

О.А. Кононенко¹, О.М. Гаврилюк¹, О.А. Войленко¹, О.Е. Стаховський¹, М.В. Пікуль¹,
Ю.В. Вітрук¹, П.С. Вукалович¹, А.В. Тимошенко¹, Р.Ф. Гарбар², Д.О. Кошель¹, Б.О. Гречко¹,
В.Й. Вітрук², Е.О. Стаховський¹

Особливості ранньої діагностики раку передміхурової залози

¹Національний інститут раку, Київ, Україна

²Центр сучасної урології, Київ, Україна

Одержано 11.10.2022

Прийнято до друку 18.10.2022

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.47-3.29105

Мультипараметричну магнітно-резонансну томографію (мпМРТ) з динамічним контрастним підсиленням розроблено для покращення ранньої діагностики раку передміхурової залози (РПЗ). Метою ретроспективного дослідження було оцінити ефективність (чутливість та специфічність) мпМРТ в діагностиці РПЗ шляхом порівняння результатів мпМРТ (Prostate Imaging Reporting and Data System — PI-RADS) та результатів гістологічного висновку щодо біопсійного матеріалу. Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз даних щодо 139 чоловіків з підозрою на РПЗ, яким було проведено мультифокальну біопсію передміхурової залози в Національному інституті раку та Центрі сучасної урології в період 2020–2022 рр. Усім хворим виконували системну біопсію передміхурової залози з 12 точок у поєднанні з таргетною біопсією (2–3 біоптати в зоні передбачуваного ураження за даними мпМРТ). Середній вік пацієнтів становив 66 ± 8 (65–67) роки; $M \pm SD$ (95% довірчий інтервал). Медіана простатспецифічного антигену — 10,6 (6,9; 18,7) нг/мл, Ме 25–75%. Результати. Чутливість мпМРТ (частка істинно позитивних випадків РПЗ) становила 87%; специфічність (частка хибно негативних випадків РПЗ) — 27%. Частота хибно позитивних — 73%, хибно негативних — 13%. Преваленс (частка популяції з РПЗ) — 70%. Прогностичність позитивного результату — 74%. Прогностичність негативного результату — 46%. Діагностична точність методу — 69%. Висновок. Інтерпретація мпМРТ в рамках PI-RADS залишається суб'єктивною, тому слід враховувати клінічні дані пацієнта.

Ключові слова: мпМРТ; PI-RADS; рак передміхурової залози; проміжінна біопсія передміхурової залози; трансректальна біопсія передміхурової залози.

ВСТУП

Рак передміхурової залози (РПЗ) залишається другою за частотою онкопатологією і посідає п'яту позицію серед причин смерті від раку серед чоловіків у світі [1]. В Україні РПЗ характеризується найбільшим щорічним приростом захворюваності на 100 тис. чоловічого населення. За оперативними даними Національного канцер-реєстру, у 2020 р. виявлено 6006 нових випадків РПЗ. Максимальних значень показник захворюваності досягає у вікових групах 70–74 та 80–84 роки. Починаючи з вікової категорії 50–54 роки і до 70–74 років у кожній старшій групі рівень захворюваності зростає у 2–3 рази. Як наслідок, ця патологія посідає друге місце у структурі захворюваності чоловічої популяції віком 55–74 років і перше місце у віковій групі 75+ [2]. Тому існує нагальна потреба в покращенні діагностичних підходів для раннього та ефективного виявлення РПЗ. Як відомо, підвищений ризик РПЗ характерний для чоловіків віком від 50 років [3] або від 45 років у разі обтяженого сімейного анамнезу [4]. Мутація генів *BRCA 1* і *2* пов'язана з більш клінічно значущим РПЗ [5, 6]. Крім того, у чоловіків з рівнем простатспецифічного антигену (ПСА) >1 нг/мл у віці 40 років і >2 нг/мл у віці 60 років відмічають вищий ризик смерті від РПЗ або виявлення метастатичного РПЗ через кілька десятків років [7, 8]. Пальцеве ректальне дослідження (ПРД) має чутливість і специфічність менше 60%, внаслідок чого не можна рекомендувати його для виключення РПЗ [9]. Визначення рівня ПСА володіє вищою прогностичною цінністю, ніж зміни при ПРД, у той же час ПСА є органоспецифічним, а не специфічним для раку онкомаркером [10], що пояснює високий рівень (до 27% за показника ПСА 3,1–4 нг/мл) хибно негативного РПЗ [11]. Скринінг РПЗ за допомогою ПСА дозволяє покращити ранню діагностику хворих і знизити смертність від цієї онкопатології, проте гіпердіагностика та гіперлікування перешкоджають впровадженню обов'язкового скринінгу на державному рівні,

та вимагають пошуку шляхів усунення вказаних проблем [12]. Щоб допомогти виправити вказані недоліки ранньої діагностики РПЗ, розроблено мультипараметричну магнітно-резонансну томографію (мпМРТ) з динамічним контрастним підсиленням. Головною метою мпМРТ є збільшення виявлення клінічно значущого РПЗ на ранніх стадіях, покращення стадіювання на доопераційному рівні та, відповідно, планування лікування таких пацієнтів. Проте ефективність мпМРТ залишається дискусійною, частина урологів до теперішнього часу має скептичне ставлення до чутливості та специфічності цього методу [13]. Також наріжним каменем у ранній діагностиці РПЗ залишається метод біопсії передміхурової залози (ПЗ). Трансперінеальна і трансректальна біопсія — два основних методи забору зразків ПЗ для морфологічного дослідження. Існує ряд відмінностей між ними, серед яких місце та напрям проколу, зона забору біоптатів, ризики інфекційних та геморагічних ускладнень. Дотепер оптимальна стратегія біопсії для виявлення РПЗ остаточно не визначена.

Мета: оцінити ефективність (чутливість та специфічність) мпМРТ в діагностиці РПЗ, шляхом порівняння результатів мпМРТ (Prostate Imaging Reporting and Data System — PI-RADS) та результатів гістологічного висновку щодо біопсійного матеріалу (як референтного стандарту діагностики).

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз даних щодо 139 чоловіків з підозрою на РПЗ, яким проведено мультифокальну біопсію ПЗ у Національному інституті раку (НІР) та Центрі сучасної урології у період 2020–2022 рр. Усім хворим виконували системну біопсію ПЗ з 12 точок у поєднанні з таргетною біопсією (2–3 біоптати в зоні передбачуваного ураження за даними мпМРТ). Середній вік пацієнтів становив 66 ± 8 (65–67) роки; $M \pm SD$ (95% довірчий інтервал (ДІ)). Медіана ПСА — 10,6 (6,9; 18,7) нг/мл, Ме — 25–75%. Підозрілі дані ректального огляду та підвищений рівень ПСА були приводом для виконання

мпМРТ, за даними якого оцінювали розмір та кількість вогнищ, їх топографію, а також об'єм ПЗ. мпМРТ виконували на високопольному томографі (1,5 Тесла). У разі відсутності атіпових ділянок ПЗ під час ПРД, а також локалізації вогнищ у передній її частині за даними мпМРТ перевага надавалася проміжній біопсії. Остання виконувалася з контролем за допомогою ультразвукового дослідження під внутрішньовенним наркозом.

За даними гістологічного аналізу аденокарциному ПЗ підтверджено у 70% хворих, як видно з табл. 1, найчастіше виявляли ISUP grade groups 1 та 2 (за Глісоном 3+3 та 3+4) — 39,2 та 36,1% відповідно.

Таблиця 1 Основні параметри досліджуваних пацієнтів, n=139

Параметр	Результат, n=139
Вік, років; M±SD (95% ДІ)	66±8 (65–67)
ПСА, Me (25–75%), нг/мл	10,6 [6,9; 18,7]
мпМРТ, PI-RADS, n (%)	
1	3 (2,2)
2	21 (15,1)
3	19 (13,7)
4	53 (38,1)
5	43 (30,9)
Діаметр ураження, Me (25–75%), мм	15 [12; 23]
Мультифокальні вогнища (>2), n (%)	44 (31,6)
Об'єм ПЗ, Me (25–75%), см ³	52,1 [37,1; 69,9]
Біопсія: проміжна/трансректальна, n (%)	80 (57,5)/59 (42,5)
Патологістологічний висновок: аденокарцинома, n (%)	98 (70,5)
ISUP, n (%)	
1	38 (39,2)
2	35 (36,1)
3	12 (12,4)
4	8 (8,2)
5	4 (4,1)

РЕЗУЛЬТАТИ

Проведений аналіз локалізації підозрілої ділянки ураження за даними мпМРТ показав, що на передню частину ПЗ припадало 92 (28,7%) вогнища, що становить майже $\frac{1}{3}$ загальної кількості вогнищ (321), виявлених при мпМРТ. Вогнища передньої частини ПЗ є практично недосяжними для трансректальної біопсії і потенційно можуть бути не верифіковані під час цієї процедури.

Аналіз збігу підозрілих вогнищ за даними мпМРТ та біопсії не показав статистично значущої різниці залежно від виду біопсії (проміжна/трансректальна) (табл. 2). Слід зауважити, що трансректальна біопсія виконувалася у разі виявлення під час пальпації підозрілих вогнищ у ПЗ на противагу проміжній біопсії, яка була пріоритетом у сумнівних випадках та за відсутності ділянок ущільнення під час ПРД. Таким чином, збіг даних щодо локалізації вогнищ на мпМРТ та за даними біопсії спостерігався лише у 54,1% випадків після трансректальної біопсії і у 60,6% — після проміжньої біопсії, що вказує на доцільність комбінації системної і таргетної біопсії.

Таблиця 2 Аналіз частоти збігу локалізації вогнищ PI-RADS (>3) в порівнянні з даними біопсії ПЗ (трансректальна/проміжна), $p=0,81$; $\chi^2=0,41$

Біопсія	Результат	
	позитивний	негативний
Трансректальна, n=37 (%)	20 (54,1)	17 (45,9)
Проміжна, n=61 (%)	37 (60,6)	24 (39,4)
Достовірність	$p=0,81$; $\chi^2=0,41$	

Таблиця 3 Позитивна прогностична цінність доброякісних і злоякісних вогнищ, що виявлені за даними мпМРТ, за показником шкали PI-RADS та групами ISUP

Показник шкали PI-RADS v2	Загальна кількість вогнищ, n	РПЗ не виявлено, n (%)	ISUP 1, n (%)	ISUP 2, n (%)	ISUP 3, n (%)	ISUP >4, n (%)
1–2	24	11 (45,8)	9 (37,5)	2 (8,3)	2 (8,3)	-
3	19	9 (47,3)	6 (31,6)	3 (15,8)	1 (5,3)	-
4	53	22 (41,5)	15 (28,3)	12 (22,6)	4 (7,5)	3 (5,7)
5	43	3 (6,9)	8 (18,6)	18 (41,9)	5 (11,6)	9 (20,9)
Достовірність	$p=0,36$; $\chi^2=2,1$					

Проведено аналіз позитивної прогностичної цінності мпМРТ за вогнищами PI-RADS у детекції РПЗ за групами ISUP (табл. 3). Як видно з представленої таблиці, вищий рівень PI-RADS характерний для більш агресивних форм РПЗ, у той же час у 55% пацієнтів з PI-RADS 1–2-ї категорії було верифіковано аденокарциному шляхом мультифокальної системної біопсії, що виконувалася на підставі клінічної підозри щодо РПЗ (за даними рівня ПСА та ПРД).

Відповідно до настанови з описової статистики в медицині [14] усі випадки, які підлягали аналізу, було розділено на істинно позитивні (ІП), хибно негативні (ХН), хибно позитивні (ХП), істинно негативні (ІН) (табл. 4), що дало можливість визначити ефективність мпМРТ у діагностиці РПЗ.

Таблиця 4 Показники ефективності мпМРТ у діагностиці РПЗ

PI-RADS	РПЗ	Немає	Усього
Позитивні (>3)	85 (a) (ІП)	30 (b) (ХП)	115 (a+b)
Негативні (1–2)	13 (c) (ХН)	11 (d) (ІН)	24 (c+d)
Усього	98 (a+c)	41 (b+d)	a+b+c+d

Проведений математичний розрахунок дав можливість визначити показники ефективності мпМРТ. Чутливість методу (частка ІП випадків РПЗ) становила: $a/(a+c)=85/98 \cdot 100\%=87\%$; специфічність (частка ІН випадків РПЗ): $d/(b+d)=11/41 \cdot 100\%=27\%$. Частота ХП: $b/(b+d)=30/41 \cdot 100\%=73\%$. Частота ХН: $c/(a+c)=13/98 \cdot 100\%=13\%$. Преваленс (частка популяції з РПЗ): $(a+c)/(a+b+c+d)=98/139 \cdot 100\%=70\%$. Прогностичність позитивного результату: $a/(a+b)=85/115 \cdot 100\%=74\%$. Прогностичність негативного результату: $d/(c+d)=11/24 \cdot 100\%=46\%$. Діагностична точність методу: $(a+d)/(a+b+c+d)=96/139 \cdot 100\%=69\%$.

ОБГОВОРЕННЯ

Висока негативна діагностична цінність мпМРТ обумовлює дилему для значної частини урологів, коли існує клінічна підозра на РПЗ (на підставі рівня ПСА, ПРД), а за даними мпМРТ передбачається низька вірогідність цієї онкопатології. За даними нашого дослідження, частка ХН випадків РПЗ становила 27%, при цьому 9 (37,5%) вогнищ були віднесені до групи ISUP 1, і по 2 (8,3%) — ISUP 2 та 3, тобто мав місце клінічно значущий РПЗ.

Слід зауважити, що в інтерпретації як мпМРТ, так і біопсії, мали місце суб'єктивні фактори, що могли вплинути на результати дослідження. мпМРТ виконувалося в різних діагностичних центрах і, відповідно, висновки надавали різні спеціалісти, лише 30 (21,6%) досліджень мпМРТ було переглянуто в діагностичному центрі НІР. Серед МРТ-досліджень, щодо яких у НІР було проведено консультації, збіг висновків відмічався у 23 (76,7%) випадках. В інших 7 (23,3%) випадках висновків мпМРТ мали місце розходження оцінки вірогідності РПЗ як у бік нижчого, так і вищого рівня PI-RADS. Така розбіжність в оцінках мпМРТ ПЗ радіологами вказує на складність діагностики РПЗ, зокрема в оцінці мпМРТ ПЗ. Як результат, очевидним є необхідність систематичного підвищення кваліфікації радіологів в інтерпретації мпМРТ ПЗ з метою коректної оцінки вірогідності наявності клінічно значущого раку.

З іншого боку, не дивлячись на те, що біопсія виконувалася за однією стандартною схемою, вагомим чинником якості проведеної біопсії є досвід та навички уролога, який безпосередньо виконує біопсію. При цьому він повинен володіти знаннями, що дозволяють інтерпретувати мпМРТ-зображення самостійно, що дозволить чітко визначитися з показаннями

до біопсії, її виду (трансректальна/промежинна), а також проведення таргетної біопсії безпосередньо в підозрілій зоні ПЗ.

Виходячи з вищевказаного, стратегія ранньої діагностики РПЗ має ґрунтуватися на скринінгу РПЗ за допомогою ПСА, з урахуванням різних прогностичних факторів РПЗ (вік, сімейний анамнез), ПРД, коректної інтерпретації мпМРТ, що обумовлює правильний вибір виду біопсії і мінімізує вірогідність ХН результатів.

ВИСНОВКИ

Інтерпретація мпМРТ у рамках PI-RADS залишається суб'єктивною, тому слід враховувати клінічну картину пацієнта (ректальний огляд, ПСА та ін.).

Для адекватної та надійної оцінки мпМРТ ПЗ необхідний високий рівень знань, систематичне підвищення кваліфікації, оцінка результатів сертифікованими спеціалістами, гістологічна кореляція та обов'язковий аудит якості.

У разі локалізації підозрілих вогнищ РПЗ (PI-RADS >3) в передній частині ПЗ доцільною є системна промежинна біопсія ПЗ в комбінації з таргетною біопсією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., Гулак, Л. О., & Куценко, Л. Б. (2022). Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / за ред. А. Ф. Шипка. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, 23, 129.
- Carlsson, S., Assel, M., Ulmert, D., Gerdtsso, A., Hugosson, J., Vickers, A., & Lilja, H. (2017). Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50–54 Years. A Population-based Cohort Study. *European Urology*, 71(1), 46–52. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.026.
- Albright, F., Stephenson, R. A., Agarwal, N., Teerlink, C. C., Lowrance, W. T., Farnham, J. M., & Albright, L. A. (2015). Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*, 75(4), 390–398. doi: 10.1002/pros.22925.
- Page, E. C., Bancroft, E. K., Brook, M. N., Assel, M., Hassan Al Bhattat, M., ... Eeles, R. A. (2019). Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *European Urology*, 76(6), 831–842. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.019.
- Mano, R., Tami, S., Kedar, I., Benjaminov, O., Baniel, J., Tabachnik, T., Margel, D. (2018). Malignant Abnormalities in Male BRCA Mutation Carriers: Results From a Prospectively Screened Cohort. *JAMA Oncol*, 2018. 4: 872. *JAMA Oncology*, 4(6), 872–874. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0271.
- Vickers, A. J., Ulmert, D., Sjoberg, D. D., Bennette, C. J., Björk, T., Gerdtsso, A., ... Lilja, H. (2013). Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. *The BMJ*, 346, f2023. doi: 10.1136/bmj.f2023.
- Carlsson, S., Assel, M., Sjoberg, D., Ulmert, D., Hugosson, J., Lilja, H., Vickers, A. (2014). Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *The BMJ*, 348, g2296. doi: 10.1136/bmj.g2296.
- Naji, L., Randhawa, H., Sohani, Z., Dennis, B., Lautenbach, D., Kavanagh, O., ... Profetto, J. (2018). Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine*, 16(2), 149–154. doi: 10.1370/afm.2205.
- Catalona, W. J., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Flanigan, R. C., ... Southwick, P. C. (1994). Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of Urology*, 151(5), 1283–1290. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35233-3.
- Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., ... Coltman C. A. Jr. (2004). Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *The New England Journal of Medicine*, 350(22), 239–246. doi: 10.1056/NEJMoa031918.

12. Стаховский, Э. А., Федоренко, З. П., Витрук, Ю. В., Литвиненко, Р. А., Пикуль, М. В., & Кононенко, А. А. (2016). Скрининг рака предстательной железы. *Клиническая онкология*, 1(21), 50–53.

13. Heidenreich, A. (2011). Consensus criteria for the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of prostate cancer: not ready for routine use. *European Urology*, 59(4), 495–497. doi: 10.1016/j.eururo.2011.01.013.

14. Lang, T. A., & Secic, M. (2008). *How To Report Statistics in Medicine. Annotated Guidelines for Authors* (2nd ed.). American college of physicians.

Peculiarities of early prostate cancer diagnostics

O.A. Kononenko¹, O.M. Havryliuk¹, O.A. Voylenko¹, O.E. Stakhovsky¹, M.V. Pikul¹, Y.V. Vitruk¹, P.S. Vukalovich¹, A.V. Tymoshenko¹, R.F. Harbar², D.O. Koshel¹, B.O. Grechko¹, V.Y. Vitruk², E.O. Stakhovsky¹.

¹National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

²Center of Modern Urology, Kyiv, Ukraine

Introduction. Prostatic multi-parametric magnetic resonance imaging (mpMRI) has been developed to improve the early diagnosis of prostate cancer (PCa). **The study aimed** to evaluate the efficacy (sensitivity and specificity) of mpMRI in the diagnosis of PCa, by comparing the results of mpMRI (Prostate Imaging Reporting and Data System — PI-RADS) with the results of pathological reports. **Materials and methods.** Retrospective cross-sectional analysis of 139 men with suspected PCa who underwent multifocal biopsy of the prostate at the National Cancer Institute and the Center for Modern Urology between 2020 and 2022. All patients underwent a systemic biopsy of the prostate gland from 12 points, in combination with a cognitive targeted biopsy (2–3 biopsies in the area of the suspected lesion according to mpMRI data). **Results.** The average age of the patients was 66±8 (65–67) years; M±SD (95% confidence interval). Median PSA level — 10.6 (6.9; 18.7) ng/ml, Me 25–75%. The sensitivity of mpMRI (proportion of true positive cases of PCa) was 87%; specificity (proportion of false negative cases of PCa) — 27%. The frequency of false positives is 73%. The frequency of false negatives is 13%. Prevalence (proportion of the population with PCa) is 70%. Predictability of a positive result is 74%. The probability of a negative result is 46%. The diagnostic accuracy of the method is 69%. **Conclusion.** The interpretation of mpMRI within the framework of PI-RADS remains subjective, therefore the clinical data of the patient should be taken into account.

Key words: mpMRI; PI-RADS; prostate cancer; transperineal prostate biopsy (TPP-biopsy); transrectal prostate biopsy.

Адреса для листування:

Кононенко Олексій Анатолійович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: kononenko_ol@ukr.net

Correspondence:

Oleksii Kononenko
33/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022
National Cancer Institute
E-mail: kononenko_ol@ukr.net