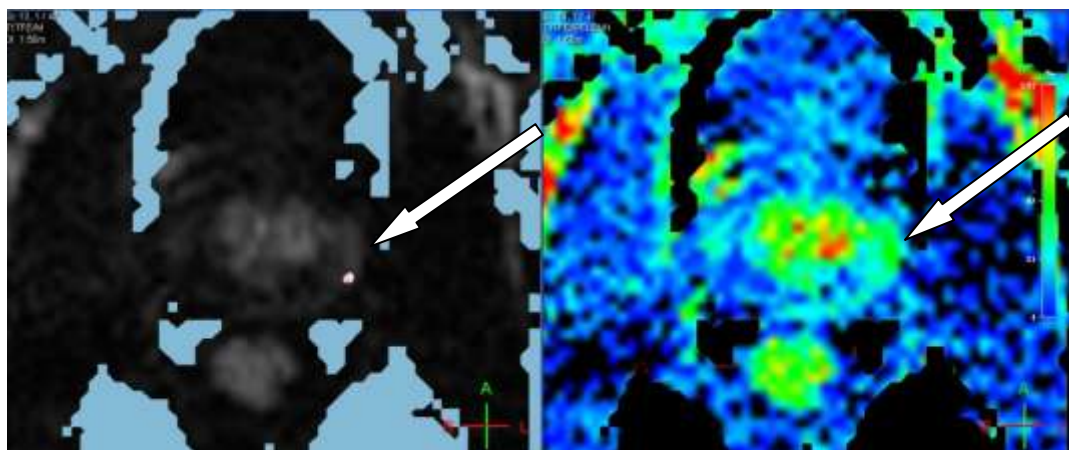


Рисунок 49 — Асимметричное очаговое накопление в левой доле ПЖ на 3-5 часах условного циферблата.

Важно сочетать ДВИ и 1H-MPC при локализации поражений в периферической зоне ПЖ. При РПЖ диагностика опухоли особенно затруднена в центральной зоне, поскольку ГПЖ обладает многими МРТ

свойствами рака (узелковая структура, масс-эффект, гипervasкуляризация). Результаты нашего исследования подтверждают, что МРТ способна помочь в выявлении рака и указании оптимального места при проведения биопсии ПЖ у мужчин с постоянно повышенным сывороточным уровнем ПСА. В частности, при сочетании ДКУ с ДВИ у 35 (57%) из 61 больного удалось диагностировать рак с помощью данного подхода, при этом у 17 (27,87%) заболевание носило агрессивный характер (клинический пример №2).

Клинический пример №2:

Пациент К. 76 лет. ПСА_{общ} = 9,11 нг/мл, ПСА_{своб.} = 8,199 нг/мл, свобПСА/общПСА = 9%. Диагноз: Рак предстательной железы, T3aN0M0, Глисон 8 (4+4) баллов. Выполнена мпМРТ, оценка в соответствии с классификацией PI-RADS.

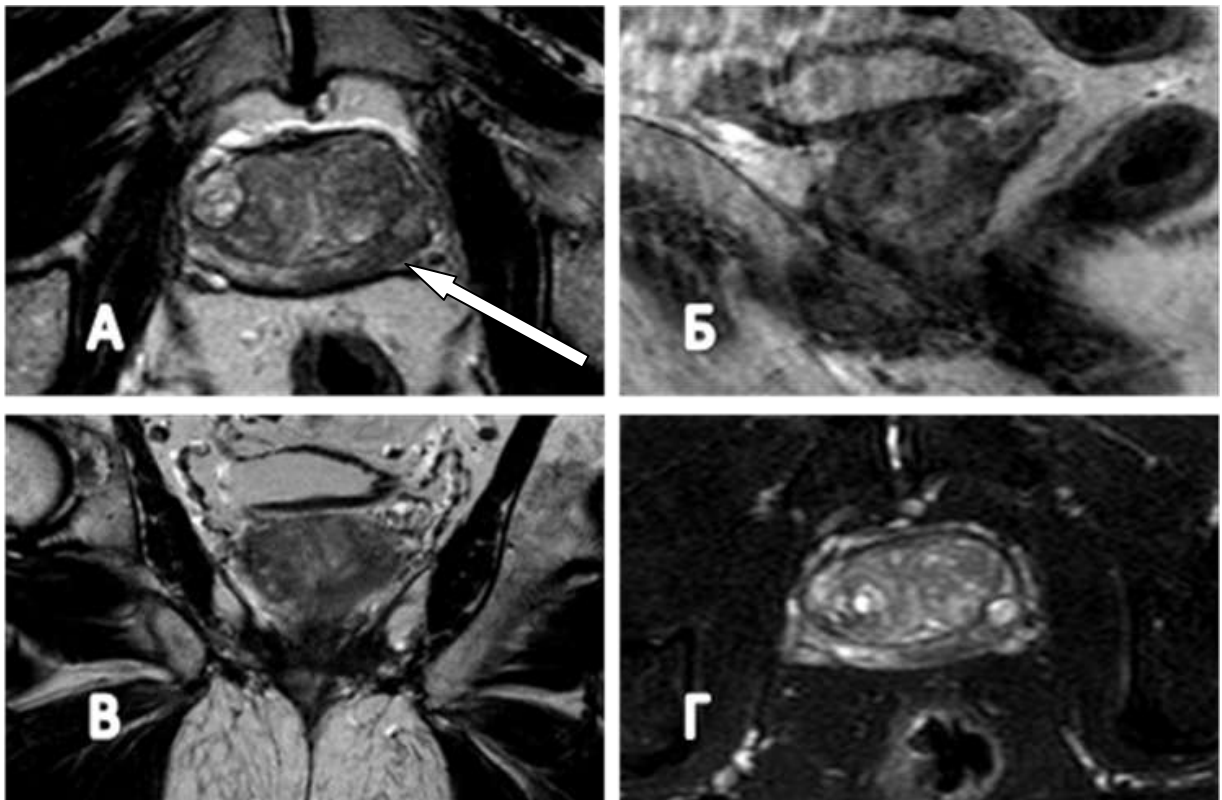


Рисунок 50 — T2-ВИ ПЖ в аксиальной (А), сагиттальной (Б), фронтальной (В), аксиальной с подавлением сигнала от жировой ткани (Г) проекциях. МР-сигнал от периферической зоны ПЖ неоднородной интенсивности, в левой

доле железы на 4-6 часах визуализируется гипоинтенсивный очаг, возможно с нарушением целостности капсулы. PI-RADS — 5 баллов.

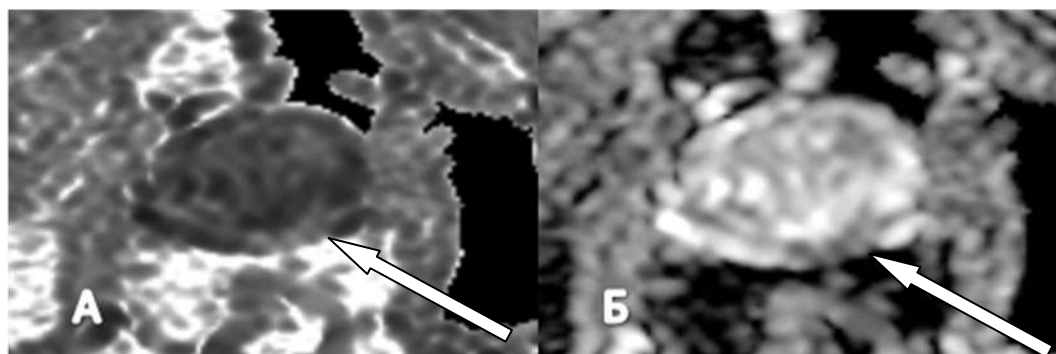


Рисунок 51 — Диффузионно-взвешенные изображения ПЖ в аксиальной плоскости, с значением $b1000$ (А) — гиперинтенсивный очаг на 4-6 часах УЦ в левой доле железы; ИКД-карта (Б) — гипоинтенсивный очаг на 4-6 часах УЦ в левой доле железы. PI-RADS — 5 баллов.

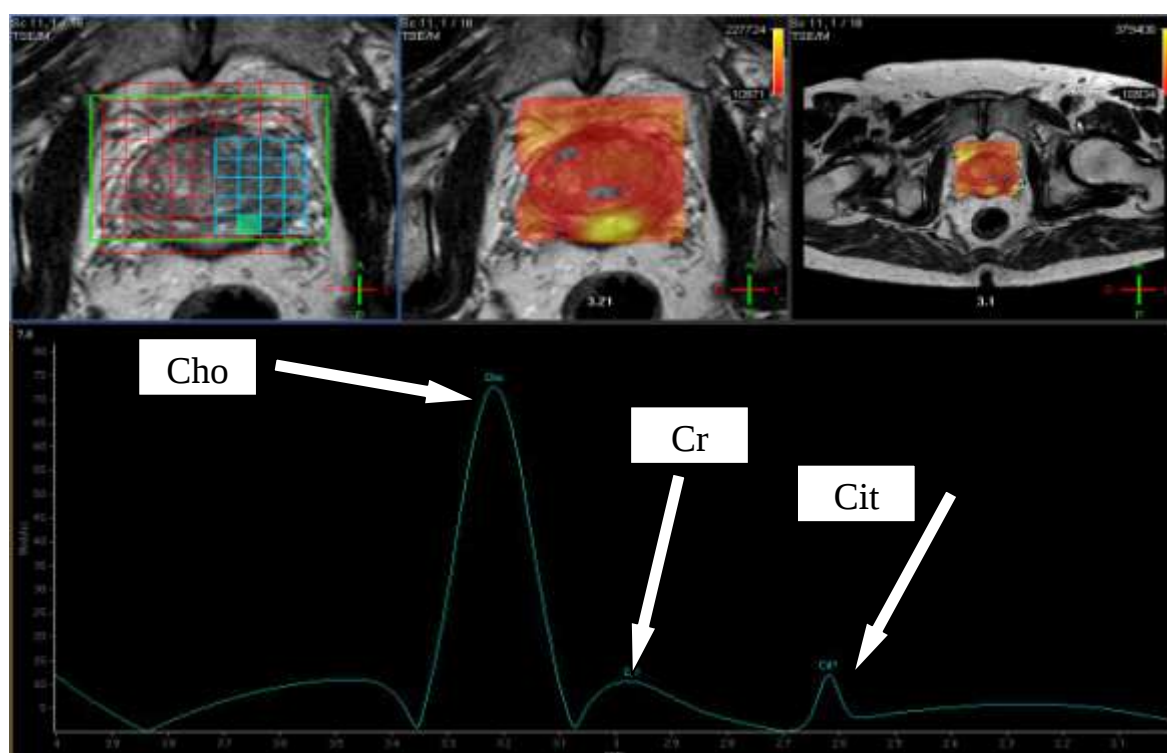


Рисунок 52 — ^1H -мультивоксельная спектроскопия. Наложение воксельной сетки на ПЖ (T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции), с построением спектрограммы индивидуально выбранного вокселя —

отмечается резкое повышение пиков холина+креатин (Cho+Cr) к цитрату (Cit) — $(\text{Cho}+\text{Cr})/\text{Cit}$. PI-RADS — 5 баллов.

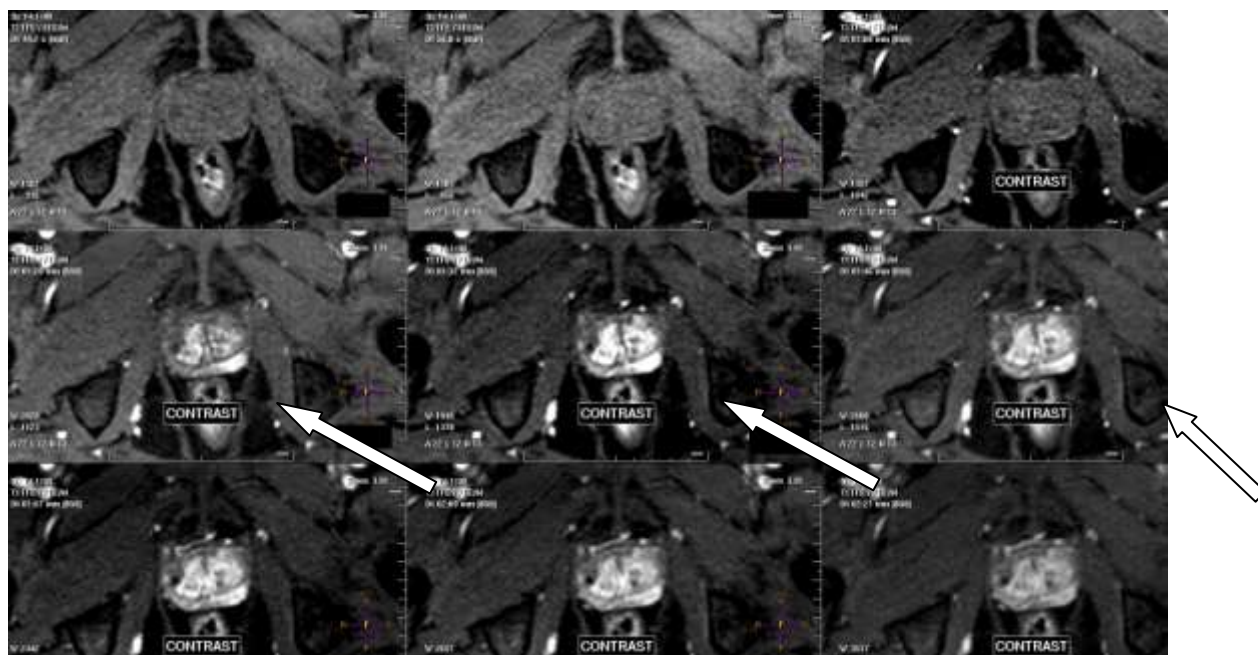


Рисунок 53 — Динамическое контрастное усиление. Последовательность e-THRIVE в аксиальной проекции. Визуализируется раннее интенсивное очаговое накопление контрастного препарата в левой доле ПЖ на 4-6 часах условного циферблата.

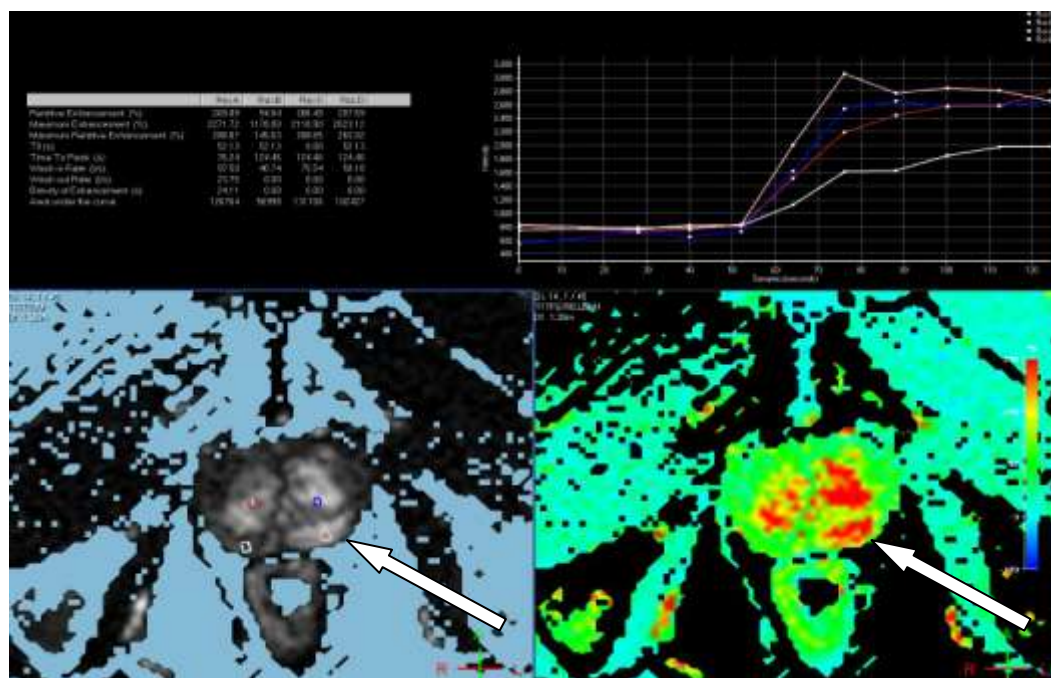


Рисунок 54. — Кривая накопления контрастного препарата в раннюю фазу контрастирования — 2 тип кривой. Асимметричное очаговое накопление в левой доле ПЖ на 4-5 часах условного циферблата.

На рисунке 54 (вверху справа) показан 2-й тип кривой соответствующий 2 баллам по классификации PI-RADS + 2 балла добавляется соответственно к тому же рисунку 54 (внизу справа) — асимметричное очаговое накопление — общая сумма PI-RADS при ДКУ у данного пациента=4 баллам.

Для пациентов РПЖ с небольшим размером опухоли, оценкой по шкале Глисона ≤ 6 , ПСА < 10 нг/мл; стадия заболевания T1–T2a, подходящих для радикального удаления опухоли в случае прогрессирования заболевания, также выбиралась тактика активного наблюдения. Если опухоль не прогрессирует, то можно избежать гиперлечения этих пациентов. Мониторинг таких пациентов включал проверку сывороточного уровня ПСА, ПРИ, по необходимости повторная биопсия. Половина пациентов из группы низкого риска на самом деле имеют опухоль большего объема и большей агрессивности, но эти данные чаще пропущены из-за недостаточного количества биопсийного материала ткани ПЖ. Для повышения эффективности биопсии под контролем ТРУЗИ, применяют мпМРТ (главным образом, ^1H -МРС, ДКУ-МРТ и ДВИ-МРТ) для оценки возможности активного наблюдения за пациентом. Биологическая основа применения методики лежит в соответствии между градацией опухоли и ^1H -МРС (особенно, отношением холина+креатина к цитрату) и ДВИ (значение ИКД). У пациентов с ранней стадией РПЖ использование мпМРТ исследований позволяет выявить негативные факторы, показывающие, что пациент не подходит для активного наблюдения. Негативные факторы включают в себя: большой объем предполагаемой опухоли ($\leq 2 \text{ см}^3$), либо данные мпМРТ, например, наличие высокодифференцированной опухоли (аномальная спектроскопия или очень низкое значение ИКД на ДВИ), которая впоследствии проявляет себя, как более агрессивное образование. У пациентов из группы низкого риска при активном наблюдении опухоль

прогрессировала чаще у тех, кто обладал более низкими значениями ИКД, последующие биопсии выявили повышение оценки по шкале Глисона, либо пациенты получили радикальное лечение (клинический пример №3).

Клинический пример №3

Пациент Г. 61 год. ПСАобщ = 5,14 нг/мл, ПСАсвоб. = 3,95 нг/мл, свобПСА/общПСА = 7,7%. Диагноз: Рак предстательной железы. T2aN0M0, Глисон 7 (3+4), Г.О. №8670/50185-96 (12). Выполнена МРТ, оценка в соответствии с классификацией PI-RADS.

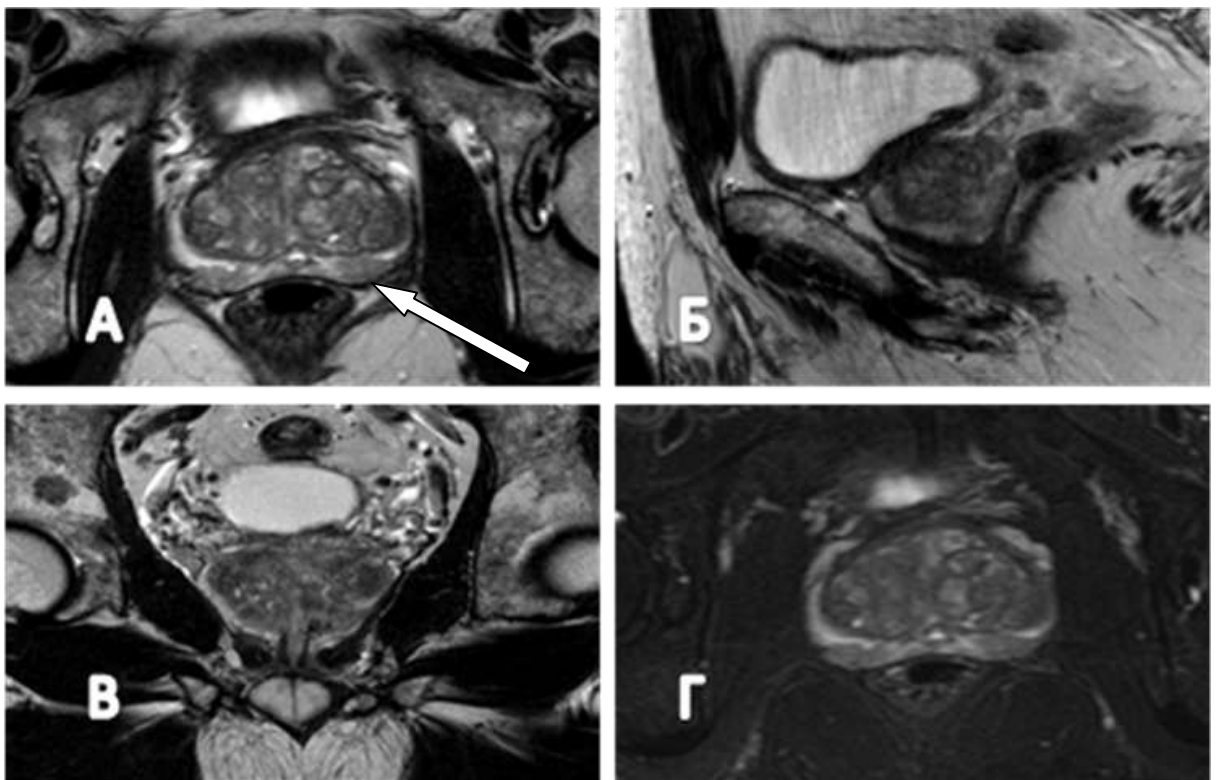


Рисунок 55 — T2-ВИ ПЖ в аксиальной (А), сагиттальной (Б), фронтальной (В), аксиальной с подавлением сигнала от жировой ткани (Г) проекциях. МР-сигнал от периферической зоны ПЖ неоднородной интенсивности, обращает на себя внимание гипоинтенсивный очаг в левой доле железы на 5 часах условного циферблата. PI-RADS — 5 баллов.

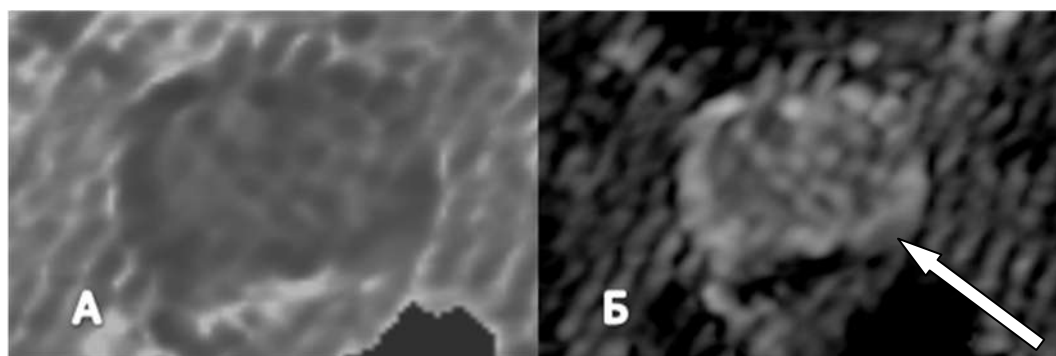


Рисунок 56 — Диффузионно-взвешенные изображения ПЖ в аксиальной плоскости, со значением $b1000$ (А) и ИКД-карта (Б). PI-RADS — 4 балла.

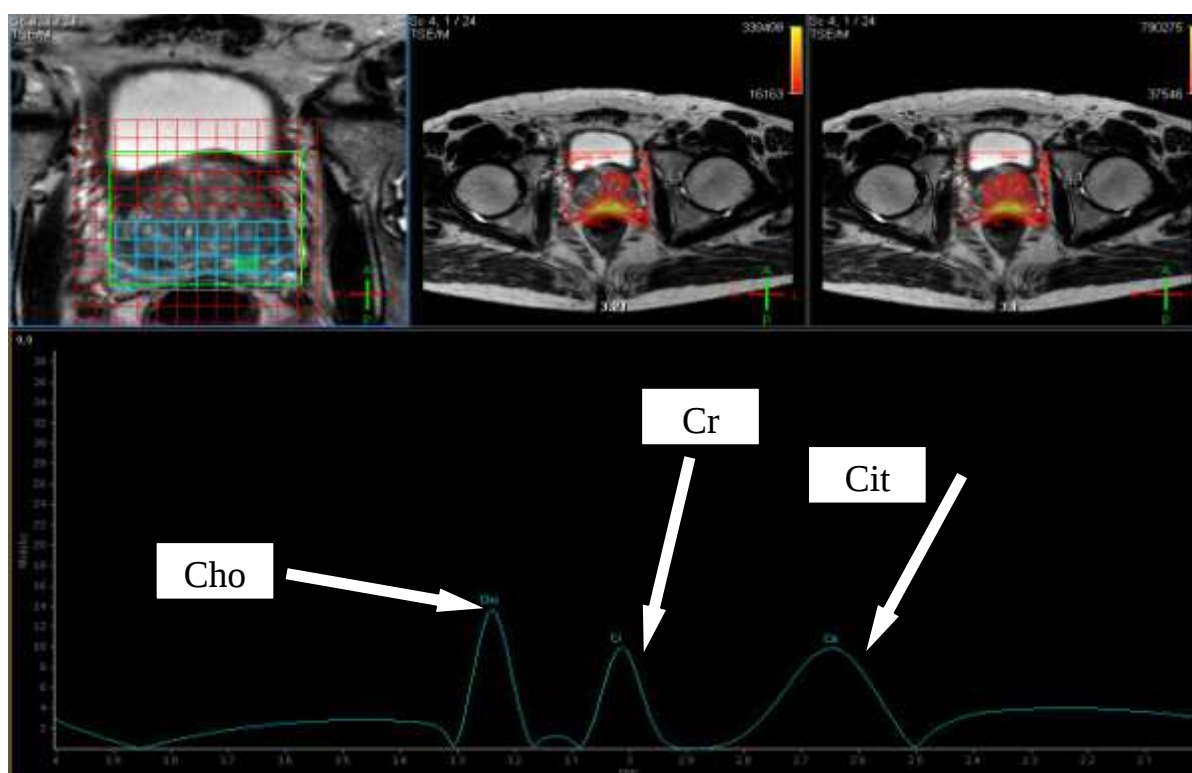


Рисунок 57 — ^1H -мультивоксельная спектроскопия. Наложение воксельной сетки на ПЖ (T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции), с построением спектрограммы индивидуально выбранного вокселя — приблизительно равная высота пиков холина+креатин (Cho+Cr) к цитрату (Cit) — $(\text{Cho}+\text{Cr})/\text{Cit}$. PI-RADS — 3 балла.

На рисунке 59 (вверху справа) показан 2-й тип кривой соответствующий 2 баллам по классификации PI-RADS + 2 балла добавляется соответственно рисунку 59 (внизу справа) (асимметричное

очаговое накопление) общая сумма PI-RADS при ДКУ у данного пациента=4 баллам.

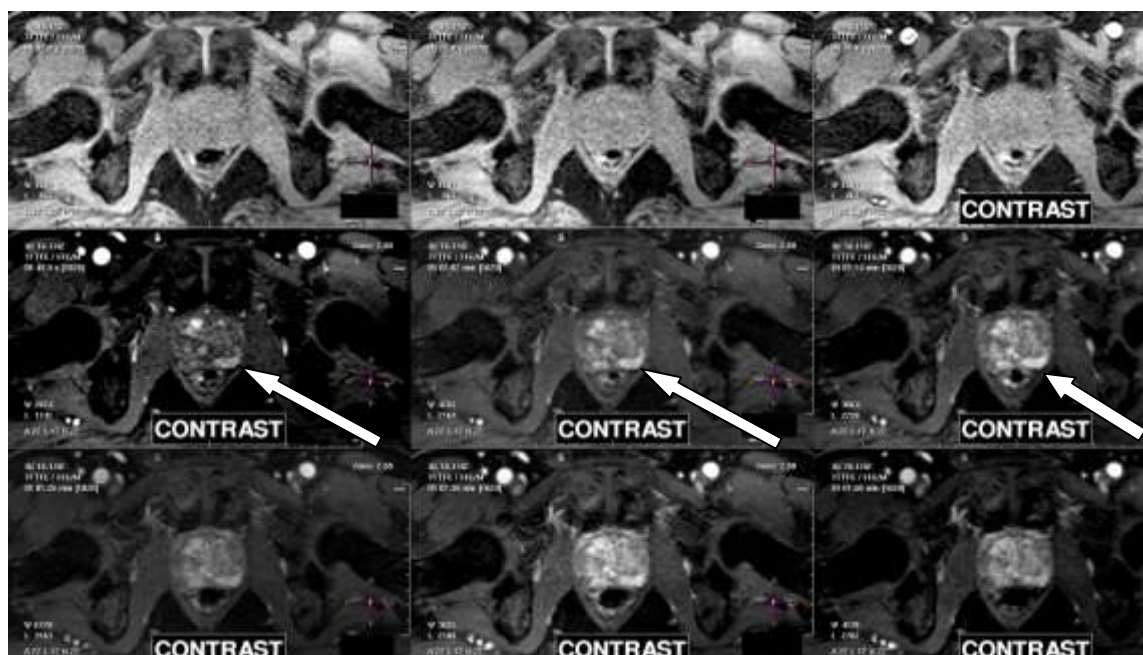


Рисунок 58 — Динамическое контрастное усиление. Последовательность e-THRIVE в аксиальной проекции. Визуализируется раннее интенсивное очаговое накопление контрастного препарата в левой доле ПЖ на 4-6 часах условного циферблата.

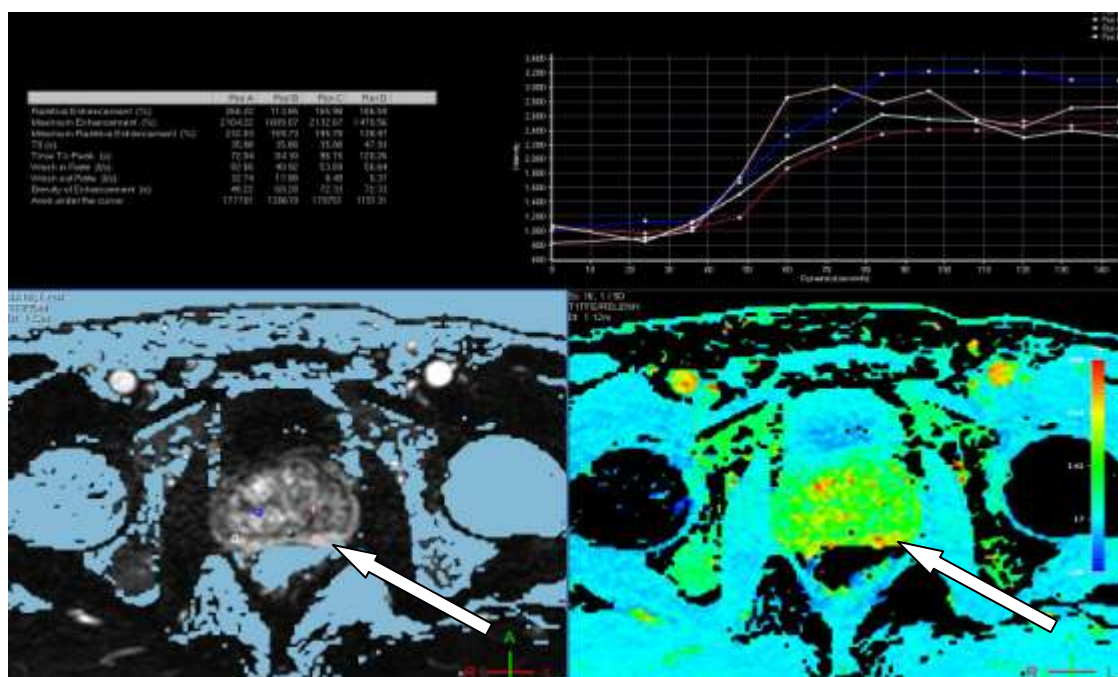


Рисунок 59 — Кривая накопления контрастного препарата в раннюю фазу контрастирования — 2 тип кривой. Асимметричное очаговое накопление в левой доле железы на 4-6 часах условного циферблата.

Существует несколько клинических ситуаций, при которых мпМРТ используется для оценки остаточного заболевания при подозрении на рецидив опухоли. Чтобы проиллюстрировать проводимую работу мы воспользовались мпМРТ подходом для оценки органов малого таза при подозрении на рецидив РПЖ, на что указывали повышенные значения ПСА в сыворотке. Существуют примеры, когда ДВИ менее результативна, а ДКУ более информативна. Особенно при наличии металлических клипс в послеоперационном ложе или после брахитерапии предстательной железы низкодозными зёрнами (эффекты восприимчивости к этим объектам снижают качество ДВИ снимков). В результате, оптимальным методом оценки органов таза на предмет возможного рецидива РПЖ представляется ДКУ. В некоторых случаях противоречивые результаты обнаруживаются, когда ДКУ предполагает неактивное заболевание, а ДВИ активную опухоль. Это может быть связано или с присущими опухоли биологическими особенностями (высокая насыщенность клетками, но низкая перфузия), или с антиангиогенным действием сопутствующей антиандрогенной терапии (клинический пример №4).

Клинический пример №4

Пациент Г. 66 лет. ПСАобщ = 4,87 нг/мл, ПСАсвоб. = 2,53 нг/мл, свобПСА/общПСА = 5,2%. Диагноз: Рак предстательной железы, T2aN0M0, Глисон 6 (3+3) баллов, Г.О. №8292-309. Глисон 6 (3+3) баллов. Состояние на фоне гормонотерапии. Выполнено МРТ, оценка в соответствии с классификацией PI-RADS.

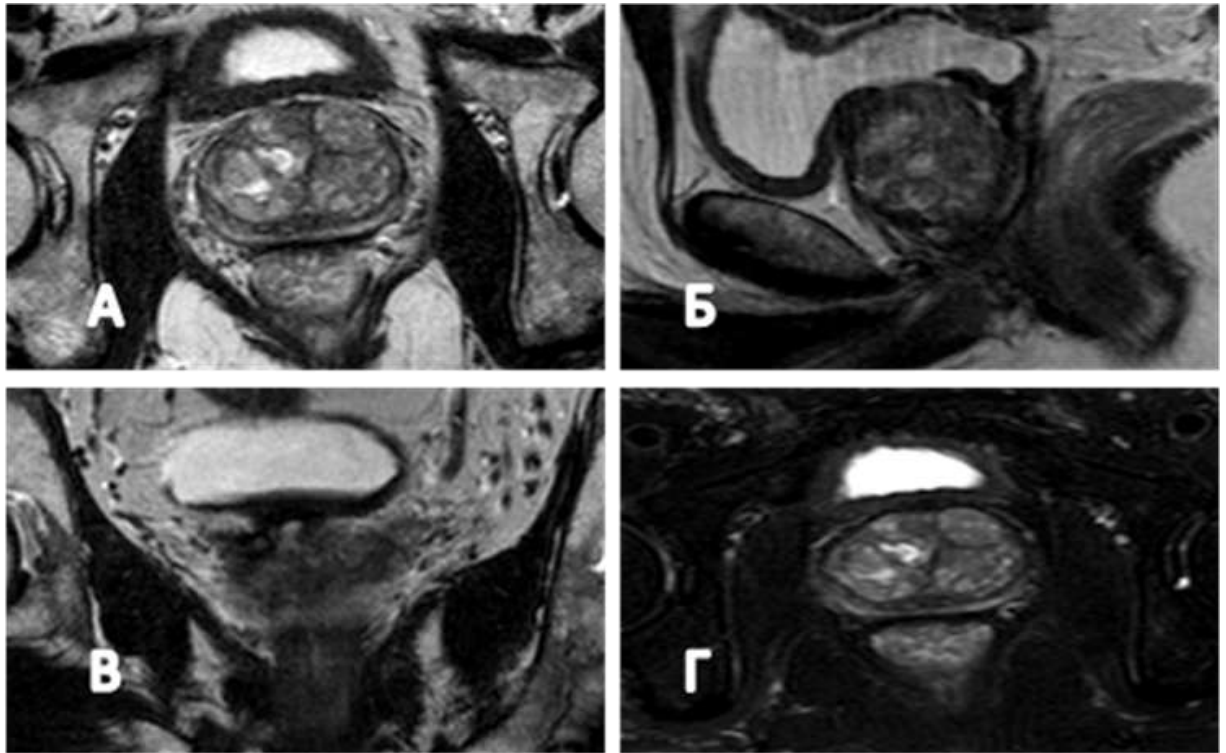


Рисунок 60 — T2-ВИ ПЖ в аксиальной (А), сагиттальной (Б), фронтальной (В), аксиальной с подавлением сигнала от жировой ткани (Г) проекциях. МР-сигнал от периферической зоны железы неоднородной интенсивности. PI-RADS — 3 балла.

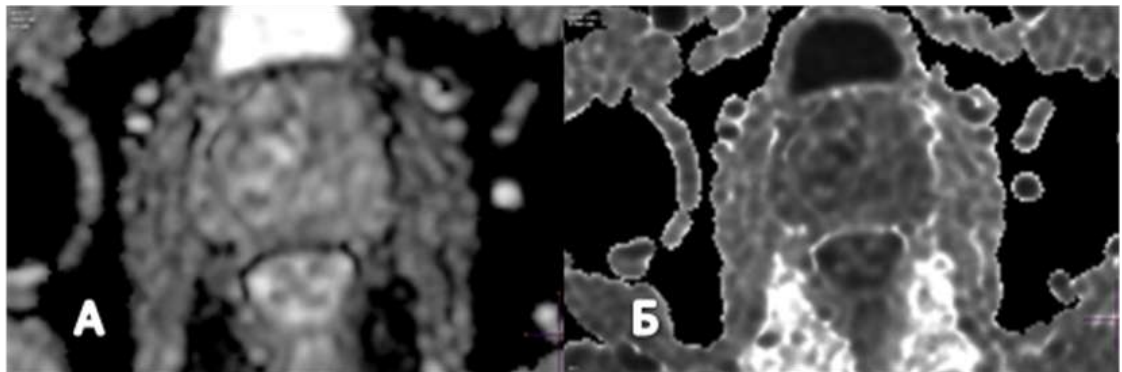


Рисунок 61 — Диффузионно-взвешенные изображения ПЖ в аксиальной плоскости, со значением $b1000$ (А) и ИКД-карта (Б). PI-RADS — 3 балла.

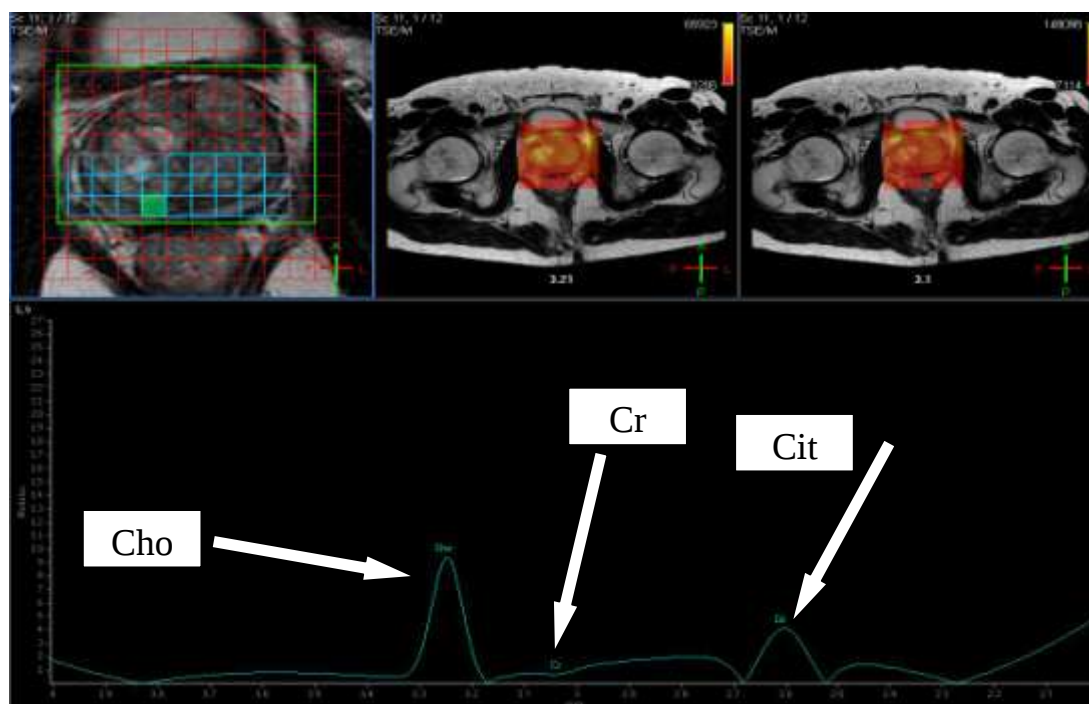


Рисунок 62 — ^1H -мультивоксельная спектроскопия. Наложение воксельной сетки на ПЖ (T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции), с построением спектрограммы индивидуально выбранного вокселя — отмечается повышение пиков холина+креатин (Cho+Cr) к цитрату (Cit) — (Cho+Cr)/Cit. PI-RADS — 4 балла.

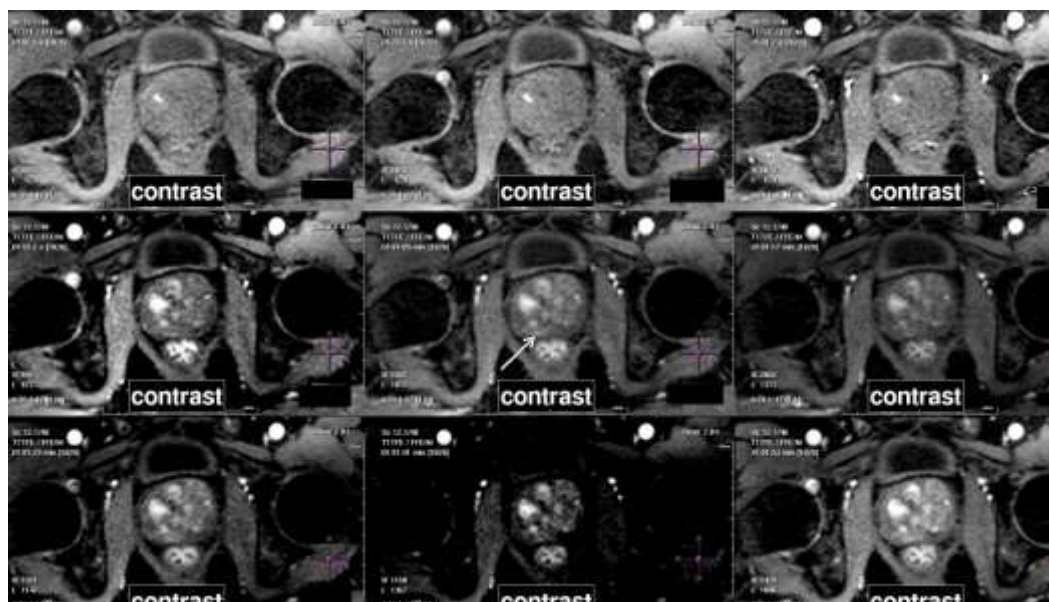


Рисунок 63 — Динамическое контрастное усиление. Последовательность e-THRIVE в аксиальной проекции. Визуализируется раннее интенсивное очаговое накопление контрастного препарата в правой доле ПЖ на 6-7 часах условного циферблата.

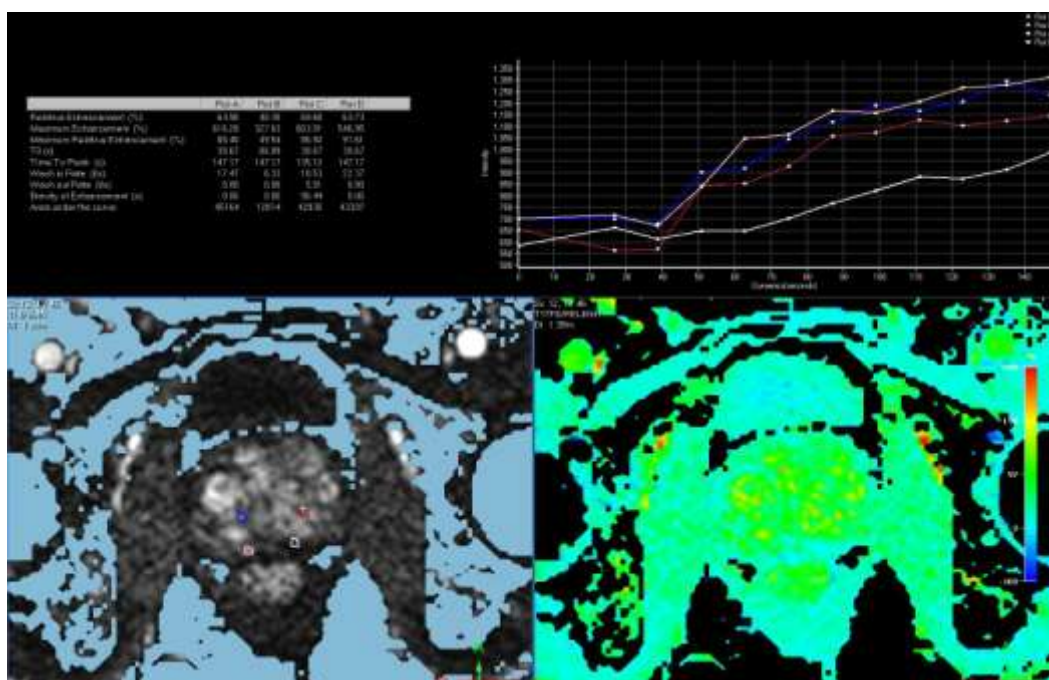


Рисунок 64 — Кривая накопления контрастного препарата в раннюю фазу контрастирования — 1 тип кривой. Асимметричное очаговое накопление в правой доле железы на 6-7 часах условного циферблата.

На рисунке 64 показан 1-й тип кривой соответствующий 1 баллу по классификации PI-RADS + 1 балл добавляется соответственно накоплению (асимметричное накопление, не локальное) общая сумма PI-RADS при ДКУ у данного пациента=2 баллам.

Клинический пример №5

Пациент О. 60 лет, ПСАобщ = 8,0 нг/мл, ПСАсвоб. = 7,44 нг/мл, свобПСА/общПСА = 9,3%. Диагноз: Рак предстательной железы, T2cN0M0, Глисон 7 (3+4), Г. О. №2606/16681-92.

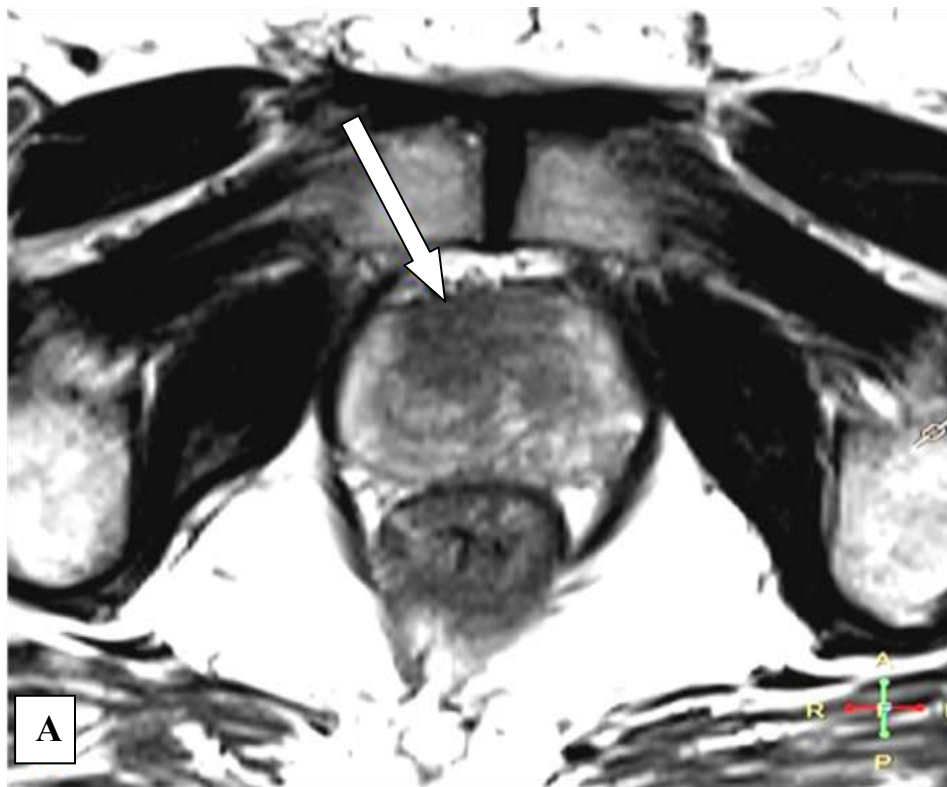


Рисунок 65 — T2-ВИ ПЖ в аксиальной проекции. В передних отделах ПЖ визуализируется гипоинтенсивный очаг. PI-RADS — 5 баллов.

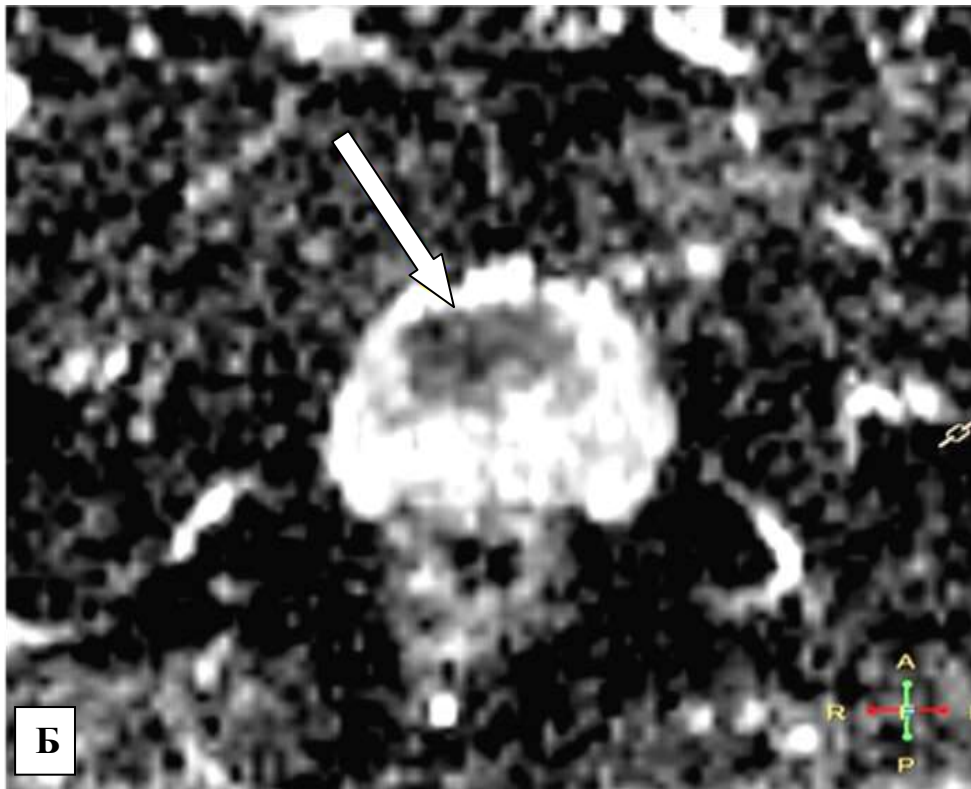


Рисунок 66 — ИКД-карта — гипоинтенсивный очаг (ограничения диффузии) в передних отделах ПЖ. PI-RADS — 5 баллов

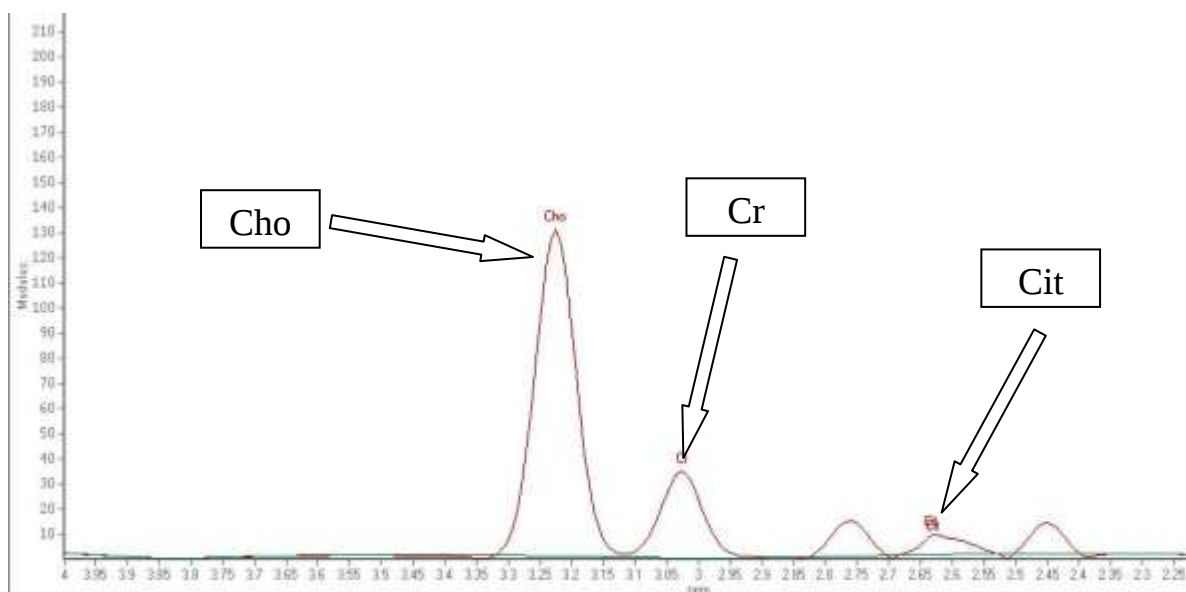


Рисунок 67 — ^1H -мультивоксельная спектроскопия. Наложение воксельной сетки на ПЖ (T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции), с построением спектрограммы индивидуально выбранного вокселя — отмечается значительное повышение пиков холина+креатин (Cho+Cr) к цитрату (Cit) — $(\text{Cho}+\text{Cr})/\text{Cit}$. PI-RADS — 5 баллов.

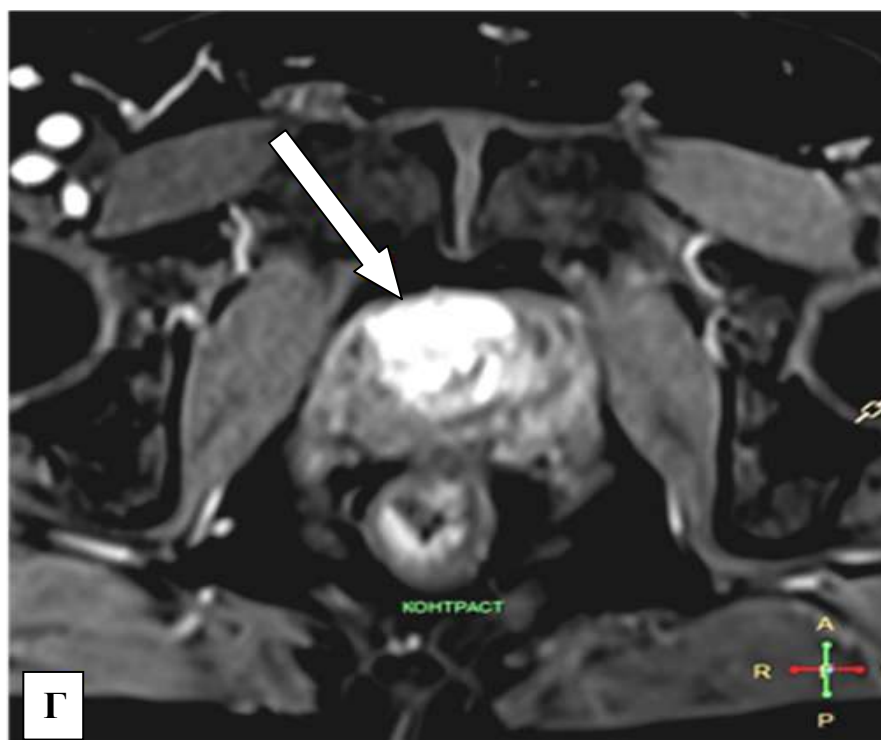


Рисунок 68 — Динамическое контрастное усиление. Последовательность e-THRIVE в аксиальной проекции. Визуализируется раннее интенсивное очаговое накопление контрастного препарата в передних отделах ПЖ.

Клинический пример №6

Пациент К. 65 лет, ПСАобщ = 8,9 нг/мл, ПСАсвоб. = 6,49 нг/мл, свобПСА/общПСА = 7,3%. Диагноз: Рак предстательной железы, T2bN0M0, Глисон 7 (3+4) баллов, Г.О. №2901/17828-39/12.



Рисунок 69 — T2-ВИ ПЖ в аксиальной проекции. В периферической зоне правой доли ПЖ на 7 и 11 часах условного циферблата определяются гипоинтенсивные очаги. PI-RADS — 5 баллов.

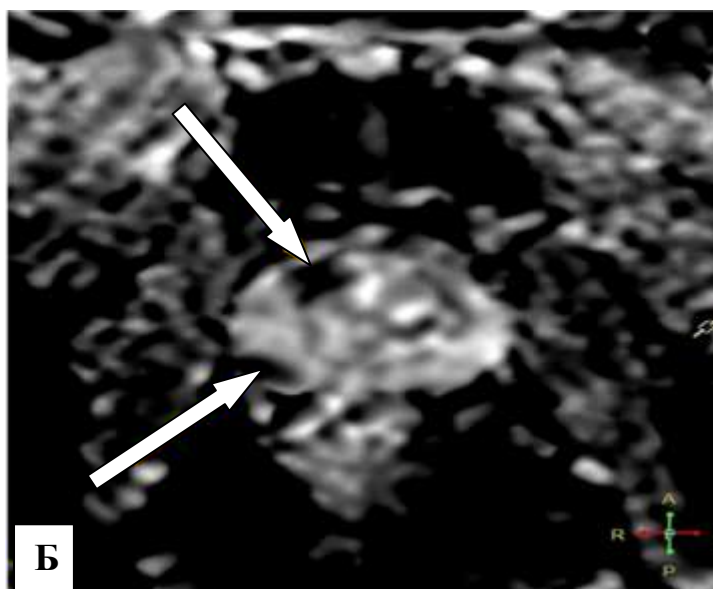


Рисунок 70 — ИКД-карта — в периферической зоне правой доли ПЖ на 7 и 11 часах условного циферблата определяются гипоинтенсивные очаги (ограничения диффузии). PI-RADS — 4 балла.

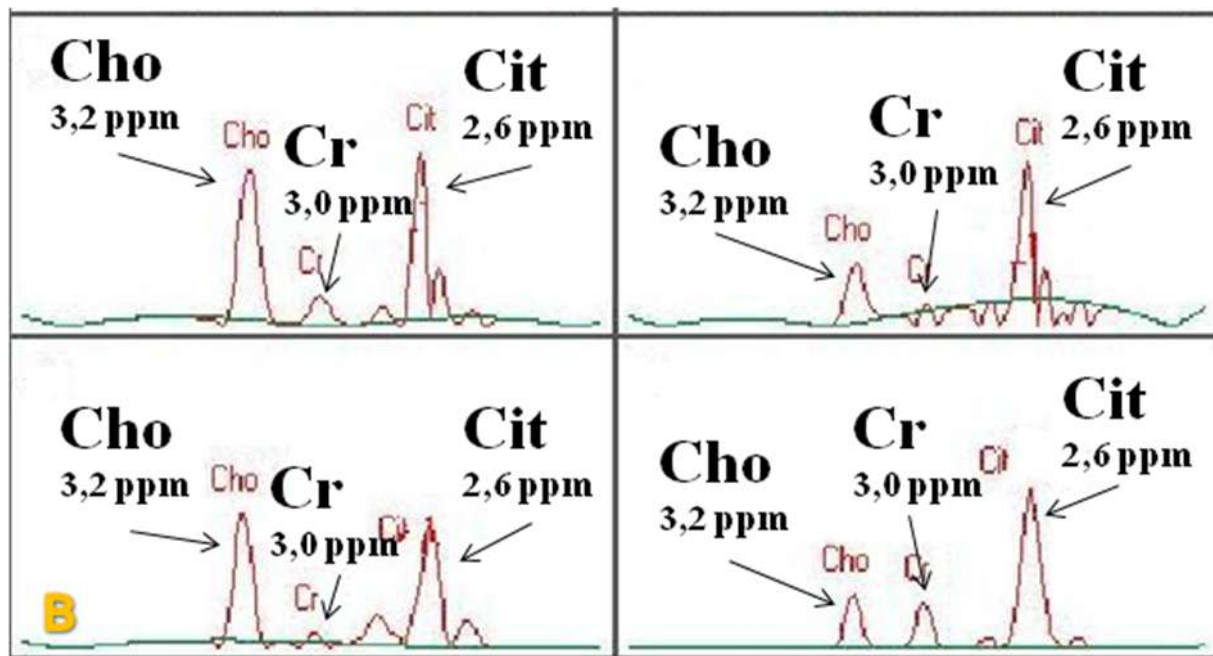


Рисунок 71 — ^1H -мультивоксельная спектроскопия. На спектрограммах участков явного повышения пика цитрата и снижения пика холина не выявлено. PI-RADS — 3 балла.

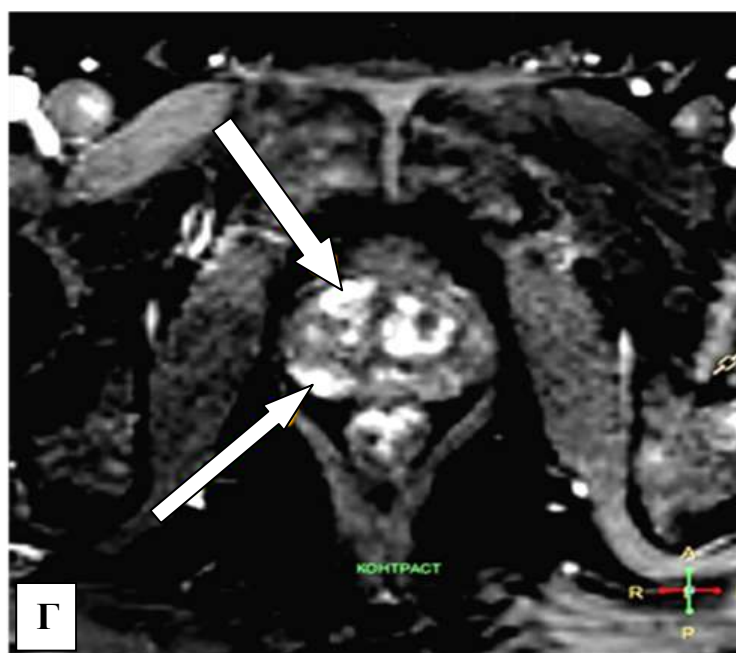


Рисунок 72 — Динамическое контрастное усиление. Последовательность e-THRIVE в аксиальной проекции. Визуализируется раннее интенсивное очаговое накопление контрастного препарата в периферической зоне правой доли ПЖ на 7 и 11 часах условного циферблата. PI-RADS — 5 баллов.

Клинический пример №7

Пациент Л. 66 лет, ПСАобщ = 5,4 нг/мл, ПСАсвоб. = 0,95 нг/мл, свобПСА/общПСА = 17,6%. Диагноз: Рак предстательной железы. T2bN0M0, Глисон 7 (3+4), Г.О. №1656-61/14.

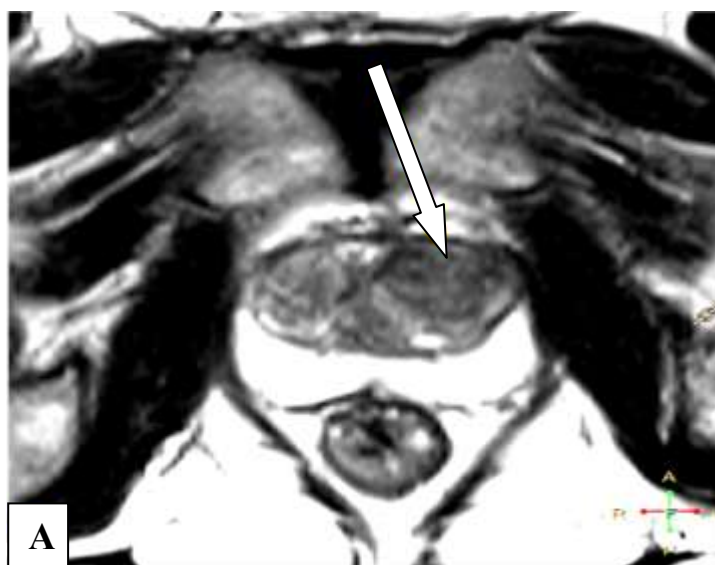


Рисунок 73 — T2-ВИ ПЖ в аксиальной проекции. В переходной зоне левой доли ПЖ на 12-3 часах условного циферблата визуализируется гипоинтенсивный очаг. PI-RADS — 4 балла.

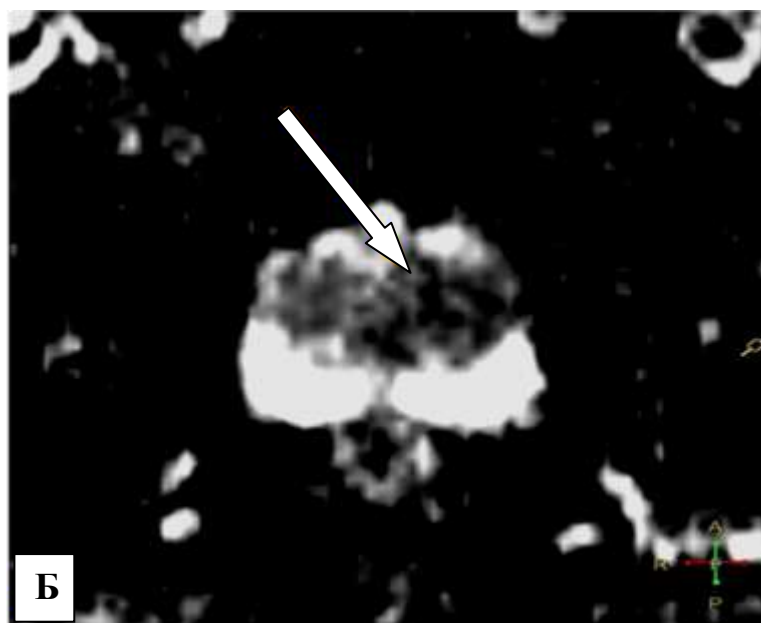


Рисунок 74 — ИКД-карта — в переходной зоне левой доли ПЖ на 12-3 часах условного циферблата визуализируется гипоинтенсивный очаг (ограничения диффузии). PI-RADS — 5 баллов.

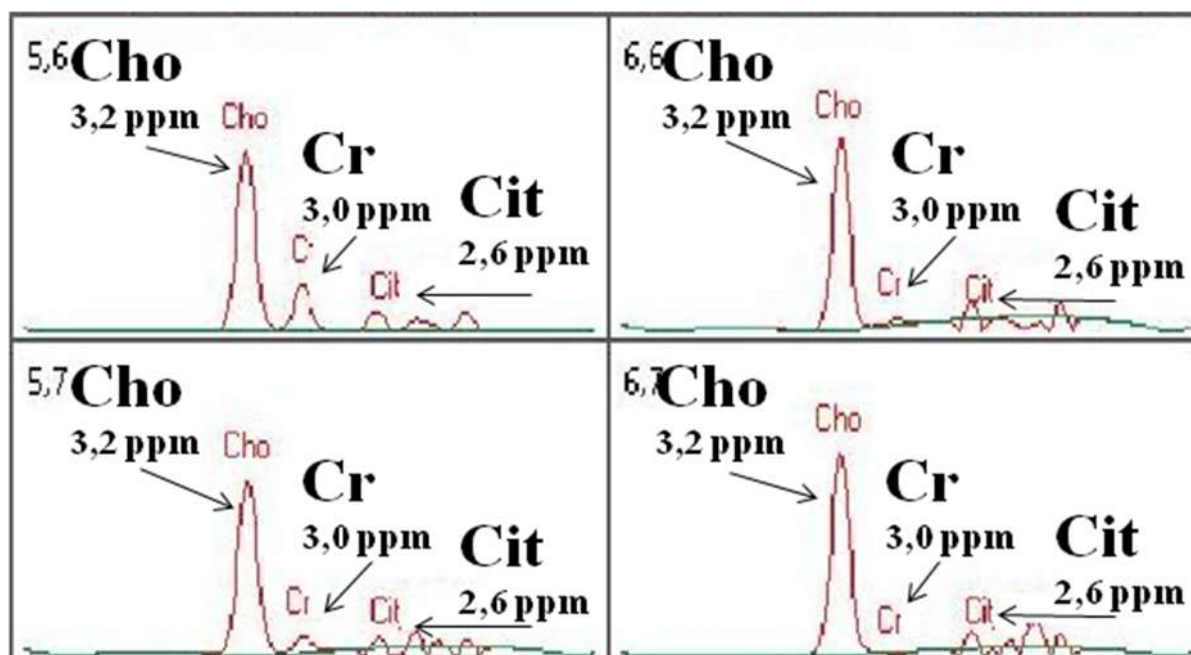


Рисунок 75 — ^1H -мультивоксельная спектроскопия. На спектрограммах отмечается значительное повышение пиков холина+креатин (Cho+Cr) к цитрату (Cit) — (Cho+Cr)/Cit. PI-RADS — 5 баллов.



Рисунок 76 — Динамическое контрастное усиление. Последовательность e-THRIVE в аксиальной проекции. В переходной зоне левой доли ПЖ на 12-3 часах условного циферблата визуализируется раннее интенсивное очаговое накопление контрастного препарата. PI-RADS — 5 баллов.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашей стране РПЖ составляет 14,3% среди онкологических новообразований у мужчин и находится на втором месте после злокачественных опухолей трахеи, бронхов и легкого. Около 50–70% пациентов поступают на лечение с 3–4 стадией заболевания [23, 70].

Существует мнение, что рост заболеваемости РПЖ связан с увеличением продолжительности жизни мужчин на 20 лет за прошедшие семь десятилетий [2, 36].

Целью нашего исследования было повышение качества диагностики рака предстательной железы с использованием комплексного магнитно-резонансного исследования.

МРТ приобретает важное значение в своевременном выявлении заболеваний ПЖ. Появление и усовершенствование функциональных

методик создает перспективы для дальнейшего развития мультипараметрической МР-диагностики, способствующей раннему выявлению РПЖ и определяющей выбор тактики ведения пациента. Методики: ДВИ, МРС обладают принципиально иной информацией о функции и метаболизме при РПЖ. В настоящее время, мпМР-исследование ПЖ становится все более распространенным методом уточняющей диагностики РПЖ. МРТ улучшает качество диагностики и дает характеристику РПЖ, используя комплексный подход [2, 28, 44, 202].

Нами проведен анализ клинической, лабораторной и МР-картины у 89 (100%) мужчин. После сбора анамнеза и проведенного обследования: ПРИ, ПСА, ТРУЗИ у 81 (91%) пациента не исключали РПЖ. Кроме этих больных МР-исследование провели 8 (9%) здоровым добровольцам без урологического анамнеза в возрасте до 35 лет для получения контрольных изображений и графиков МРТ.

С помощью ПРИ оценивали размеры, форму, четкость контуров, симметричность долей, однородность, эластичность железы, степень сглаживания срединной бороздки, степень болезненности ПЖ. После проведения ПРИ увеличение ПЖ, уплотнение или очаговая бугристость в одной доле, во всей доле или в обеих долях ПЖ и инфильтрация парапростатической клетчатки наблюдались у 26 человек (29,2%). По сообщениям различных авторов результаты чувствительности и специфичности ПРИ противоречивы: в пределах 52–88 % и 33–81% соответственно [64, 160].

Значение нормального уровня ПСА увеличивается с возрастом. В нашей работе результаты уровня ПСА от 0,24 до 2,5 нг/мл наблюдались в группе из 7 (7,9%) человек с неизменной тканью железы или при воспалительных изменениях 5 (5,6%). У больных с РПЖ были 3 (3,4%) пациента с уровнем ПСА в пределах нормы 1,67–2,62 нг/мл. В группе больных с ГПЖ и воспалительными изменениями ПСА варьировал в

пределах 4,14–5,27 нг/мл у 14 (15,7%) человек. У 34 (38,2%) мужчин с РПЖ показатель был 4,4–10 нг/мл. Самые высокие показатели ПСА от 10,4 до 56,0 нг/мл наблюдали у 24 (27%) исследуемых с подтвержденным РПЖ. Разные авторы подтверждают, что чувствительность ПСА составляет только 18%, а специфичность — 38% [165] и обладает высокой специфичностью только при значениях более 10-20 нг/мл [135].

ТРУЗИ было проведено всем пациентам. У 33 (37%) по данным ТРУЗИ не было никаких патологических изменений, причем у 6 (6,7%) из них в последствии был выявлен ГПЖ и изменения воспалительного характера, у 19 (21,4%) мужчин из этой же группы диагностирован РПЖ. Еще у 6 (6,7%) больных достоверных данных за злокачественный процесс при ТРУЗИ не получено, но учитывая данные ПСА они были направлены на МРТ, где у них выявлен РПЖ. В нашей работе при применении всех методик мпМРТ чувствительность и специфичность на 39,3% и 62,3% превосходили показатели ТРУЗИ. В соответствии с литературными данными при ТРУЗИ невозможно выявить 8–40% новообразований РПЖ [20, 41]. Другие авторы рекомендуют ТРУЗИ при изучении динамики патологического процесса, для контроля в процессе пункционной биопсии и оценке эффективности лечения [11, 116].

Пункционная биопсия под контролем ТРУЗИ проведена 81 пациенту. Показаниями к пункционной биопсии явилось подозрение на РПЖ: увеличение ПЖ с уплотнениями в железе при проведении ПРИ, высокий уровень ПСА, неоднородная структура ПЖ при ТРУЗИ и гипоинтенсивные очаги на Т2-ВИ. В итоге в нашем исследовании у 20 (22,5%) пациентов выявлены гиперпластические изменения стромы железы на фоне явлений воспаления. В 4 (4,5%) наблюдениях на фоне этих изменений у 3 из них обнаружены очаги ПИН — I степени и у 1 пациента ПИН — III степени. По степени дифференциации образований по Gleason у 61 (100%) больного при РПЖ аденокарцинома высокой степени дифференциации выявлена у 19

(31,2%) человек — Gleason 6 (3+3), у 5 из них опухоли выявлены на фоне ПИН высокой степени. Умереннодифференцированные образования имели место у 18 (29,5%) пациентов, Gleason 7 (3+4), на фоне высокой ПИН, который был у 6 больных. Низкодифференцированные опухоли наблюдались у 24 (39,3%) человек, показатель Gleason 8 (3+5) — у 21 (34,4%) пациента и Gleason 10 (5+5) — у 3 (4,9%). У 7 мужчин на фоне гистологической картины низкодифференцированной аденокарциномы встречались фокусы ВСПИН.

Результаты морфологического исследования ретроспективно оценивали как истинные или ложные заключения по полученным ДВИ, подтверждающим наличие или отсутствие РПЖ. Поражение лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов при анализе МР-диффузии не оценивались. Определяли параметры чувствительности и специфичности, ложноположительного и ложноотрицательного результатов по общепринятым критериям с использованием статистических программ (Statistica for Windows). Оценивались критерии как для МР-диффузии изолированно, так и в сочетании со стандартным МР-исследованием. Точность полученных данных мультипараметрической МРТ подтверждена морфологическим исследованием. Результаты гистологического анализа превосходили оценку мпМРТ на 1,2%.

По местному распространению образования (Т) злокачественные опухоли распределились следующим образом: у 24 (39,4%) мужчин с РПЖ, новообразование было ограничено одним сегментом одной из долей в стадии Т2а. Пациентов с Т2b, когда образование находилось в одной доле и занимало более половины ее объема, насчитывалось не более 6 (9,8%). В стадии Т2с, когда прослеживалось поражение опухолью обеих долей нами выявлено — 15 (24,6%) больных. Распространение РПЖ за пределы капсулы ПЖ — Т3а наблюдалось у 7 (11,5%) человек. В стадии Т3b у 8 (13,1%) обследованных отмечалось распространение новообразования на семенные пузырьки. У одного (1,6%) из пациентов выявлено распространение РПЖ за

пределы капсулы железы в расположенные рядом органы — в стенку прямой кишки и стенку мочевого пузыря — Т4. Таким образом, в нашем исследовании преобладали пациенты с локализацией опухоли в пределах ПЖ — 45 (73,8%) мужчин, причем у 30 (49,2%) из них образование находилось в одной доле. И только у 16 (26,2%) пациентов наблюдали распространение процесса за пределы капсулы или на другие органы.

Мы проводили МРТ на томографе с напряженностью поля 3 Тл. Поскольку в настоящее время нет стандартов проведения МР-спектроскопии ПЖ, нами был разработан оригинальный протокол. Стандартный протокол исследования, отработанный нами ранее, был дополнен ДВИ (до введения контрастного препарата) с получением и дальнейшей обработкой карт диффузии. При получении ДВИ и проведении их измерений применяли градиенты полей в дополнении к радиочастотным и градиентным импульсам, используемым в стандартной МРТ. Общее время сканирования составляло 4 мин и зависело от параметров сканирования (в том числе количества b-факторов). Время получения ДВИ составило 4 минуты 42 секунды. Результаты морфологического исследования ретроспективно оценивали как истинные или ложные заключения по полученным ДВИ, подтверждающим наличие или отсутствие РПЖ. Поражение лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов при анализе МР-диффузии не оценивали. Определяли параметры чувствительности и специфичности, ложноположительного и ложноотрицательного результатов по общепринятым критериям с использованием статистических программ (Statistica for Windows). Оценивали критерии как для МР-диффузии изолированно, так и в сочетании со стандартным МР-исследованием. Интенсивность МР-сигнала определенных участков в различных сериях ДВИ различалась показателями ИКД. При проведении МР-исследования программное обеспечение системы позволяло автоматически получать карты ИКД. После получения ДВИ на картах диффузии проводился анализ полученных данных. Очаги

неопластического процесса определялись на диффузионно-взвешенных изображениях со значением $b=1000 \text{ с/мм}^2$ как гиперинтенсивные и гипоинтенсивные на ИКД картах. В фокусах РПЖ коэффициент диффузии составил $0,964 [0,871-1,089] \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Коэффициент диффузии в неизменной ПЖ составил $1,850 [1,726-1,888] \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Таким образом, количественный анализ ИКД зависел от напряженности магнитного поля и выбранных значений b -фактора. Существуют различные исследования по визуализации ПЖ, в ходе которых использовались другие значения b . Пока еще не существует общепринятого согласия по поводу параметров b -фактора и мы полагаем, что следует определить оптимальные значения параметров для томографов с напряженностью 3 Тл. Поэтому пределы ИКД мы интерпретировали осторожно. В большинстве наблюдений высокие значения ИКД $>1000 \times 10 \text{ мм}^2/\text{с}$ соответствовали воспалительным изменениям или гиперплазии, а снижение ИКД $<600 \times 10 \text{ мм}^2/\text{с}$ было характерно для РПЖ. В этих же очагах определялось раннее накопление контрастного препарата при ДКУ. Чем агрессивнее была злокачественная опухоль, тем она имела более гипоинтенсивный сигнал с увеличением по шкале Глисона (≥ 7). При проведении ДВИ визуализировали и анализировали движение (диффузию) молекул воды в межклеточном пространстве и выражали его с помощью коэффициента диффузии (ИКД). Молекулярная диффузия в ткани ограничена клеточными структурами и мембранами. Повышение содержания внутриклеточной жидкости или увеличение плотности клеток, приводило к сокращению свободного молекулярного движения. Такие ограничения проявлялись снижением значения ИКД. Высокая плотность клеток в нашем исследовании встречалась при РПЖ и характеризовалась сниженным значением ИКД. В исследовании ДВИ повышала чувствительность и специфичность в выявлении РПЖ и позволяла лучше дифференцировать злокачественную опухоль от доброкачественной гиперплазии. В нашем исследовании мы предпочитали значения b , равного 1000 с / мм^2 . При РПЖ

наблюдалось пониженное значение ИКД и высокая интенсивность сигнала на изображении в сочетании с высоким значением b-фактора на ДВИ. Также, значение ИКД имело отрицательную корреляцию с Глисоном при локализации рака в периферической зоне ПЖ. Значительная разница наблюдалась при РПЖ с Глисон 6 при сравнении с Глисон 7 или 8. Между РПЖ с индексом Глисона ≥ 7 не было никакого существенного различия. Также, в наблюдениях пациентов с РПЖ встречались сочетания снижения ИКД от периферической зоны ПЖ и увеличения по шкале Глисона с существенными различиями при низко, умеренно и высокодифференцированной степенями РПЖ.

Показаниями к МРС были: наличие у пациента участков уплотнения, выявленных на ПРИ, подозрения на РПЖ по данным биохимического (ПСА — более 4 нг/мл) и инструментального (ТРУЗИ) исследований. Всем пациентам выполнялась мультивоксельная протонная МРС (^1H -МРС) до введения контрастного препарата. В этом объеме рассчитывалось соотношение холина+креатин (Cho+Cr) к цитрату (Cit) — $(\text{Cho}+\text{Cr})/\text{Cit}$.

В нашей работе мы применяли метод PRESS, который является предпочтительным для протонной спектроскопии. Последовательность PRESS содержит 90-градусный импульс возбуждения, за которым следуют два 180-градусных эхоимпульса. При проведении МРС у всех пациентов ($n=61$) РПЖ, подтвержденных гистологическим исследованием, соотношение $(\text{Cho}+\text{Cr})/\text{Cit} > 1,0$ (чувствительность — 93,2%). У пациентов с отрицательным результатом биопсии ($n=20$) соотношение $(\text{Cho}+\text{Cr})/\text{Cit} < 1,0$. После получения T2-ВИ и оценки признаков наличия опухоли на них выполнялось спектроскопическое сканирование объема ПЖ в вокселях фиксированного размера 7x7x7 мм. Длительность сканирования составляла 11-13 мин. Полученная информация в виде МР-спектра математически обрабатывалась в автоматическом режиме и строилась кривая теоретического спектра. Величина химического сдвига основных пиков метаболитов была

следующей: Cho — 3,2 ppm, Cr — 3,0 ppm, Cit — 2,6 ppm. Обработав с помощью программного обеспечения "сырые" данные МР-спектра, получали контрольные изображения с наложением на них объемной сетки мультивоксельной спектрокопии. Полученные результаты оценивали построением и дальнейшей оценкой спектрограмм для целого среза и индивидуально выбранного вокселя, а также параметров каждого метаболита и их соотношений. Результаты МРТ верифицировались с помощью прицельной биопсии у 81 пациента.

Мы применяли комплексный подход к МР-диагностике заболеваний ПЖ. В нашем исследовании информативность методик мпМРТ соответствовала: чувствительность — 98,3%, специфичность — 95% и точность — 97,5%. Особенно хотелось бы остановиться на показателях информативности ДВИ и МРС. ДВИ в нашем исследовании являлась «дорожной» картой для обнаружения патологии ПЖ после получения T2-ВИ. Чувствительность ДВИ составляла 90%, специфичность — 77,2%, а точность — 88,8%. Проведенный в нашем исследовании статистический анализ прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) и визуальный анализ изображений МР-исследования выявили сходные данные диагностической ценности методик МРТ: по результатам ПЦПР чувствительность ДВИ (ИКД) составила — 93,44%, при специфичности 85%; а чувствительность МРС составила 86,89% при специфичности 90%, что является показателем достоверности проведенного нами исследования.

Показатели информативности МРС зависели от размеров образования, чем меньше очаг, тем сложнее было интерпретировать результаты МРС. Чувствительность МРС составила — 93,4%; специфичность — 77,2%; а точность — 88,8%. При этом ее специфичность в выявлении доброкачественных и злокачественных процессов зависит от оценки по PI-RADS. Оказалось, что при PI-RADS 3 (подозрение на злокачественное образование) при ДКУ в 8 наблюдениях из 10 (12,3%) были

доброкачественные процессы. В отношении доброкачественных процессов наиболее информативны была ДВИ, выявив доброкачественные образования у 20 пациентов в 100% исследований. В отношении злокачественных образований с PI-RADS 4 и PI-RADS 5 было эффективно применение МРС (мультивоксельной ^1H -МРС), обнаружившей РПЖ у 54 (66,6%) человек.

В соответствии с классификацией PI-RADS для большинства доброкачественных образований ПЖ были характерны такие МР-признаки, как: гипоинтенсивные участки поражения линзовидной и треугольной формы на T2-ВИ; повышение сигнала на ДВИ (b1000) и диффузное снижение ИКД; отсутствие на 3,2 ppm резонансного пика холина; гомогенное накопление КП. Для группы пациентов с подозрением на РПЖ соответствовали следующие МР-характеристики: гипоинтенсивное образование округлой формы с нечеткими контурами ограниченные капсулой и/или распространением за пределы капсулы и деформацией формы ПЖ; изоинтенсивный сигнал на ДВИ (b1000) и/или локальное повышение сигнала на ДВИ (b1000), локальный участок уменьшения ИКД; повышение резонансного пика холина на 3,2 ppm; раннее интенсивное очаговое накопление КП.

МРС как самостоятельная методика не обладает значительными показателями специфичности и чувствительности, но при комплексном использовании с T2-ВИ, ДВИ и ДКУ повышается точность диагностики до 88,8%. Поэтому для пациентов РПЖ с PI-RADS 3 и PI-RADS 4 дополнительно к T2-ВИ, ДВИ и ДКУ следует применять МРС, основанную на определении резонансных пиков цитрата и холина, которые являются универсальными маркерами повышенной пролиферации и озлокачествления клеток.

Особенную сложность вызывала оценка данных МРС в посбиопсийный период. Однако сочетание других методик МРТ и МРС у 17 пациентов помогло направить биопсию в подозрительное место ПЖ, снизить число

биопсий и увеличить вероятность выявления РПЖ [83, 93]. Сложность стандартизации результатов МРС и длительное время обработки не позволяют использовать методику в рутинной практике.

В ряде работ по диагностике РПЖ на МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл с помощью эндоректальной катушки указана следующая информативность метода: чувствительность — 88,9%, специфичность — 82,7%, что на 5 — 8% выше, чем при использовании катушки для всего тела [31, 43, 48, 177, 202]. В работе Panebianco V. et al. (2011) при использовании эндоректальной катушки на 3 Тл томографе определена информативность МРС: чувствительность — 92,8%, специфичность — 86,6%. В работе Otto J. et al. (2014) при использовании эндоректальной катушки на 3Т томографе информативность МР-спектроскопии, при оценке РПЖ двумя рентгенологами с разным опытом работы соответствовали — чувствительность 80% и 90%, а специфичность 74% и 82%. Магнитно-резонансная томография, обладая высокой мягкотканной контрастностью, позволяет включить ее в качестве обязательного метода в диагностический комплекс исследований ПЖ [28, 44].

В клинике МРТ имеет большое значение на всех этапах диагностики заболеваний ПЖ. Проведение мпМР-исследования необходимо при сочетании нескольких признаков: анамнеза, клинических проявлений (ПРИ), повышении ПСА более 4 нг/мл, сомнительных данных ТРУЗИ и отрицательных данных первичной или неоднократной биопсии.

В нашем исследовании у 24 (39,4%) пациентов с Т2а и Глисоном не более 6 — проводили радикальную простатэктомию в сочетании с лучевой терапией (дистанционной или брахи). У 21 (34,4%) больного Т2b — 2с с Глисоном 7 и показателями ПСА (10 — 20 нг/мл) возможно проведение лучевой терапии в сочетании с гормонотерапией или паллиативная лучевая терапия. В дальнейшем таким пациентам проводится МРТ мониторинг терапии. У 16 (26,2%) пациентов с Т3а-Т3b-Т4, Глисон 8-10 и ПСА более 20

нг/мл специальное лечение, как правило, не показано, таким пациентам проводят паллиативное симптоматическое лечение.

Диагностическое значение методик МРТ при выявлении заболеваний ПЖ очень велико: Т2-ВИ — представляет зональную анатомию органов малого таза и контуров ПЖ, семенных пузырьков, задней стенки мочевого пузыря и ректопростатических углов. Т2-ВИ мы дополняли не менее, чем двумя функциональными методиками.

ДВИ — информирует о наличии опухоли, увеличивая специфичность диагностики РПЖ, коррелирует с объемом опухоли, ИКД коррелирует со шкалой Глисона, позволяя определить степень агрессивности злокачественной опухоли и прогноз ее лечения. Вместе с Т2-ВИ ДВИ необходима для анатомического ориентирования опухоли, представляя качественную и количественную характеристику РПЖ.

МРС — помогает оценить агрессивность поражения, судить о наличии или отсутствии РПЖ. Мы применяли спектроскопию в выявлении рецидива РПЖ после лечения. МРС всегда сочеталась с Т2-ВИ и представляла качественную и количественную оценку РПЖ.

ДКУ является уточняющей методикой в диагностике РПЖ, она улучшает выявление, определяет локализацию процесса, играет важное значение в стадировании, дифференциальной диагностике между воспалительными заболеваниями ПЖ, ГПЖ и РПЖ, особенно в центральной зоне. Применяется при выявлении рецидивов. ДКУ необходимо комбинировать с Т1-ВИ, Т2-ВИ и ДВИ.

Результаты нашего исследования подтверждают, что мпМРТ способна помочь в выявлении РПЖ и указании оптимального места для проведения биопсии простаты у мужчин с постоянно повышенным сывороточным уровнем ПСА. В частности сочетание ДКУ с ДВИ у 57% (n=35) из 61 больного РПЖ удалось заподозрить данное заболевание с помощью такого подхода, при этом у 27,87% (n=17) заболевание имело агрессивный характер

(по шкале Глисон 8-10). После оценки результатов МРТ, всем пациентам (кроме здоровых добровольцев) урологи производили трансректальную не менее чем 12-точковую биопсию ПЖ.

Методики функциональной визуализации могут быть применены на всех этапах выявления РПЖ, однако особенно они полезны для того, чтобы охарактеризовать опухоль и оценить ответ на лечение. МРТ может использоваться для планирования лучевой терапии, чтобы улучшить конформность назначения дозы в соответствии с биологическими особенностями тканей и отслеживать действие облучения на опухоли и окружающие здоровые ткани. Также с помощью МРТ интересно проследить за развитием процессов в ПЖ под влиянием химиотерапии и лучевого лечения в различные их периоды, для коррекции плана лечения. Комплексный диагностический и лечебный подход к каждому конкретному наблюдению может предопределить более успешное лечение больных.

Таким образом, комплексный мультипараметрический подход в диагностике РПЖ увеличивает качество и диагностическую значимость МРТ предстательной железы. Каждая методика несет дополнительную информацию, которая в совокупности дает полную картину поражения ПЖ и является необходимой для назначения современного и своевременного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования показали, что МР-диагностика заболеваний ПЖ выполненная на высокопольном МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тл, оснащенном специальными программами и катушкой позволили достоверно определить все основные образования в ПЖ, представляющие клинический интерес.

Усовершенствованный нами стандартный протокол МР-исследования позволил значительно сократить время исследования и повысить качество диагностики за счет возможности достоверно оценить количество, размеры, контуры, особенности сосудистой сети выявленных новообразований, а при РПЖ определить наличие инвазии в прилежащие ткани.

Представленный в работе статистический анализ доказал эффективность использования мпМРТ и полное соответствие данных визуальной информативности и статистических параметров прогностической ценности МР-исследований.

Особое внимание следует обратить на ДВИ, в этом исследовании мы выявили отрицательную зависимость ИКД и показателя по Gleason. Для аденокарциномы высокой степени с Gleason 6 (3+3), характерен ИКД в диапазоне $900-1100 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Умереннодифференцированному РПЖ с Gleason 7 (3+4) соответствовал ИКД $801-899 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. При низкодифференцированном раке был Gleason 8 (3+5) и Gleason 10 (5+5), для этой группы характерен ИКД $\leq 800 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Таким образом, агрессивность РПЖ проявлялась возрастанием показателя Gleason и снижением ИКД.

Данные полученные при мпМРТ с включением ДВИ и МРС существенно дополнили имеющуюся у пациентов картину заболеваний ПЖ, стало возможным изучить не только морфологическую, но и химическую структуру выявленных новообразований и патологических процессов, а при PI-RADS 3 и PI-RADS 4 провести дифференциальную диагностику между

доброкачественными и злокачественными процессами. Что в 17 наблюдениях позволило избежать нежелательных многочисленных пункционных биопсий, повторных исследований, своевременно установить правильный диагноз и назначить адекватное лечение.

Учитывая ряд преимуществ МРТ перед другими методами диагностики, указанные многими авторами, нами определена роль каждой методики мпМРТ в своевременном выявлении РПЖ. На основании проведенного исследования определено место комплексного мпМР-исследования в выявлении РПЖ.

Мультипараметрическую МРТ (T2-ВИ, ДВИ, ДКУ) следует проводить после клинических методов исследования: сбора анамнеза, подозрительных данных ПРИ, ПСА >4 нг/мл, а также сомнительных данных ТРУЗИ.

Также мпМРТ необходима в качестве уточняющей диагностики очага поражения и навигации последующей пункционной биопсии после отрицательной однократной или повторной пункции ПЖ под контролем ТРУЗИ при наличии положительных клинических данных: ПРИ и ПСА >4 нг/мл, где большое значение имеют параметры, полученные при ДВИ.

МРС как самостоятельную методику сложно применять в повседневной рутинной практике в связи с длительностью постпроцессинговой обработки полученной информации. Кроме этого, полученные при МРС данные вызывают трудности в самостоятельной интерпретации без результатов параметров ДВИ и ДКУ, особенно при малых образованиях в ПЖ. Как показывает опыт, МРС наиболее эффективна в мониторинге лечения, с высокой точностью определяя наличие или отсутствие рецидива РПЖ.

Таким образом, результативность МРТ в разграничении патологических состояний ПЖ высока, что объясняется преимуществами структурного и пространственного разрешения, а также спецификой обработки получаемой информации и строгим алгоритмом исследования.

Во-первых, многорежимная визуализация патологических изменений в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях помогает надежно разграничить все образования ПЖ, в том числе выходящие за ее пределы. Дифференцированное изображение структур, незначительно отличающихся по контрастности, способствует выявлению «негативных» для ТРУЗИ и КТ признаков принадлежности тех или иных патологических процессов в ПЖ.

Во-вторых, превосходящее пространственное разрешение МРТ обеспечивает полную визуализацию паренхимы ПЖ без эффектов суммаций и суперпозиций. Этот фактор расширяет пределы диагностики за счет дополнительного выявления «скрытых» патологических изменений. Нередко выявленные на МРТ предстательной железы мелкие очаги снимали предположительный диагноз, полученный с помощью других методик, позволяя установить природу патологического процесса, изменить тактику обследования и ведения больных. В других наблюдениях, обнаружение на МРТ «скрытых» проявлений заболевания ПЖ достаточно для установления природы и распространенности процесса.

В-третьих, высокая контрастность тканей ПЖ на мпМРТ, обеспечивает качественные возможности дифференциальной диагностики заболеваний ПЖ.

На основе проведенного исследования нами были сделаны следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Предложенный протокол МР-исследования малого таза, включающий в себя ДКУ и ДВИ, обеспечивает получение клинически значимых результатов.

2. При комплексном мультипараметрическом подходе чувствительность МРТ составила — 98,3%, специфичность — 95,0%, точность — 97,5%.

3. МРС информативная методика МРТ (чувствительность — 93,2%, специфичность — 77,2%, точность — 88,8%), однако ее использование достоверно не повышает точности при мультипараметрическом МРТ.

4. Морфологическая степень дифференцирования по Gleason имеет отрицательную корреляцию с ИКД. Агрессивность РПЖ характеризуется возрастанием показателя Gleason и снижением ИКД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на РПЖ наиболее целесообразно проводить МРТ после выполнения скрининговых методов (ПРИ, ПСА, ТРУЗИ).

2. Внедрение представленного комплексного протокола МРТ в клиническую практику повышает эффективность диагностики рака предстательной железы, в том числе в неоднозначных наблюдениях по данным не менее двух из трех классических методов (ПРИ, ПСА, ТРУЗИ).

3. МРС не является обязательным методом МРТ в повседневной клинической практике и рекомендуется для использования при противоречивых результатах других методик МРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев Ю.Г. Болезни предстательной железы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 240 с.
2. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Безруков Е.А. Рак предстательной железы // Врач. — 2003. — №10. — С. 24–29.
3. Аляев Ю.Г., Демидко Ю.Л., Абутаева Б.Д., Левко А.А. Костные изменения у больных раком почки и предстательной железы // Медицинская визуализация. — 2010. — №1. — С. 81–88.
4. Аляев Ю.Г., Синицын В.Е., Григорьев Н.А. Магнитно-резонансная томография в урологии. — М.: Практическая медицина, 2005. — С. 244–253.
5. Ахвердиева Г.И. Топическая МРТ-диагностика локализованного рака предстательной железы и его рецидивов после радикальной простатэктомии: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2014. — 124 с.
6. Балинова В.С. Статистика в вопросах и ответах: Учебное пособие. — М.: ТК. Велби, Изд-во Проспект, 2004. — 344 с.
7. Безруков Е.А. Динамическая магнитно-резонансная простатовезикулография при раке предстательной железы. Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 147 с.
8. Васильев А.Ю. и др. Магнитно-резонансная томография с динамически контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы / Материалы X Российского съезда урологов. — М., 2002. — С. 404–405.
9. Велиев Е.И. Трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым наведением. Лекция — СПб.: ВмедА, 2001. — 16 с.

10. Воробьев А.В., Крживицкий П.И. Перспективы: профилактика, диагностика и стадирование рака предстательной железы // Практическая онкология. — 2008. — №9/2. — С. 71–82.
11. Гажонова В.Е. Новые ультразвуковые технологии в диагностике и мониторинге лечения заболеваний предстательной железы : Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2002. — 39 с.
12. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии.— СПб.: Фолиант, 2002. — 352 с.
13. Гориловский, Л.М. Заболевания предстательной железы в пожилом возрасте / Л.М. Гориловский. — М.: Медпрактика. — 1999. — 120 с.
14. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России а странах СНГ в 2004 году // Вестник российской онкологии Научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 1. — №3 (Приложение Г). — 132 с.
15. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России а странах СНГ в 2006 году. — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. — Т. 18. — 156 с.
16. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2014. — 48 с.
17. Дубицкий Д.Л. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике рака предстательной железы: Дисс. ... канд.мед. — СПб., 2011. — 194 с.
18. Евтушенко Е.В. Диагностические возможности комплексного ультразвукового исследования в диагностике рака предстательной железы: Автореф. дисс. ... канд.мед. наук. — СПб., 2004. — 20 с.

19. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Козлов В.П., Чуприк-Малиновская Т.П. Ультразвуковая диагностика и мониторинг лечения заболеваний предстательной железы // Медицинская визуализация. — 2001. — №3. — С. 4–18.
20. Зубарев А.В., Гажонова В.Е. Диагностический ультразвук. Уронефрология. Практическое руководство. — М.: Реальное время, ООО «Офсетная типография №21», 2002. — С. 131–193.
21. Ищенко Б.И. и др. Ультразвуковое исследование урологических больных. Методика и нормальная эхоанатомия: Пособие для врачей. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 82 с.
22. Каприн А.Д., Найговзина Н.Б., Иванов С.А., Башмаков В.А. Экономическая эффективность скрининга рака предстательной железы // Вопросы онкологии. — 2006. — Т. 52. — №6. — С. 680–685.
23. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016. — 250 с.
24. Кикнавелидзе К.Г., Чантурая З.М., Сигалава Д.Д. и др. Является ли секстант-биопсия оптимальным методом для диагностики рака предстательной железы? // Урология. — 2006. — №4. — С. 32–35.
25. Китаев С.В. Диагностика рака предстательной железы Часть 2: современные методы визуализации (обзор литературы) // Медицинская визуализация. — 2008. — №6. — С. 64–72.
26. Китаев С.В., Павленко А.К., Волков Т.В. и др. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии с использованием катушки для тела в определении стадии рака предстательной железы // Онкоурология. — 2008. — №4. — С. 25–29.
27. Китаев С.В. Исследование чувствительности магнитно-резонансной томографии в визуализации рака предстательной железы в

зависимости от степени дифференцировки опухоли // Военно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 330. — №3. — С. 78.

28. Китаев С.В., Морозов С.П., Живов А.В. Магнитно-резонансная спектроскопия простаты: описание методики и собственные результаты // Урология. — 2014. — №5. — С. 40–47.

29. Ковыршина Л.А. Клинико-морфологическая оценка уровней простато-специфического антигена при заболеваниях предстательной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 26 с.

30. Коган М.И., Якимчук Т.П., Шишков А.В. и др. Сравнительный анализ диагностических методов при первичном обследовании больных раком простаты // Урология и нефрология. — 1999. — №1. — С. 38–41.

31. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия предстательной железы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 352 с.

32. Курджиев М.А., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Ковылина М.В. Повторная трансректальная биопсия предстательной железы у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени: сроки и особенности проведения // Онкоурология. — 2008. — №4. — С. 30–32.

33. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. — Томск: STT, 2004. — 394 с.

34. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии): Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 2-е изд., перераб. и доп. — 672 с.

35. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Даренков С.П., Чернышев И.В. Онкология и урология: связь между специальностями // Урология. — 2006. — №6. — С. 3–5.

36. Лопаткин Н.А. Урология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1024 с.

37. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А., Лоран О.Б. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. — М.: МедПресс, 1999. — 144 с.
38. Мазаев А.А. Новые методики магнитно-резонансной томографии в комплексной диагностике заболеваний предстательной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 140 с.
39. Мазо Е.Б. и др. Сравнительные значения молекулярных форм ПСА в диагностике РПЖ // Урология. — 2006. — №3. — С. 21–23.
40. Мазо Е.Б., Соловьева Е.В., Григорьев М.Э., Лебедев Д.В., Кравец А.А., Конорев В.А. Сравнительные значения молекулярных форм простатического специфического антигена в диагностике рака предстательной железы // Урология. — 2006. — №3. — С. 21–25.
41. Матвеев Б.П., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. — М: Рича, 1999. — 153 с.
42. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Митин А.А. и др. Прогностическая ценность дооперационной диагностики клинически локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы // Урология. — 2009. — №2. — С. 37–41.
43. Мищенко А. В. Комплексное магнитно-резонансное исследование в диагностике заболеваний внутренних половых органов у мужчин: Дисс. ... докт. мед. наук. — СПб., 2009. — 286 с.
44. Мищенко А.В., Дубицкий Д.Л., Носов А.К., Петров С.Б. Основы использования магнитно-резонансной томографии при раке предстательной железы // Лучевая диагностика и терапия. — 2014. — №3. — С. 12–25.
45. Москаленко Е.А. Современный подход к диагностике рака предстательной железы с использованием магнитно-резонансной

спектроскопии (клиническое исследование): Дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2010. — 145 с.

46. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Головатенко-Абрамов К.В. и др. Возможности МРТ с динамической цистовезикулографией в дифференциальной диагностике рака предстательной железы и простатита // Медицинская визуализация. — 2005— №3. — С. 88–99.

47. Назаренко Г.И., Даренков С.П., Хитрова А.Н. и др. Оценка эффективности расширенной трансперинеальной пункционной биопсии предстательной железы под ультразвуковым наведением // Урология. — 2006. — №1. — С. 50–55.

48. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты: монография. — Харьков: Факт, 2004. — 231 с.

49. Петров С.Б. Хирургия предстательной железы. — СПб.: Изд-во Сергея Ходова, 2004. — 270 с.

50. Подшивалов А.В. Лучевая диагностика и комплексное лечение рака предстательной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 30 с.

51. Пожарисский К.М., Воробьев А.В. Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатическойинтраэпителиальной неоплазии // Практическая онкология. — 2001. — №2. — С. 17–23.

52. Прести Дж. Опухоли предстательной железы. Урология по Дональду Смиту / Пер. с англ.; под ред. Э. Танахо, Дж. Маканинча. — М.: Практика, 2005. — С. 389–410.

53. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебное пособие в 2-х томах. — М.: МЕДпресс-информ. — 2007. — Т. 2. — С. 524–540.

54. Протошак В.В. Простатическая интраэпителиальная неоплазия: прогностическая значимость, тактика динамического наблюдения пациентов (клиническое исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб, 2005. — 20 с.
55. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Скобелев П.П. Современные возможности скрининга рака простаты у пациентов с ДГПЖ до и после оперативного лечения // Урология. — 2001. — №6. — С. 48–54.
56. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. — М.: Мед Прессинформ, 2002. — 168 с.
57. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Осложнения трансректальной биопсии предстательной железы // Урология. — 2005. — №2. — С. 40–42.
58. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.: МедиаСфера, 2003. — 312 с.
59. Ринк П.А. Магнитный резонанс медицине. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. — 256 с.
60. Саенко В.С. Диагностика рака предстательной железы в амбулаторных условиях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 26 с.
61. Сергеев П.В., Поляев Ю.А., Юдин А.Л., Шимановский Н.Л. Контрастные средства. — М.: Известия», 2007. — 496 с.
62. Сеницын В.Е., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в новом столетии // Радиология — практика. — 2005. — №4. — С. 17–22.
63. Соловов В.А., Фролова И.Г. Оценка эффективности ультразвукового исследования в диагностике рака предстательной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2005. — №6. — С. 55–58.
64. Суконко О.Г., Ролевич А.И., Поляков С.Л., Красный С.А., Полуянчик А.В., Набебина Т.И. Роль комбинированного использования

клинической стадии, уровня ПСА и суммы Глисона в улучшении дооперационной диагностики рака предстательной железы // Онкоурология. — 2008. — №2. — С. 48–52.

65. Терновой С.К., Сеницын В.Е. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики // Радиология — практика. — 2005. — №4. — С. 23–29.

66. Трапезникова М.Ф. Фактор роста эндотелия сосудов и инсулиноподобные факторы роста при раке предстательной железы / М.Ф. Трапезникова, А.Н. Шибаев, А.А. Яншин и соавт. // Урология. — 2004. — №1. — С. 17–21.

67. Труфанов Г.Е., Мищенко А.В., Дубицкий Д.Л. Аденокарцинома предстательной железы: роль эндоректальной магнитно-резонансной томографии / Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов. — М. 2007. — С. 229–230.

68. Труфанов Г.Е. Магнитно-резонансная томография: Руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 2007. — 688 с.

69. Труфанов Г.Е., Тютин, Л.А. Магнитно-резонансная спектроскопия С-Пб.: Элби — СПб., 2008. — 237 с.

70. Чернышев И.В., Самсонов Ю.В., Осипов О.В. и др. Рак предстательной железы в практике амбулаторного уролога / Пленум правления Российского общества урологов 29 — 31 октября 2008 (Материалы). — М.: ООО «Информполиграф», 2008. — С. 86–87.

71. Харченко П.В. Диагностика локализованного рака предстательной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 20 с.

72. Харченко В.П., Котляров П.М. Рак предстательной железы — методики, семиотика, задачи и проблемы лучевой диагностики // Медицинская визуализация. — 2002. — №3. — С. 4–10.

73. Харченко В.П., Рожкова Н.И., Котляров П.М. Современные тенденции и прогноз развития лучевой диагностики // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2006. — №6. — С. 36–38.
74. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология: Пособие для онкологов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 700 с.
75. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Клинические рекомендации. Онкология. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 540–578.
76. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. — 289 с.
77. Шария М.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике новообразований почек, мочевыводящих путей и предстательной железы. Дисс. ... докт. мед. наук. — 2009. — 267 с.
78. Abdel-Khalek M., El-Baz M., Ibrahiem H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model // BJU Int. — 2004. — Vol. 94. — №4. — P. 528–533.
79. Adusumilli S., Pretorius E.S. Magnetic resonance imaging of prostate cancer // Urol. Oncol. — 2002. — Vol. 20, №3. — P. 192–210.
80. Akin O., Sala E., Moskowitz C.S. et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging // Radiology. — 2006. — Vol. 239. — №3. — P. 784–792.
81. Akin O., Hricak H. Imaging of prostate cancer // Radiol. Clin. N. Am. — 2007. — Vol. 45. — P. 207–222.
82. Amiel G.E., Slawin K.M. Newer modalities of ultrasound imaging and treatment of the prostate // Urol. Clin. N. Am. — 2006. — Vol. 33. — №3. — P. 329–337.

83. Amsellem-Ouazana D., Younes P, Conquy S. et al. Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study // *Eur. Urol.* — 2005. — Vol. 47. — №5. — P. 582–586.
84. Barbieri A., Incarbone P., Giacomo B. et al. Valori e limiti dellecografia transrettale e della tomografia computerizzata nella stadiazione preoperatoria del carcinoma prostatico // *Acta Biomed. Ateneo Parmense.* — 1997. — Vol. 68. — №1/2. — P. 23–26.
85. Barentsz J.O. et al. ESUR prostate MR guidelines 2012// *Eur. Radiol.* 2012. — Vol. 22. — №4. — P. 746–757.
86. Blake M.A., Kalra M.K. Imaging of urinary tract tumors / *Imaging in Onkology.* — Springer, 2008. — P. 299–317.
87. Bloch B.N., Furman-Haran E., Helbich T.H. et al. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging-initial results // *Radiology.* — 2007. — Vol. — 245. — №1. — P.176–185.
88. Charles-Edwards E.M., Desouza N.M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer // *Cancer Imaging.* — 2006. — Vol. 16. — P. 135–143.
89. Chen M., Dang H.D., Wang J.Y. et al. Prostate cancer detection: comparison of T2-weighted imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and the three techniques combined // *Acta Radiol.* — 2008. — Vol. 49. — №5. — P. 602–610.
90. Cheikh A.B., Girouin N., Colombel M. et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy // *Eur. Radiol.* — 2009. — Vol.19. — №3. — P.770–778.
91. Choi Y.J., Kim J.K., Kim N. et. al. Functional MR imaging of prostate cancer // *Radiographics .* — 2007. — Vol. 27. — №1. — P. 63–75.

92. Choyke P.L. Imaging of prostate cancer // *Abdom. Imaging.* — 1995. — Vol. 20. — №6. — P. 505–515.
93. Cirillo S., Petracchini M., Della Monica P. et al. Value of endorectal MRI and MRS in patients with elevated prostate-specific antigen levels and previous negative biopsies to localize peripheral zone tumours // *Clin. Radiol.* — 2008. — Vol. 63. — №8. — P. 871–879.
94. Coakley F.V., Kurhanewicz J., Lu Y. et al. Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging // *Radiology.* — 2002. — Vol. 223. — P. 91–97.
95. Cohen J.S. Phospholipid and energy metabolism of cancer cells monitored by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy: possible clinical significance // *Mayo Clin. Proc.* 1988. — Vol. 63. — P. 1199–1207.
96. Costello L.C., Littleton G.K., Franklin R.B. Regulation of citrate-related metabolism in normal and neoplastic prostate / *Endocrine control in neoplasia.* — New York, NY: Raven, 1978. — P. 303–314.
97. Costello L.C., Franklin R.B. Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer // *Prostate.* — 1998. — Vol. 35. — №4. — P. 285–296.
98. Costello L.C., Franklin R.B. The intermediary metabolism of the prostate: a key to understanding the pathogenesis and progression of prostate malignancy // *Oncology.* — 2000. — Vol. 59. — №4. — P. 269–282.
99. Costouros N.G., Coakley F.V., Westphalen A.C. et al. Diagnosis of prostate cancer in patients with an prostate-specific antigen level: role of endorectal MRI and MR spectroscopic imaging // *AJR.* — 2007. — Vol. 188. — P. 812–816.
100. Daly P.F., Lyon R.C., Faustino P.J. et al. Phospholipid metabolism in cancer cells monitored by ^{31}P NMR spectroscopy // *J. Biol. Chem.* — 1987. — Vol. 262. — №31. — P. 14875–14878.

101. De Souza N.M., Riches S.F., Vanas N.J. et al. Diffuzion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumor aggressiveness in localized prostate cancer // Clin. Radiol. — 2008. — Vol. 63. — №7. — P. 774–782.
102. De Souza N. M., Reinsberg S.A., Scurr E.D., Brewster J.M., Payne G.S. Magnetic resonance imaing in prostate cancer the value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules // Br. J. Radiol. — 2007. — Vol. 80. — №850. — P. 90–95.
103. Dewhirst M.W., Sostman H.D., Leopold K.A. et al. Soft-tissue sarcomas: MR imaging and MR spectroscopy for prognosis and therapy monitoring-work in progress // Radiology. — 1990. — Vol. 174. — P. 847–853.
104. Djavan B., Ravery A., Zlotta V. et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? // J. Urol. — 2001. — Vol. 166. — P. 1679–1683.
105. Djavan B., Remzi M., Marberger M. When to biopsy and when to stop biopsying // Urol. Clin. North. Am. — 2003. — Vol. 30. — №2. — P. 253–262.
106. Dotan Z.A. Bone imaging in prostate cancer // Nat. Clin. Pract. Urol. — 2008. — Vol. 5. — №8. — P. 1228–1242.
107. Engelhard K., Hollenbach H.P., Deimling M. et al. Combination of signal intensity measurements of lesions in the peripheral zone of prostate with MRI and serum PSA level for differentiating benign disease from prostate cancer // Eur. Radiol. — 2000. — Vol. 10. — №12. — P. 1947–1953.
108. Epstein J.I., Allsbrook W.C.Jr., Amin M.B., Egevad L.L. The 2005 Internatonal society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma // Am. J. Surg. Pathol. — 2005. — Vol. 29. — №9. — P. 1228–1242.

109. Fielding, J.R. Pelvis / Computed body tomography with MRI correlation, ed. by J.K.T. Lee, S.S. Sagel, R.J. Stanley, J.P. Heiken. — 4th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006. — P. 1375–1415.
110. Feliciano J., Teper E., Ferrandino M. et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy — are fluoroquinolones still effective prophylaxis // J. Urol. — 2008. — Vol. 179. — №3. — P. 952–955.
111. Ferlay J., Parkin D.M., Sterliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 // Eur. J. Cancer. — 2010. — Vol. 46. — №4. — P. 765–781.
112. Franiel T., Ludemann L., Rudolph B. et al. // Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence // Radiol. — 2008. — Vol. 43. — №7. — P. 481–487.
113. Fulham M.J., Bizzi A., Dietz M.J. et al. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance // Radiology. — 1992. — Vol. 185. — №3. — P. 675–686.
114. Futterer J.J., Heijmink S.W.T.P.J. Carcinoma, Prostate / Encyclopedia of diagnostic imaging; ed. by A.L. Baert. — Berlin, New York: Springer Verlag, 2008. — Vol. 1. — P. 283–287.
115. Futterer J.J., Heijmink S.W., Spermon J.R. Imaging the male reproductive tract: current trends and future directions // Radiol. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 46. — P. 133–147.
116. Futterer, J.J., Barenstz J., Heijmink S.T. Imaging modalities for prostate cancer // Expert Rev. Anticancer Ther. — 2009. — Vol. 9. — №7. — P. 923–937.
117. . Green F.L., Page D.L., Fleming I.D. et al. AJCC cancer staging manual. — 6th ed. — New York: Springer Verlag, 2002. — P. 309–316.

118. Gibbs, P., Pickles, M.D., Turnbull, L.W. Diffusion imaging of the prostate at 3.0 Tesla // *Invest. Radiol.* — 2006. — Vol. 41. — №2. — P. 185–188.
119. Gleason D.F. Classification of prostate carcinoma // *Cancer Chemother Rad.* — 1966. — Vol. 26. — P. 125–128.
120. Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2002. — Vol. 16. — №2. — P. 196–200.
121. Haaga J.R., Lanzieri C.F. Considerations: imaging of the whole body. — 4th ed. — St. Louis, Missouri: Mosby, 2003. — Vol. 2. — P. 1715–1804.
122. Hahn P., Smith I.C., Leboldus L. et al. // The classification of benign and malignant human prostate tissue by multivariate analysis of H magnetic resonance spectra // *Cancer Res.* — 1997. — Vol. 57. — №16. — P. 3398–3401.
123. Heesters M.A., Kamman R.L., Mooyaart E.L. et al. Localized proton spectroscopy of inoperable brain gliomas: response to radiation therapy // *J. Neurooncol.* — 1993. — Vol. 17. — №1. — P. 27–35.
124. Heidenreich A. Considerations: imaging in prostate cancer / In: *Imaging in oncological urology*; ed. by J.J.M.C.H. de la Rosette, M.J. Manyak, M.G. Harisinghani, H. Wijkstra. — London: Springer Verlag, 2009. — P. 269–276.
125. Hricak H., Choyke P.L., Eberhardt S.C. et al. // Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective // *Radiology.* — 2007. — Vol. 243. — №1. — P. 28–53.
126. Horn J.J., Coakley F.V., Simko F.P. et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in patients with prostate cancer: MR and MR spectroscopic imaging features-initial experience // *Radiology.* — 2007. — Vol. 242. — №2. — P. 483–489.

127. Humphrey P.A. Prostate pathology. — Chicago: American Society for Clinical Pathology, 2003 — P. 183–217.
128. Jackson A., Buckley D., Parker G.J.M. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology. — Berlin: Springer Verlag, 2005. — P. 191–214.
129. Jung J.A., Coakley F.V., Vigneron D.B. et al. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: Investigation of a standardized evaluation system // Radiology. — 2004. — Vol. 233. — P. 701–708.
130. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009 // CA Cancer J. Clin. — 2009. — Vol. 59. — №4. — P. 225–249.
131. Kaji Y., Kurhanewicz J., Hilricak H. et al. Localizing prostate cancer in the presence of post-biopsy changes on MR images: role of proton MR spectroscopic imaging // Radiology. — 1998. — Vol. 206. — №3. — P. 785–790.
132. Katz S., Rosen M. MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management // Radiol. Clin. N. Am. — 2006. — Vol. 44. — №5 — P. 723–734.
133. Kravchick S., Citron S., Peled R. et al. Using gray-scale and two different techniques of color Doppler sonography to detect prostate cancer // Urology. — 2003. — Vol. 61. — №5. — P. — 977–981.
134. Koutcher J.A., Ballon D., Graham M. et al. ³¹P NMR spectra of extremity sarcoma: diversity of metabolic profiles and changes in response to chemotherapy // Magn. Reson. Med. — 1990. — Vol. 16. — №1. — P. 19–34.
135. Kumar R., Nayyar R., Kumar V., Gupta N.P., Hemal A.K. et al. Potential of magnetic resonance spectroscopic imaging in predicting absence of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/ml: a follow-up study // Urology. — 2008. — Vol. 72. — №4. — P. 859–863.
136. Kurhanewicz J., Vigneron D.B., Nelson S.J. et al. Citrate as a in vivo marker to discriminate prostatic cancer from benign prostatic hyperplasia and

normal prostatic peripheral zone: detection via localized proton spectroscopy // *Urology* 1995. — Vol. 45. — №3. — P. 459–466.

137. Kurhanewicz J. et al. Prostate cancer: metabolic response to cryosurgery as detected with 3D ¹H MR spectroscopic imaging // *Radiology*. — 1996. — Vol. 200. — P. 489–496.

138. Kurhanewicz J., Vigneron D.B., Hilricak H. et al. Three-dimensional ¹H MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7 cm³) spatial resolution // *Radiology*. — 1996. — Vol. 198. — P. 795–805.

139. Kurhanewicz J., Swanson M., Nelson S.J. et al. Magnetic resonance molecular imaging of prostate cancer // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 2002. — Vol. 16. — №4. — P. 451–463.

140. Kutikov A., Guzzo T.J., Malkowicz S.B. Clinical approach to prostate: an update // *Radiol. Clin. N. Am.* — 2006. — Vol. 44. — №5. — P. 649–663.

141. Lecouvet F.E., Geukens D., Stainier A. et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies // *J. of Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — №22. — P. 3281–3287.

142. Li S.Y., Chen M., Wang R., Zhou C. Differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer in the transitional zone evaluated by ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging // *Chin. Med. Sci. J.* — 2007. — Vol. 22. — №4. — P. 238–242.

143. Lowry M., Manton D.J., Liney G.P. et al. Citrate concentration correlates with water T2 in normal prostate. — Berkeley, Calif.: Society of magnetic resonance, 1994. — Vol. 1. — P. 272.

144. Lynch M.J., Nicholson J.K. Proton MRS of human prostatic fluid: correlations between citrate, spermine, and myoinositol levels and changes with disease // *Prostate*. — 1997. — Vol. 30. — №4. — P. 248–255.

145. Maheshwari S.R. et al. The Choline/Creatine Ratio in Five Benign Neoplasms: Comparison with Squamous Cell Carcinoma by Use of in Vitro MR Spectroscopy // *AJNR Am J Neuroradiol*. — 1930 — 1935, November/December 2000.

146. Males R., Vigneron D., Nelson S. et al. Addition of MR spectroscopic imaging to MRI significantly improves detection and localization of prostate cancer. — Berkeley, California: International society for magnetic resonance in medicine, 1998. — P. 487.

147. Males R.G., Vigneron D.B., Star-Lack J. et al. Clinical applications of BASING and spectral/spatial water and lipid suppression pulses for prostate cancer staging and localization by in vivo 3D ^1H magnetic resonance spectroscopic imaging // *Magn. Reson. Med*. — 2000. — Vol. 43. — №1. — P. 17–22.

148. Manenti G., Squillaci E., Di Roma M., Carlanì M., Mancino S., Simonetti G. In vivo measurement of the diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissue using thin — slice echo — planar imaging // *Radiol. Med. (Torino)*. — 2006. — Vol. 111. — P. 1124–1133.

149. McBride D.O., Miller B.L., Nikas D.L. et al. Analysis of brain tumors using ^1H magnetic resonance spectroscopy // *Surg. Neurol*. — 1995. — Vol. 44. — №2. — P. 137–144.

150. Mescher M., Merkle H., Kirsch J. et al. Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression // *NMR Biomed*. — 1998. — Vol. 11. — №6. — P. 266–272.

151. Montironi R., Mazzucchelli R., Algaba F. et al. Morphological identification of the patterns of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance // *J. Clin. Pathol*. — 2000. — Vol. 53. — №9. — P. 655–665.

152. Muller-Lisse U.G., Scherr M.K., Muller-Lisse U.L. Male pelvis: prostate / Magnetic resonance tomography; ed. by M.F. Reiser, W. Semmler, H. Hricak. — Berlin: Springer Verlag, 2008. — P. 1018–1039.
153. Nakanishi K., Kobayashi M., Nakaguchi K. et al. Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images // Magn. Reson. Med. Sci. — 2007. — Vol. 6. — №3. — P. 147–155.
154. NCCN — 2015: Histopathologic Grade (G). — URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
155. Ocak I., Bernardo M., Metzger G. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate at 3T: a study of pharmacokinetic parameters // AJR Am. J. Roentgenol. — 2007. — Vol. 189. — №4. — P. 849.
156. Otto J., Thormer G., Seiwerts M. et al. Value of endorectal magnetic resonance imaging at 3T for the local staging of prostate cancer // Rofo. — 2014. — Vol. 186. — №8. — P. 795–802.
157. Padhani A.R. et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA // Clin. Radiol. — 2000. — Vol. 55. — P. 99–109.
158. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. — 2005. — Vol. 55. — №2. — P. 74–108.
159. Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M. et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium // Urology. — 2001. — Vol. 58. — №2. — P. 843–848.
160. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update // JAMA. — 2002. — Vol. 277. — P. 1445–1451.
161. Polascik, Thomas J., Imaging and Focal Therapy of Early Prostate Cancer Humana Press, 2013, p. 396.

162. Prando A. et al. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience // *Radiology*. — 2005. — Vol. 236. — №3. — P. 903–910.

163. Pickles M.D., Gibbs P., Sreenivas M., Turnbull L.W. Diffusion-weighted imaging of normal and malignant prostate tissue at 3.0 T // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 2006. — Vol. 23. — P. 130–134.

164. Pohmann R., Von Kienlin M. Accurate phosphorus metabolite images of the human heart by 3D acquisition-weighted CSI // *Magn. Reson. Med.* — 2001. — Vol. 45. — №5. — P. 817–826.

165. Punglia R.S., D'Amico A.V., Catalona W.J. et al Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — №4. — P. 335–342.

166. Qian J., Wollan P., Bostwick D.G. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma // *Hum. Pathol.* — 1997. — Vol. 28. — №2. — P. 143–148.

167. Ramon J., Denis L.J. Prostate cancer. — Berlin: Springer Verlag, 2007. — P. 271.

168. Reinsberg S.A., Payne G.S., Riches S.F. et al. Combined use of diffusion-weighted MRI and ¹H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection // *Am. J. Roentgenol.* — 2007. — Vol. 188. — №1. — P. 91–98.

169. Ren J., Huan Y., Wang H. et al. Seminal vesicle invasion in prostate cancer: prediction with combined T2-weighted and diffusion-weighted MR imaging // *Eur. Radiol.* — 2009. — Vol. 19. — №10. — P. 2481–2486.

170. Ross R., Harisinghani M. Prostate cancer imaging — What the urologic oncologist needs to know // *Radiol. Clin. N. Am.* — 2006. — Vol. 44. — №5. — P. 711–722.

171. Roehl K.A., Antenor J.A., Catalona W.J. Serial biopsy results in prostate cancer screening study // *J. Urol.* — 2002. — Vol. 167. — P. 2435–2479.
172. Röthke M., Blondin D., Schlemmer H.P., Franiel T. PI-RADS Classification: Structured Reporting for MRI of the Prostate, *Clinical Men's Health.* — Berlin, Germany: MAGNETOM Flash, 2013. — P. 30–38.
173. Rouviere O. IRM de la prostate: optimisation des protocoles techniques // *J. Radiol.* — 2006. — Vol. 87. — №2. — P. 210–221.
174. Rouviere O., Hartman R.P., Lyonnet D. Prostate MR imaging at high-field strength: evolution or revolution? // *Eur. Radiol.* — 2006. — Vol. 16. — P. 276–284.
175. Rutter A., Hugenholtz H., Saunders J.K. et al. One-dimensional phosphorus-31 chemical shift imaging of human brain tumors // *Invest. Radiol.* — 1995. — Vol. 30. — №6. — P. 359–366.
176. Saito K., Kaminaga T., Muto S. et al. Clinical efficacy of proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in the diagnosis of localized prostate cancer // *Anticancer Res.* — 2008. — Vol. 28. — №3B. — P. 1899–1904.
177. Sala E., Akin O., Moskowitzetal C.S. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis // *Radiology.* — 2006. — Vol. 238. — №3. — P. 929–937.
178. Sato C., Naganawa S., Nakamura T. et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2005. — Vol. 21. — P. 258–262.
179. Sciarra A., Panebianco V., Ciccariello M. et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging (1H-MRSI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MRI): pattern changes from inflammation to prostate cancer // *Cancer Invest.* — 2010. — Vol. 28. — №4. — P. 424–432.

180. Sciarra A., Barentsz J., Bjartell A. et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing management of prostate cancer // *Eur. Urol.* — 2011. — Vol. 59. — P. 962–977.
181. Sim H.G., Cheng C.W. Changing demography of prostate cancer in Asia // *Eur. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 41. — №6. — P. 834–845.
182. Stewart B.W., Kleihues P. *Le cancer dans le monde.* — Lyon: IARC Press, 2005. — P.364.
183. Scheenen T.W., Klomp D.W., Roll S.A. et al. Fast acquisition-weighted threedimensional proton MR spectroscopic imaging of the human prostate // *Magn. Reson. Med.* — 2004. — Vol. 52. — №1. — P. 80–88.
184. Scheenen T.W., Weiland E., Futterer J.J. et al. Preliminary results of IMAPS : an international multi-centre assessment of prostate MR spectroscopy / 7 Proceedings of the 13th meeting of the International society for magnetic resonance in med.— Berkeley, California: International society for magnetic resonance in medicine, 2005. — P. 153.
185. Scheidler J., Hricak H., Vigneron D.B. et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging — clinicopathologic study // *Radiology.* — 1999. — Vol. 213. — №2. — P. 473–480.
186. Schnall M., Lenkinski B., Milestone B. et al. Localized ¹H spectroscopy of the human prostate in-vivo / Society for magnetic resonance in med. — Berkeley, California: International society for magnetic resonance in medicine, 1990. — Vol. 1. — P. 288.
187. Seltzer S.E., Getty D.J., Tempany CM. et al. Staging prostate cancer with MR imaging: a combined radiologist-computer system // *Radiology.* — 1997. — Vol. 202. — №1. — P. 219–226.
188. Shimofusa R., Fujimoto H., Akamata H., Motoori K., Yamamoto S., Ueda T., Ito H. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2005. — Vol. 29. — P. 149–153.

189. Shukla-Dave A., Hricak A., Eberhardt S.C. et al. Chronic prostatitis: MR imaging and III MR spectroscopic imaging findings — initial observations // Radiology. — 2004. — Vol. 231. — №3. — P. 717–724.
190. Sijens P.E., Knopp M.V., Brunetti A. et al. III MR spectroscopy in patients with metastatic brain tumors: a multicenter study // Magn. Reson. Med. — 1995. — Vol. 33. — №6. — P. 818–826.
191. Sinha S., Sinha U. In vivo diffusion tensor imaging of the human prostate // Magn. Reson. Med. — 2004. — Vol. 52. — P. 530–537.
192. Swanson M.G., Vigneron D.B., Tran T.K. et al. Single-voxel oversampled J-resolved spectroscopy of in vivo human prostate tissue // Magn. Reson. Med. — 2001. — Vol. 45. — №6. — P. 973–980.
193. Swindle P., McCredie S., Russell P. et al. Pathologic characterization of human prostate tissue with proton MR spectroscopy // Radiology. — 2003. — Vol. 228. — №1. — P. 144–151.
194. Thomas M.A., Narayan P., Kurhanewicz J. et al. ¹H MR spectroscopy of normal and malignant human prostates in vivo // J. Magn. Reson. — 1990. — Vol. 87. — P. 610–619.
195. Toyoda K., Kitai S., Ida M. et al. Usefulness of high-b-value diffusion-weighted imaging in acute cerebral infarction // Eur. Radiol. — 2007. — Vol. 17. — №5. — P. 1212–1220.
196. Umbehr M., Kessler T.M., Sulser T. et al. Combined magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // Eur. Urol. — 2009. — Vol. 55. — №3. — P. 575–590.
197. Van der Graaff M., Schipper R.G. MRS of prostatic tissue focussed on the detection of spermine, a possible biomarker of malignant behaviour in prostate cancer. — Berkeley, California: Society of magnetic resonance in medicine, 1998. — P. 613.

198. Van der Graaf M., Schipper R.G., Oosterhof G.O. et al. Proton MR spectroscopy of prostatic tissue focused on the detection of spermine, a possible biomarker of malignant behavior in prostate cancer // *MAGMA*. — 2000. — Vol. 10. — №3. — P. 153–159.
199. Walsh P.C., Gittes R.F., Perlmutter A.P. et al. Benign prostatic hyperplasia / *Campbell's urology*. — Philadelphia, Pa: Saunders, 1986. — P. 1248–1265.
200. Wang L., Mullerad M., Chen H.N. et al. Prostate Cancer: Incremental Value of Endorectal MR Imaging Findings for Prediction of Extracapsular Extension // *Radiology*. — 2004. — Vol. 232. — P. 133–139.
201. Wang L., Mazaheri Y., Zhang J. et al. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy // *Radiology*. — 2008. — Vol. 246. — №1. — P. 168–176.
202. Wang W., Epstein J.I. Small carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study Of 95 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2008. — Vol. 32. — №1. — P. 65–71.
203. Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C. et al. *Campbell-Walsh Urology*. — 9th ed. — Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007. — 765 p.
204. . Wittekind C., Greene F.L., Hutter R.V.P., Klimpfinger M., Sobin L.H. *TNM Atlas*. — 5th ed. (2 printing corrected). — Berlin: Springer, 2007. — P.283–291.
205. Young R.H., Srigley J.R., Amin M.B. et al. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and penis. *Atlas of tumor pathology*. Third series. — Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2000. — 495 p.
206. Yu K.K., Scheidler J., Hricak H. et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging // *Radiology*. — 1999. — Vol. 213. — P. 481–488.

207. Zakian K.L., Eberhardt S., Kleinman S. et al. The utility of H MRSI in detecting cancer in the prostate transition zone / Proceedings of the 101 meeting of the International society for magnetic resonance in med. — Berkeley, California: International society for magnetic resonance in medicine, 2002. — P. 446.

208. Zakian K.L., Eberhardt S., Hricak H. et al. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at H MR spectroscopic imaging — initial results // Radiology. — 2003. — Vol. 229. — №1. — P. 241–247.

209. Zakian K.L., Sircar K., Hricak H. et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy // Radiology. — 2005. — Vol. 234. — №3. — P. 804–814.

210. Zerhouni E.A. Major trends in the imaging sciences:2007 // Radiology. — 2008. — Vol. 249. — P. 403–409.