

*Коссов Ф.А.¹, Булычкин П.В.², Олимов Б.П.¹, Панов В.О.^{1,2}, Ткачёв С.И.², Буйденко Ю.В.²,
Тюрин И.Е.^{1,2}, Долгушин Б.И.², Шимановский Н.Л.³*

РОЛЬ МРТ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ПРИ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МРТ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», 117997, г. Москва

♦ Цель работы – оценить роль динамического контрастного усиления как составной части мультипараметрической магнитно-резонансной терапии (мпМРТ) в диагностике клинического рецидива (КР) рака предстательной железы и оптимизации «спасительной» лучевой терапии (СЛТ).

Материал и методы. При проведении проспективного исследования с участием 89 больных, имеющих маркерный (простатический специфический антиген – ПСА) рецидив рака предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии, предварительное обследование которых указывало на отсутствие отдалённых метастазов, выполняли мпМРТ малого таза как до СЛТ, так и спустя 6 мес после неё (с целью контроля проведенного лечения). У 44 пациентов были проанализированы данные динамической МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ), входящей в мпМРТ, с внутривенным введением различных MR-контрастных средств (МРКС) (одномолярный гадобутрол, полумолярные гадолиамид и гадоверсетамид).

Результаты. С помощью модели множественной линейной регрессии показано, что площадь субстрата КР статистически достоверно коррелирует с уровнем маркера ПСА ($R = 0,74$; $p < 0,0008$) вне зависимости от типа введенного МРКС. Чувствительность мпМРТ в выявлении КР РПЖ составляла 92%, специфичность – 81%, точность – 88%, что оценивали путем сравнения с уровнями ПСА. Применение методики гипофракционирования дозы радиации на область КР РПЖ, выявленного при мпМРТ, показало более прогрессивное падение маркера ПСА в сравнении со стандартной схемой СЛТ (по критерию Мак-Немара $p < 0,03$).

Выявлена статистически достоверная зависимость (по критерию Манна–Уитни $p < 0,018$) изменения сигнала при ДМРТКУ после внутривенного введения МРКС от площади субстрата КР РПЖ и исходной концентрации вводимого МРКС между одномолярным гадобутролом и полумолярными гадолиамидом и гадоверсетамидом.

Заключение. мпМРТ имеет высокую чувствительность, специфичность и точность в выявлении субстрата КР РПЖ. Использование МРКС в исходной концентрации 1,0 ммоль (гадобутрол) достоверно повышают надёжность обнаружения локального КР РПЖ, особенно при выявлении субстрата рецидива достаточно малых и сверхмалых размеров. Применение мпМРТ с использованием МРКС в исходной концентрации 1,0 ммоль (гадобутрол) до начала курса СЛТ помогает спланировать предполагаемую зону лучевого воздействия с целью подведения необходимой для полной резорбции рецидивной опухоли высокой тумороцидной дозы радиации на область КР РПЖ более персонализированно.

Ключевые слова: рецидив рака предстательной железы; лучевая терапия; мультипараметрическая МРТ; динамическая МРТ с контрастным усилением; гадобутрол; гадолиамид; гадоверсетамид.

Для цитирования: Коссов Ф.А., Булычкин П.В., Олимов Б.П., Панов В.О., Ткачёв С.И., Буйденко Ю.В., Тюрин И.Е., Долгушин Б.И., Шимановский Н.Л. Роль МРТ с контрастным усилением при мультипараметрической МРТ в оптимизации лучевой терапии рецидивирующего рака предстательной железы. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(3): 135-141. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-135-141>

Для корреспонденции: Коссов Филипп Андреевич, аспирант кафедры рентгенологии и радиологии РМАНПО, 125993, Москва, E-mail: fil-doc@yandex.ru

*Kossov F.A.¹, Bulychkin P.V.², Olimov B.P.¹, Panov V.O.^{1,2}, Tkachev S.I.², Buydenok Yu.V.²,
Tyurin I.E.^{1,2}, Dolgushin B.I.², Shimanovsky N.L.³*

THE ROLE OF MRI SCAN WITH CONTRAST AMPLIFICATION AT MULTI-PARAMETRIC MRI IN OPTIMIZATION OF X-RAY THERAPY OF RECURRENT CANCER OF PROSTATE

¹«The Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 123995, Moscow, Russian Federation

²«The N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russian Federation

³«The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ The purpose of study is to evaluate the role of dynamic contrast intensification as a constituent of multi-parametric MR-therapy in diagnostic of clinical recurrence of prostate cancer and optimization of salutary X-ray therapy.

Materials and method. The sampling consisted of 89 patients with marker (prostate specific antigen) prostate cancer recurrence after radical prostate ectomy. The preliminary examination established no distant metastases. The multi-parametric MR-imaging of pelvis minor was applied both before salutary X-ray therapy and 6 months later after with purpose of applied treatment control. In 44 patients' analysis was applied to data of dynamic MR-imaging with contrast intensification constituent to multi-parametric MR-imaging with intravenous injection of various MR-mediums (1M Gadobutrol, ½M Gadodiamid and ½M Gadoversetamid).

The results. The model of multiple linear regression was applied to demonstrate that square of substrate of clinical recurrence statistically reliably correlates with level of marker of prostate specific antigen ($R = 0,74$; $p < 0,0008$) independently of type of injected various MR-mediums. The sensitivity of multi-parametric MR-imaging in detection of clinical recurrence of prostate cancer was evaluated by comparison with levels of prostate specific antigen and amounted to 92%, specificity – to 82%, accuracy – to 88%. The application of technique of hypo-fractionating of radiation dose on area of clinical recurrence of

prostate cancer detected by multi-parametric MR-imaging demonstrated more progressive decreasing of marker of prostate specific antigen as compared with standard scheme of salutary X-ray therapy (according McNemar criterion $p < 0,03$).

The statistically reliable dependence (Mann–Whitney criterion $p < 0,018$) of alteration of signal in case of dynamic MR-imaging with contrast intensification after intravenous injection of various MR-mediums from square of substrate of clinical recurrence of prostate cancer and initial concentration of injected various MR-mediums between 1M Gadobutrol and ½M Gadodiamid and ½M Gadoversetamid.

Conclusion. The multi-parametric MR-imaging has high sensitivity, specificity and accuracy in detection of substrate of clinical recurrence of prostate cancer. The application of in initial concentration of 1M (Gadobutrol) reliably increase validity of detection of local clinical relapse of prostate cancer especially in case of detection of substrate of recurrence of enough little and extra-little sizes. The application of multi-parametric MR-imaging using various MR-mediums marker in initial concentration of 1M (Gadobutrol) prior to course of salutary X-ray therapy enables to plan a supposed zone of X-ray impact with the purpose of more personalized brining of high tumorocide dose of radiation at the area of clinical recurrence of prostate cancer needed for full resorption of recurrent tumor.

Keywords: recurrence; prostate cancer; X-Ray therapy; multi-parametric MR-imaging; dynamic MR-imaging with contrast intensification; Gadobutrol; Gadodiamid; Gadoversetamid.

For citation: Kossov F.A., Bulychkin P.V., Olimov B.P., Panov V.O., Tkachev S.I., Buydenok Yu.V., Tyurin I.E., Dolgushin B.I., Shimanovsky N.L. The role of MRI scan with contrast amplification at multi-parametric MRI in optimization of X-ray therapy of recurrent cancer of prostate. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(3): 135-141. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-135-141>

For correspondence: Filipp A. Kossov, post-graduate student of the Chair of Rontgenology and Radiology "The Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", 123995, Moscow, Russian Federation, E-mail: fil-doc@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Kossov F.A. <http://orcid.org/0000-0003-3459-8832>

Bulychkin P.V. <http://orcid.org/0000-0003-3947-1267>

Olimov B.P. <http://orcid.org/0000-0003-3532-8201>

Panov V.O. <http://orcid.org/0000-0001-7534-4818>

Tkachev S.I. <http://orcid.org/0000-0001-5522-2143>

Buydenok Yu.V. <http://orcid.org/0000-0002-0480-8467>

Shimanovsky N.L. <http://orcid.org/0000-0001-6927-7727>

Shorikov M.A. <http://orcid.org/0000-0003-3813-5608>

Tyurin I.E. <http://orcid.org/0000-0003-3931-1431>

Dolgushin B.I. <http://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

Received 15.01.18

Accepted 20.03.18

Введение

После радикальной простатэктомии (РПЭ) у 20–50% больных раком предстательной железы (РПЖ) в пределах 10 лет развивается рецидив опухоли, о чём судят с помощью определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) и методов лучевой диагностики [1]. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации урологов (AUA) на рецидив РПЖ указывает повышение уровня ПСА более чем на 0,2 нг/мл в 3 последовательных измерениях после РПЭ [2]. Такое повышение уровня ПСА (биохимический рецидив (БХР) РПЖ) служит одним из наиболее значимых факторов определения стратегии и важным компонентом решения о применении лучевой терапии (ЛТ). Однако параметры ЛТ зависят от обнаружения, локализации, размеров и границ субстрата рецидивной опухоли, или так называемого клинического рецидива (КР), который при отсутствии регионарных или отдалённых проявлений болезни является причиной увеличения ПСА. У пациентов с возвратным опухолевым процессом точное определение места и размера рецидива, а также количества поражённых лимфатических узлов имеет решающее значение для прогноза успешности ЛТ [3–5].

«Спасительная» лучевая терапия (СЛТ) с использованием современной трёхмерной конформной ЛТ (3DCRT – 3 Dimension Conformal Radiation Therapy) и ее совершенных вариантов – ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy) и ЛТ с модуляцией интенсивности динамическими арка-

ми (VMAT – Volume Modulated Arc Therapy), позволяющих подвести высокую опухолюцидную дозу радиации к опухоли при минимальной нагрузке на окружающие здоровые ткани, является методом выбора в лечении данной категории пациентов с показателем биохимического контроля болезни 86,4% при медиане наблюдения 48 (24–91) мес [5]. В большинстве исследований, особенно ранних, в объём облучения включали ложе удалённой предстательной железы (ПЖ). Однако в последнее время появляются публикации с достоверно более высокими результатами, которые согласно принципу онкологической зональности обосновывают необходимость включения в объём лучевого воздействия помимо области везикуло-уретрального анастомоза зон регионарного метастазирования, к которым относятся общие, наружные и внутренние подвздошные, obturatorные и пресакральные лимфатические узлы [6].

В настоящее время мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) считается методом выбора для визуализации рецидива у таких пациентов [7]. Она позволяет обнаруживать возврат патологии даже у пациентов с низким уровнем ПСА (менее 0,5 нг/мл) [8].

При БХР РПЖ одним из наиболее значимых факторов определения стратегии и важным компонентом успешного проведения СЛТ является обнаружение локализации, размеров и границ субстрата рецидивной опухоли, или КР, который при отсутствии регионарных или отдалённых проявлений болезни становится причиной увеличения ПСА. В этом случае эскалация суммарной очаговой дозы (СОД) с высокой точностью на область

выявленного КР представляется решающим фактором повышения эффективности СЛТ. В качестве примера может служить исследование J.R. Bernard и соавт. [9] с проведением анализа эффективности СЛТ у 364 больных с рецидивом РПЖ после РПЭ, которых разделили на 3 группы в зависимости от величины подведённой СОД: 1-ю группу с наиболее высокой СОД – более 66,6 Гр, 2-ю группу со средней СОД – от 64,8 до 66,6 Гр, 3-ю группу с низкой СОД – менее 64,8 Гр. Медиана наблюдения за пациентами составила 6 лет. Показатели 5-летней биохимической прогрессии были наиболее низкими в 1-й группе (с высокой СОД) – 39%, во 2-й группе (со средней СОД) – 46%, в 3-й группе (с низкой СОД) – 57% ($p = 0,04$). В другом исследовании, выполненном A. Siegmann и соавт. [10], также изучали влияние СОД на эффективность СЛТ. Авторы провели СЛТ в СОД 66,6 Гр 234 больным и 67 пациентам – в СОД 70,2 Гр. У 27% пациентов было зафиксировано прогрессирование после радиотерапии. При величине СОД 66,6 Гр показатель 2-летнего биохимического контроля составил только 71% при СОД 70,2 Гр – 88% ($p = 0,01$).

Современные методы медицинской визуализации, такие как мпМРТ и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ с различными радиофармпрепаратами на основе специфических метаболитов (холин, Ga-PSMA), могут выявлять субстрат заболевания уже на ранних этапах развития КР, когда его величина не превышает нескольких миллиметров, и даже при низких значениях ПСА [11]. Чувствительность и специфичность мпМРТ в диагностике рецидива опухоли в ложе удалённой ПЖ достигают 84–97 и 74–89% соответственно [12–14]. Составной частью мпМРТ является динамическая МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ), эффективность и безопасность которой зависят от выбора МР-контрастного средства (МРКС) [15].

Целью настоящего исследования являлась оценка потенциала мпМРТ в выявлении локализации, размера и границ КР РПЖ для определения стратегии терапии и повышения эффективности СЛТ, а также правильный выбор МРКС для увеличения точности результатов мпМРТ.

Материал и методы

В исследование было включено 89 пациентов с МР РПЖ после проведённой РПЭ. Предварительное обследование показало отсутствие у них отдалённых метастазов. Перед проведением мпМРТ [16, 17] малого таза у больных определяли уровень ПСА. Его также оценивали по окончании и через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после лучевой и/или гормонотерапии.

Контрольное мпМРТ малого таза выполняли через 6 мес после окончания лучевой и/или гормонотерапии для оценки эффективности проведённого лучевого или комбинированного гормонотерапевтического лечения.

Исследование методом мпМРТ проводили на МР-системе Magnetom Espree («Siemens», Германия) с напряженностью поля магнита 1,5 Тл с использованием мультисканальной многоэлементной поверхностной приёмной катушки «для тела» по стандартной методике [2], предусматривающей получение T2 взвешенных изображений (ВИ) на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo (T2 ВИ TSE), без подавления сигнала жировой ткани и с подавлением, в 3 проекциях (сагиттальной, коронарной и косой аксиальной перпендикулярно зоне везикуло-уретрального анастомоза), по-

ле зрения 240 мм, матрица 512×256 , толщина срезов 3 мм, TR/TE = 5300–6800/117–118 мс; получение T1 ВИ на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo (T1 ВИ TSE) в аксиальной проекции, поле зрения 340 мм, матрица 320×256 , толщина срезов 5 мм, TR/TE = 561/14 мс; получение диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с подавлением сигнала от жировой ткани и построением на их основе карт измеряемого коэффициента диффузии (ADC-карты) в аксиальной проекции, поле зрения 240 мм, матрица 160×95 , толщина срезов 3 мм, TR/TE = 4000/105 мс, $b = 50, 1000, 1500$; получение T1 ВИ на основе импульсной последовательности некогерентного градиентного эхо (в варианте 3D volumetric interpolated breath-hold sequence или 3D VIBE) с подавлением сигнала от жировой ткани с высоким разрешением до введения МРКС, поле зрения 240 мм, матрица 243×320 , толщина срезов 2 мм, TR/TE/flip angle = 5,94/2,1 мс/10–12°; T1 ВИ на основе импульсной последовательности сверхбыстрого градиентного эхо (3D TWIST) с подавлением сигнала от жировой ткани – 37 динамических серий с введением МРКС по 8 с каждая в аксиальной проекции с подавлением сигнала жировой ткани, поле зрения 240 мм, матрица 256×192 , толщина срезов 3 мм, TR/TE/flip angle = 4,6/1,86 мс/10°; получение T1 ВИ на основе импульсной последовательности 3D VIBE с подавлением сигнала от жировой ткани с высоким разрешением после введения МРКС, поле зрения 240 мм, матрица 320×243 , толщина срезов 2 мм, TR/TE/flip angle = 5,94/2,1 мс/10–12°.

Подготовка к мпМРТ малого таза включала 2-дневную диету с запретом продуктов, содержащих большое количество белка и клетчатки, газообразующих продуктов. За день до исследования пациенты должны были 1 раз принять слабительное средство в стандартной дозе и не менее чем за 12 ч до исследования – очищающую клизму. В день исследования – лёгкий завтрак, богатый углеводами, с минимальным количеством жидкости. За 10–15 мин до исследования при отсутствии в анамнезе запоров больные принимали м-холиноблокатор гиосцина бутилбромид (Бускопан®, «Istituto De Angeli», Италия) в дозе 10 мг, при наличии запоров – дротаверин (Ношпа®, «Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Co.», Венгрия) в дозе 40–80 мг.

Всем больным с выявленными рецидивами РПЖ после РПЭ без отдалённых метастазов была проведена ЛТ либо в классическом режиме, либо с гипофракционированием дозы радиации.

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

При ЛТ с гипофракционированием дозы радиации выполнялось одновременное воздействие различной величины разовой очаговой дозы (РОД) на различные объёмы облучения на протяжении всего курса ЛТ: на зону регионарного метастазирования величина РОД составляла 1,8 Гр, СОД достигала 46,8 Гр (44 иГр). На ложе удалённой предстательной железы РОД была выше – 2,35 Гр. СОД за весь курс составляла 61,1 Гр (66 иГр), и наиболее высокая доза была применена на область выявленного с помощью мпМРТ РПЖ – РОД 2,5 Гр, СОД 65 Гр (72 иГр).

У 44 пациентов при диагностике КР РПЖ отдельно были проанализированы данные ДМРТКУ, входящей в мпМРТ [16, 17], с внутривенным введением различных

МРКС. Результаты ДМРТКУ малого таза этой категории пациентов были оценены в группах, которым внутривенно вводили либо полумолярные МРКС гадодиамид (Омнискан®, «GE HealthCare», США; 9 пациентов) или гадоверсетамид (Оптимарк®, «Mallinckrodt Chemical», США; 9 пациентов) в дозе 0,1 ммоль/кг (или 0,2 мл/кг) массы пациента при суммарном объёме введения 15,0–20 мл, либо одномолярное МРКС (гадобутрол, Гадовист®, «Bayer», Германия; 26 пациентов) в дозе 0,1 ммоль/кг (или 0,1 мл/кг) при суммарном объёме введения 7,0–7,5 мл.

МРКС вводили с помощью автоматического инжектора Medrad Spectris Solaris EP («Bayer», Германия). Скорость введения составляла для гадодиамида и гадоверсетамида 3,5–4,0 мл/с при общем времени введения от 3,8–4,3 до 5,0–5,7 с, для гадобутрола – 2 мл/с при общем времени введения от 3,5 до 3,8 с.

На типовых кривых измеряли величину изменения интенсивности сигнала при накоплении МРКС (интенсивность сигнала на T1 ВИ при ДМРТКУ) в трех отдельных временных точках измерения: амплитуды пика максимального изменения МР-сигнала, амплитуды сигнала через 20 с после пика максимального изменения МР-сигнала, амплитуды сигнала через 40 с после пика максимального изменения МР-сигнала.

Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения МРТ-сканера Magnetom Espree («Siemens», Германия) Mean Curve.

Результаты и обсуждение

По данным мпМРТ, рецидив РПЖ зарегистрирован у 78 (87,6%) из 89 пациентов. После курса ЛТ при последующих контрольных определениях уровня ПСА у всех больных наблюдалось его прогрессивное падение. У части пациентов (27 человек – 30,3%) ПСА после ЛТ приближался к нулю. В 2 случаях, когда по данным мпМРТ субстрата рецидива выявлено не было, по клиническим показаниям был проведён курс ЛТ. Контрольные пробы ПСА после окончания курса ЛТ у этих больных показали рост маркера (в 2 и 1,5 раза соответственно), что указывает на возможное наличие вторичного процесса вне области таза. В 11 случаях в ложе удалённой ПЖ рецидив отсутствовал. Однако у этих пациентов после курса ЛТ в СОД 66 Гр наблюдалось снижение ПСА в 2 и более раз, которое скорее всего было связано с регрессом локорегионарных рецидивов с крайне маленькими размерами рецидивной опухоли – ниже доступных для визуализации в мпМРТ.

Чувствительность мпМРТ в выявлении рецидивов РПЖ составляла 92%, специфичность – 81%, точность – 88%, что оценивали путём сравнения с данными измерения уровня ПСА. Применение методики гипофракционирования дозы радиации на область КР РПЖ, выявленного при мпМРТ, позволило добиться статистически достоверного (критерий Мак-Немара; $p < 0,03$) более прогрессивного падения уровня биохимического маркера (ПСА) в сравнении со стандартной схемой ЛТ.

В результате анализа типовых кривых изменения сигнала при ДМРТКУ с помощью модели множественной линейной регрессии было показано, что площадь субстрата КР статистически достоверно коррелирует с уровнем маркера ПСА ($R = 0,74$; $p < 0,0008$) вне зависимости от типа введенного МРКС. Статистически достоверной разницы между ходом и параметрами кривых зависимости изменения сигнала при ДМРТКУ после внутривенного введения гадодиамида и гадоверсетами-

да выявлено не было ($p > 0,07$), что позволило объединить этих пациентов в единую группу в 18 человек.

В то же время была выявлена статистически достоверная разница (по критерию Манна–Уитни $p < 0,018$) изменения сигнала при ДМРТКУ после в/в введения МРКС в зависимости от площади субстрата КР РПЖ и исходной концентрации вводимого МРКС между одномолярным гадобутролом и полумолярными гадодиамидами и гадоверсетамидами. При площади субстрата КР РПЖ менее 8 мм интенсивность сигнала при ДМРТКУ после в/в введения гадобутрола была статистически достоверно выше в сравнении с аналогичным параметром в группе пациентов после в/в введения гадодиамида и гадоверсетамида (по критерию Манна–Уитни $p < 0,02$). Медиана интенсивности сигнала ДМРТКУ после в/в введения гадобутрола составляла 1256, при использовании гадоверсетамида – 623. При площади субстрата КР РПЖ более 8 мм статистически достоверных различий в интенсивности накопления всех использованных МРКС обнаружено не было (по критерию Манна–Уитни $p = 0,19$). Медиана интенсивности сигнала при ДМРТКУ после в/в введения гадобутрола при этом составила 1834, а в группе пациентов, в которой вводили гадодиамид и гадоверсетамид, – 1367 при сохранении общей тенденции к менее эффективному влиянию на сигнал при ДМРТКУ МРКС с исходной концентрацией 0,5 ммоль.

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

Иллюстрациями более высокой контрастирующей способности одномолярного гадобутрола по сравнению с полумолярным гадоверсетамидом могут служить рис. 1 и 2.

Полученные нами результаты совпадают с данными литературы данными о том, что мпМРТ обладает высокой эффективностью в выявлении локо-регионарного КР РПЖ [18, 19]. В работе К. Kitajima и соавт. [18] показана высокая чувствительность мпМРТ по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в выявлении субстрата КР РПЖ в ложе удалённой ПЖ: чувствительность мпМРТ составила 85%, ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином – 54,1%. Однако следует отметить, что в рамках этой же работы также была проанализирована чувствительность этих методик в выявлении костных метастазов и вторичного поражения регионарных лимфатических узлов. Согласно полученным данным [18], чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в выявлении вторичного поражения лимфатических узлов оказалась значительно выше по сравнению с мпМРТ (64 и 90% соответственно), в то время как уровни чувствительности этих методик в выявлении костных метастазов были сопоставимы (мпМРТ – 87,5%, ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином – 81,3%).

Проведённый анализ данных о 89 пациентах с КР РПЖ после РПЭ продемонстрировал высокую чувствительность методики мпМРТ в выявлении КР РПЖ даже при сверхнизких значениях ПСА и крайне незначительном размере субстрата рецидива (площадью от 3 мм²). Кроме того, применение МРКС гадобутрола имеет преимущество перед полумолярными МРКС (гадоверсетамидом и гадодиамидом) в выявлении субстрата заболевания малых (около 8 мм²) и сверхмалых

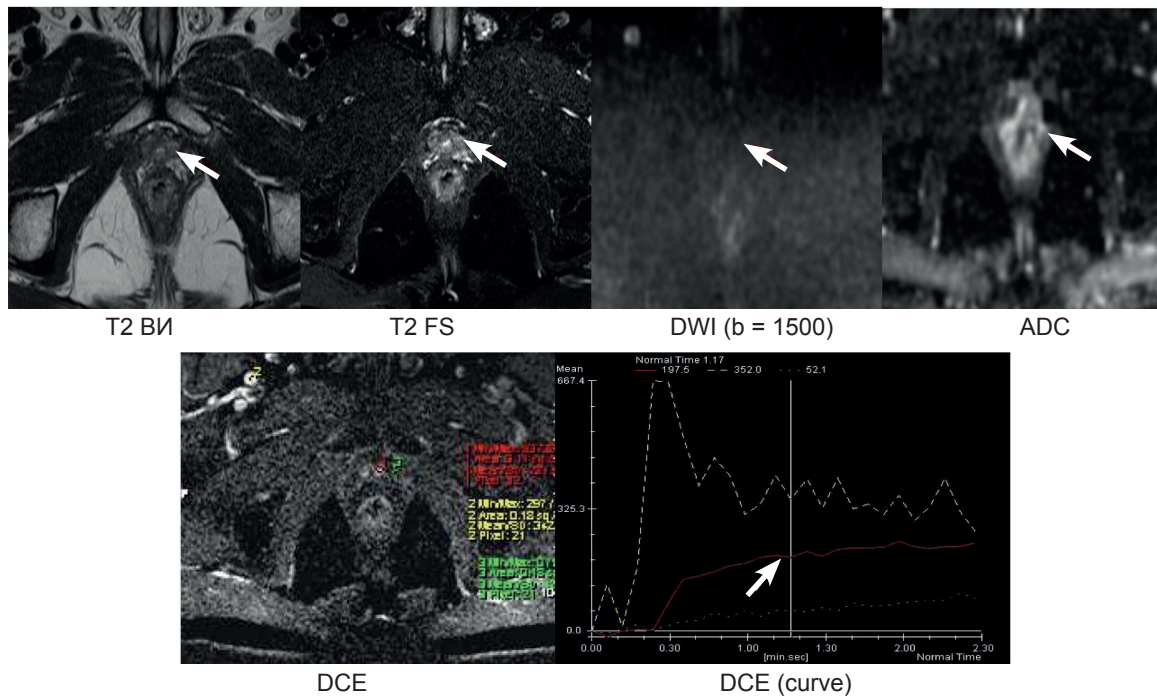


Рис. 1. МР-изображения органов малого таза в аксиальной проекции (б о л ь н о й Б., 67 лет, 3 года после РПЭ, уровень общего ПСА 0,228 нг/мл).

В зоне везикуло-уретрального анастомоза слева от уретры (на 4 ч условного циферблата в аксиальной проекции) определяется узловое образование уплотнённой структуры (указано стрелками) с нечёткими неровными контурами, размером до 3×3 мм, с ранним и активным накоплением МРКС гадобутола (указано стрелкой). На T2 WI очаг дифференцируется слабо на фоне фиброзных изменений. На DWI очаг имеет незначительно повышенный сигнал с соответствующим снижением на ADC-карте. Низкая интенсивность сигнала может привести к диагностической ошибке. Динамическое контрастирование с гадобутолом позволило чётко визуализировать зону клинического рецидива. Здесь и на рис. 2: T2 WI – T2 взвешенные изображения; T2 FS – T2 взвешенные изображения с селективным подавлением сигнала от жировой ткани; DWI (b = 1500) – диффузионно-взвешенные изображения с фактором взвешенности b = 1500; ADC – измеряемый коэффициент диффузии; DCE – динамическое контрастное усиление; DCE (curve) – графическое изображение интенсивности накопления контрастного препарата в зависимости от времени (в с).

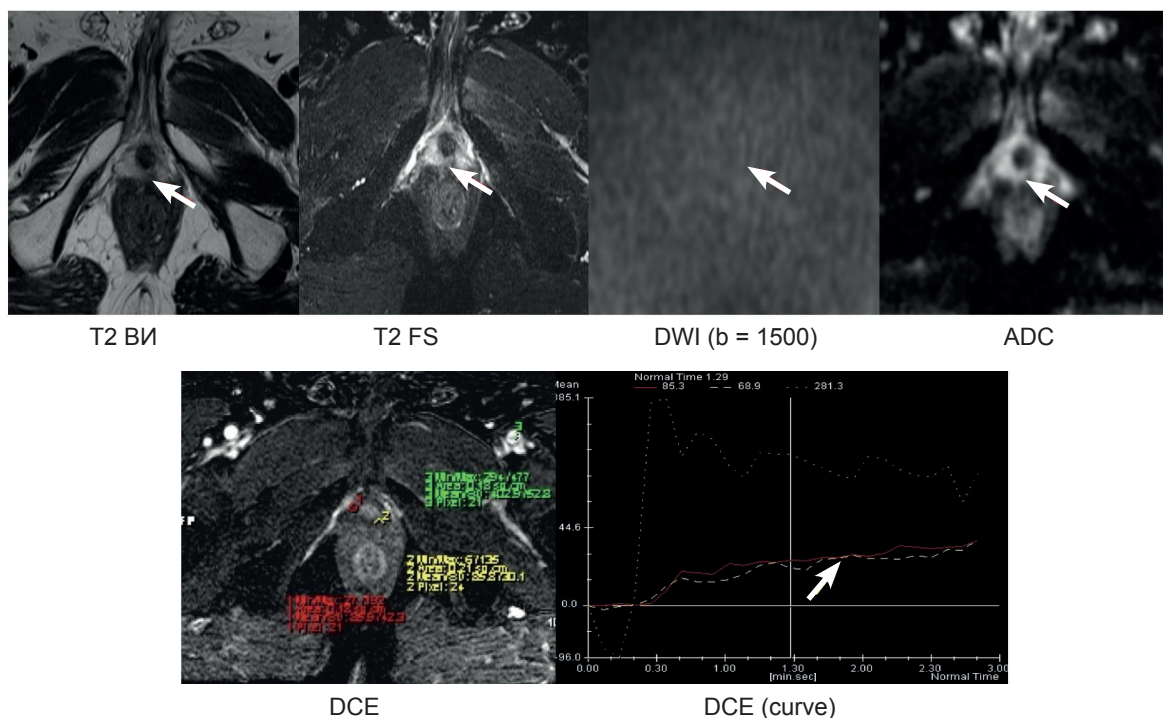


Рис. 2. МР-изображения органов малого таза в аксиальной проекции (б о л ь н о й Р., 72 года, 2,5 года после РПЭ, уровень ПСА 0,345 нг/мл).

В зоне везикуло-уретрального анастомоза слева от уретры (на 5–6 ч условного циферблата в аксиальной проекции) определяется узловое образование уплотнённой структуры (указано стрелками) с нечёткими неровными контурами, размером до 4×3 мм. На T2 WI и DWI с ADC-картой очаг дифференцируется слабо на фоне фиброзных изменений. При введении МРКС гадоверсетамида отмечается его менее активное и замедленное накопление по сравнению с гадобутолом (указано стрелкой) с более низким значением интенсивности сигнала на T1 WI, что не позволяет в рамках представленного исследования достоверно определить наличие КР РПЖ.

размеров (менее 8 мм²) и низких значениях ПСА, повышая уровень чувствительности мпМРТ в диагностике КР РПЖ. Эти результаты подтверждают более высокую диагностическую эффективность одномолярного гадобутрола по сравнению с полумолярными МРКС при выявлении очаговых опухолевых образований, зарегистрированную ранее для головного мозга [20], а также более высокую способность гадобутрола контрастировать патологические очаги в простате по сравнению с полумолярным МРКС [15].

Необходимо также подчеркнуть, что гадобутрол характеризуется отличной переносимостью даже у больных с почечной недостаточностью [21] и в отличие от полумолярных гадоверсетамида и гадодиамида относится к более стабильным макроциклическим МРКС, которые рекомендованы как более безопасные препараты, создающие наименьший риск, связанный с высвобождением свободного гадолиния и депонированием его в тканях и внутренних органах [22, 23].

Заключение

Метод мпМРТ имеет высокую чувствительность, специфичность и точность в выявлении субстрата КР РПЖ. Использование МРКС в исходной концентрации 1 ммоль/л (гадобутрол) достоверно повышает надёжность выявления локального КР РПЖ, особенно при обнаружении субстрата рецидива достаточного малых и сверхмалых размеров (площадью до 8 мм²), что делает гадобутрол препаратом выбора в диагностике КР РПЖ.

Применение мпМРТ при топометрической подготовке к СЛТ позволяет создать чёткое объёмное 3D-представление о зоне, подвергаемой радиотерапии, – локализации, размерах и границах рецидивной опухоли, что является обязательным компонентом в определении успешного лучевого лечения данной категории больных.

Метод мпМРТ с применением макроциклического одномолярного МРКС нового поколения (гадобутрол) помогает спланировать предполагаемую зону лучевого воздействия и его дозу более персонализированно (более точно определить зону и дозу лучевого воздействия). Если при крайне небольших размерах рецидивной опухоли, не выявленной с помощью мпМРТ, для её резорбции достаточна доза 66 Гр, при более значительных по размеру опухолях, выявленных с помощью мпМРТ, для обеспечения высокой вероятности полного регресса опухоли требуется более высокая СОД излучения и/или комбинация с гормональными препаратами, что доказано многочисленными биологическими и клиническими исследованиями. В будущем мы надеемся получить результаты, подтверждающие более высокую эффективность диагностики рецидива РПЖ с помощью гадобутрола не только для оптимизации лучевой терапии, но и для выживаемости больных РПЖ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 3, 4, 6-15, 17, 18 см. References)

2. Ахвердиева Г.И., Панов В.О., Тюрин И.Е., Долгушин Б.И., Матвеев В.Б., Камолов Б.Ш. и др. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Онкоурология*. 2015; 11(4): 72-80.
5. Ткачев С.И., Матвеев В.Б., Булычкин П.В. «Спасительная» лучевая терапия после радикальной простатэктомии с использованием

ем последних достижений в радиационной онкологии. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21(1-2): 28-316.

16. Коссов Ф.А., Черняев В.А., Ахвердиева Г.И., Камолов Б.Ш., Абдулин И.И. Роль и значение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2017; 13(1): 122-33.
19. Ахвердиева Г.И., Санай Э.Б., Панов В.О., Тюрин И.Е., Матвеев В.Б., Шимановский Н.Л. Роль искусственного контрастирования при МРТ-диагностике рака предстательной железы (Обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2012; (1): 92-101.
20. Трофимова Т.Н., Шимановский Н.Л. Новые возможности улучшения дифференциальной диагностики инсульта и опухолей головного мозга с помощью МРТ с контрастным усилением Гадолюксом. *Лучевая диагностика и терапия*. 2016; (2): 93-109.
21. Шимановский Н.Л., Наполов Ю.К. Применение магнитно-резонансной визуализации с контрастным усилением для диагностики заболеваний мочевыделительной системы. I. Диагностика морфологических и функциональных нарушений. I. Магнитно-резонансная ангиография почек. *Урология*. 2006; (6): 93-5.
22. Харламов В.Г., Кулаков В.Н., Липенгольц А.А., Шимановский Н.Л. Стабильность гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств в присутствии ионов цинка и кальция в различных средах. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2016; (1): 73-8.
23. Панов В.О., Шимановский Н.Л. Диагностическая эффективность и безопасность макроциклических гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017; 98(3): 159-66.

REFERENCES

1. Alfaron A., Panebianco V., Schillaci O., Salciccia S., Cattarino S., Mariotti G. et al. Comparative analysis of multiparametric magnetic resonance and PET-CT in the management of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 84(1):109-21.
2. Akhverdiev G.I., Panov V.O., Tyurin I.E., Dolgushin B.I., Matveev V.B., Kamolov B.Sh., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Tomography in the Diagnosis of Local Recurrence of Prostate Cancer after radical prostatectomy. *Onkourologiya*. 2015; 11(4): 72-80. (in Russian)
3. Schiavina R., Ceci F., Borghesi M., Brunocilla E., Vagnoni V., Gacci M. et al. The dilemma of localizing disease relapse after radical treatment for prostate cancer: which is the value of the actual imaging techniques? *Curr. Radiopharm.* 2013; 6(2): 92-5.
4. Kim Y.J., Song C., Eom K.Y., Kim I.A., Kim J.S. Lymph node ratio determines the benefit of adjuvant radiotherapy in pathologically 3 or less lymph node-positive prostate cancer after radical prostatectomy: a population-based analysis with propensity-score matching. *Oncotarget*. 2017; 8(66): 110625-34.
5. Tkachev S.I., Matveev V.B., Bulychkin P.V. Salvage radiation therapy after radical prostatectomy using the latest advances in radiation oncology. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2016; 21(1-2): 28-316. (in Russian)
6. Song C., Kang H.C., Kim J.S., Eom K.Y., Kim I.A., Chung J-B. et al. Elective pelvic versus prostate bed-only salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Strahlentherapie und Onkol.* 2015; 191(10): 801-9.
7. Dal Pra A., Panje C., Zilli T., Arnold W., Brouwer K., Garcia H. et al. Salvage radiotherapy for macroscopic local recurrences after radical prostatectomy: A national survey on patterns of practice. *Strahlentherapie und Onkol.* 2017; 194(1): 9-16.
8. Couñago F., del Cerro E., Recio M., Diaz A.A., Marcos F.J., Cerezo L. et al. Role of 3T multiparametric magnetic resonance imaging without endorectal coil in the detection of local recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: the radiation oncology point of view. *Scand. J. Urol.* 2015; 49(5): 360-5.
9. Bernard J.R., Buskirk S.J., Heckman M.G., Diehl N.N., Ko S.J., Macdonald O.K. et al. Salvage Radiotherapy for Rising Prostate-Specific Antigen Levels After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Dose-Response Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76(3): 735-40.
10. Siegmann A., Bottke D., Faehndrich J., Lohm G., Miller K., Bartkowiak D. et al. Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy im-

- proves biochemical progression-free survival: Results of a retrospective study. *Strahlentherapie und Onkol.* 2011; 187(8): 467-72.
11. Amzalag G., Rager O., Tabouret-Viaud C., Wissmeyer M., Sfakianaki E., De Perrot T. et al. Target definition in salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer: The role of advanced molecular imaging. *Front. Oncol.* 2016; 6: 73.
 12. Cirillo S., Petracchini M., Scotti L., Gallo T., Macera A., Bona M.C. et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur. Radiol.* 2009; 19(3): 761-9.
 13. Boonsirikamchai P., Kaur H., Kuban D.A., Jackson E., Hou P., Choi H. Use of maximum slope images generated from dynamic contrast-enhanced MRI to detect locally recurrent prostate carcinoma after prostatectomy: A practical approach. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012; 198(3): W228-36.
 14. Wassberg C., Akin O., Vargas H.A., Shukla-Dave A., Zhang J., Hricak H. The incremental value of contrast-enhanced MRI in the detection of biopsy-proven local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: Effect of reader experience. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012; 199(2): 360-6.
 15. Durmus T., Vollnberg B., Schwenke C., Kilic E., Huppertz A., Taupitz Franiel T.M. et al. Dynamic contrast enhanced MRI of the prostate: comparison of gadobutrol and Gd-DTPA. *Rofo.* 2013; 185(9): 862-8.
 16. Kossov F.A., Chernyaev V.A., Akhverdiewa G.I., Kamolov B.Sh., Abdulin I.I. Role and significance of multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Onkourologiya.* 2017; 13(1): 122-33. (in Russian)
 17. Röthke M., Blondin D., Schlemmer H.P., Franiel T. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Rofo.* 2013; 185(3): 253-61. (in German)
 18. Kitajima K., Murphy R.C., Nathan M.A., Froemming A.T., Hagen C.E., Takahashi N. et al. Detection of Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Comparison of 11C-Choline PET/CT with Pelvic Multiparametric MR Imaging with Endorectal Coil. *J. Nucl. Med.* 2014; 55(2): 223-32.
 19. Akhverdiewa G.I., Sanay E.B., Panov V.O., Tyurin I.E., Matveev V.B., Shimanovskiy N.L. The Role of contrast medium enhancement in MRI Diagnosis of Prostate Cancer (Review). *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2012; (1): 92-101. (in Russian)
 20. Trofimova T.N., Shimanovskiy N.L. New opportunities to improve differential diagnosis of stroke and brain tumors with MRI with contrast enhancement of Gadovist. *Lučevaya diagnostika i terapiya.* 2016; (2): 93-109. (in Russian)
 21. Shimanovskiy N.L., Napolov Yu.K. Application of magnetic resonance imaging with contrast enhancement for the diagnosis of diseases of the urinary system. I. Diagnosis of morphological and functional disorders. Magnetic resonance angiography of the kidneys. *Urologiya.* 2006; (6): 93-5. (in Russian)
 22. Kharlamov V.G., Kulakov V.N., Lipengol'ts A.A., Shimanovskiy N.L. Stability of gadolinium-containing magnetic resonance contrast agents in the presence of zinc and calcium ions in various media. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2016; (1): 73-8. (in Russian)
 23. Panov V.O., Shimanovskiy N.L. Diagnostic efficacy and safety of macrocyclic gadolinium-containing magnetic resonance contrast agents. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2017; 98(3): 159-66. (in Russian)