

Відкрита розширена тазова лімфодисекція як валідація результатів проведення мультипараметричної магнітно-резонансної томографії з контрастним підсиленням при виявленні метастатичного ураження лімфовузлів у хворих на рак передміхурової залози проміжного та високого ризику

С. В. Головка, Я. М. Клименко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання прогностичної значущості застосування мультипараметричної МРТ (мпМРТ) з аналізом таких показників, як чутливість та специфічність у хворих на рак передміхурової залози (РПЗ) проміжного та високого ризику під час проведення відкритої розширеної тазової лімфодисекції (рТЛД) з подальшим гістологічним контролем.

Матеріали та методи. У ретроспективному порівняльному дослідженні, яке проводили упродовж 2011–2021 рр., проаналізовано історії хвороб 517 чоловіків, яким перед призначенням пункційної біопсії було виконане передопераційне мпМРТ-дослідження в одному високоспеціалізованому діагностичному центрі. У хворих було вперше виявлено та гістологічно підтверджено РПЗ проміжного або високого ризику і виконано відкриту радикальну простатектомію (РПЕ), яку проводили у двох інших лікувальних закладах.

У ході дослідження було проаналізовано такі параметри МРТ, як чутливість та специфічність, порівняно випадки позитивного МРТ з результатами патоморфологічного дослідження лімфовузлів (ЛВ) для виявлення взаємозв'язків рівня ПСА, індексу Глісона, локалізації ураження і розмірів ЛВ, а також проведено аналіз доцільності радикального лікування.

Результати. Під час дослідження метастатичне ураження лімфовузлів (ЛВ+) виявлено у 31 (5,9%) хворого. Водночас результати МРТ було позитивними у 49 (9,4%) пацієнтів. Індивідуальна чутливість мпМРТ становила 30,4%, специфічність – 90,6%. МРТ-позитивні випадки були достовірно частіше виявляли при збільшеній кількості ЛВ (у середньому 5,4 проти 2,3; $p < 0,001$) та при ЛВ більшого діаметра (14,4 проти 5,3 мм; $p < 0,05$).

Результати дослідження свідчать, що прогностична модель з використанням передопераційної МРТ та стратифікації ризику за програмою Національної комплексної онкологічної мережі США (NCCN) підвищує діагностичну точність виявлення ураження ЛВ.

Висновки. МРТ має досить обмежену чутливість щодо рутинного стадіювання ЛВ. МРТ-позитивні випадки переважно виявляються при значному ураженні ЛВ. У комбінації з NCCN-номограмами ризику передопераційна мпМРТ може покращити предиктивну цінність досліджень.

Ключові слова: рак передміхурової залози, радикальна простатектомія, лімфатичні вузли, магнітно-резонансна томографія.

Open extended pelvic lymph node dissection as validation of the results of preoperative multiparametric contrast-enhanced magnetic resonance imaging in detection of lymph node metastases in intermediate- and high-risk prostate cancer

S. V. Golovko, Ya. M. Klymenko

The objective: to evaluate the prognostic significance of the use of multiparametric MRI (mpMRI) with the analysis of such indicators as sensitivity and specificity in patients with prostate cancer (PC) of intermediate and high risk during open extended pelvic lymph node dissection (EPLND) with subsequent histological control.

Materials and methods. In a retrospective comparative study, which was conducted during 2011–2021, the medical histories of 517 men who had preoperative mpMRI examination in one highly specialized diagnostic center before the puncture biopsy were analyzed. Intermediate or high-risk prostate cancer was first diagnosed and histologically confirmed in the patients, and open radical prostatectomy (RPE) was performed in two other medical institutions.

During the study, MRI parameters such as sensitivity and specificity were analyzed, cases of positive MRI were compared with the results of a pathomorphological examination of lymph nodes (LN) to reveal the relationship between the PSA level, Gleason index, location of the lesion and size of the LN, and the feasibility of radical treatment was also analyzed.

Results. During the study, metastases in lymph nodes (LN+) were detected in 31 (5.9%) patients. At the same time, MRI results were positive in 49 (9.4%) patients. Individual sensitivity of mpMRI was 30.4%, specificity - 90.6%. MRI-positive cases were significantly more often detected with an increased number of LN (on average, 5.4 vs. 2.3; $p < 0.001$) and with larger diameter LN (14.4 vs. 5.3 mm; $p < 0.05$).

The results of the study show that the prognostic model using preoperative MRI and risk stratification according to the program of the National Comprehensive Cancer Network of the USA (NCCN) increases the diagnostic accuracy of detecting LN lesions.

Conclusions. MRI has a rather limited sensitivity for routine staging of LN. MRI-positive cases are mostly found with significant damage to the LN. In combination with NCCN risk nomograms, preoperative mpMRI may improve the predictive value of studies.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, lymph nodes, magnetic resonance imaging.

Виявлення поширення ракового процесу у лімфатичні вузли (ЛВ) відіграє важливу роль у виборі лікувальної стратегії, що включає хірургічне вилучення уражених ЛВ або проведення променевої терапії з додатковим урахуванням зони уражених лімфатичних колекторів [1–4]. Рання та тривала гормональна терапія у хворих з позитивними лімфовузлами (ЛВ+) забезпечує достовірне збільшення канцер-специфічної виживаності та знижує ризик рецидиву [2, 4, 5].

Довготривале спостереження (>10 років) за хворими на рак передміхурової залози (РПЗ) після проведення радикального лікування без виконання лімфодисекції або із стандартним її варіантом виявило наявність рецидиву захворювання у понад 50% чоловіків у стадії рТЗ [6]. Радикальна простатектомія з розширеною тазовою лімфодисекцією (рТЛД) за наявності раку проміжного та високого ризику спроможна покращити виживаність без ПСА-прогресування, що додатково підтверджує важливість передопераційного виявлення хворих з ЛВ+ [3].

Дисекція виключно в ділянці обтураторної ямки пропускає приблизно 50–70% ЛВ+ випадків [11, 12, 15]. Відомо, що послідовне застосування таких візуалізаційних методик, як ультразвукове дослідження (УЗД) та комп'ютерна томографія (КТ), має низьку чутливість та специфічність [13, 14]. Тому була запропонована більш сучасна методика ідентифікації ураження ЛВ різних анатомічних локалізацій – мультипараметрична магнітно-резонансна томографія (мпМРТ). Вона має комбіновану візуалізацію на основі традиційної Т1-зваженої МРТ (Т1W1) у поєднанні з Т2-зваженою МРТ (Т2W1) з використанням спеціальних функціональних модальностей, що включають дифузну-зважену МРТ, динамічну МРТ з контрастним підсиленням та магнітно-резонансну спектроскопію [8]. Проте на сьогодні існує обмежена кількість досліджень, що порівнюють результати МРТ-візуалізацій з гістологічними даними [9, 10].

Аналізуючи застосування позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) у поєднанні з КТ, слід зазначити, що при порівнянні ацетат-ПЕТ/КТ з холін-ПЕТ/КТ частота виявлення метастатичного ураження ЛВ у випадках біохімічного рецидиву після радикального лікування була еквівалентною [19, 20]. Але при цьому ацетат-ПЕТ/КТ вивчали переважно в контексті визначення локальних уражень у випадках біохімічного рецидиву та використовували лише в декількох медичних центрах у всьому світі. Тому ацетат-ПЕТ/КТ раніше не рекомендували як метод, що прогнозує доцільність застосування рТЛД з метою гістологічної верифікації.

Мета дослідження: оцінювання прогностичної цінності застосування мпМРТ з аналізом таких показників, як чутливість та специфічність у хворих на РПЗ проміжного та високого ризику під час проведен-

ня відкритої рТЛД з подальшим гістологічним контролем, а також визначення характеристик МРТ-ЛВ+ порівняно з негативними для оцінки індивідуальні якості мпМРТ в клінічній практиці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До ретроспективного порівняльного дослідження, яке проводили із серпня 2011 року до вересня 2021 року, були включені історії хвороб 517 пацієнтів з РПЗ проміжного (240) та високого ризику (277) за класифікацією Д'Аміко [41] з ризиком інвазії ЛВ >20% за номограмами Briganti et al. [40].

Клінічну стадію пухлини визначали за допомогою показників пальцевого ректального дослідження, УЗД та результатів 12-точкової біопсії ПЗ. Учасники дослідження мали клінічну стадію Т1с-Т3NxM0, показники Глісона 6–9, рівень простатспецифічного антигена (ПСА) 5–106 нг/мл, вік ≤ 75 років. У хворих не було протипоказань до проведення радикальної позадулонної простатектомії. Показники передопераційного обстеження пацієнтів наведені в табл. 1. Хворі мали негативні результати остеосцинтиграфії перед виконанням мпМРТ. Пацієнтам виконували рТЛД не раніше ніж 4 тиж після виконання пункційної біопсії. Усім учасникам дослідження стадіювання РПЗ визначали під час проведення відкритої позадулонної простатектомії.

Кожному хворому з діагностованим РПЗ перед оперативним втручанням виконували МРТ, що включало Т1W1-, Т2W1-, DWI- (дифузну-зважене зображення) та DCEI-зображення. ЛВ+ при МРТ визначались за умови, що їх розмір перевищував 6 мм.

Усіх пацієнтів було розподілено на три групи залежно від кількості ЛВ+:

- відсутність ЛВ,
- 1 ЛВ+,
- 2 та більше ЛВ.

Додатково до передопераційного мпМРТ було використано дані стратифікації ризику за системою Національної комплексної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) з метою предикції можливих метастазів у ЛВ.

- Класифікація ризику за NCCN включає 5 категорій:
- дуже низький (Т1с, індекс Глісона ≤ 6 , ПСА <10 нг/мл, <3 позитивних стовпчика при пункційній біопсії);
 - низький (Т1-Т2а, індекс Глісона ≤ 6 , ПСА <10 нг/мл);
 - проміжний (Т2в-Т2с або індекс Глісона 7 або ПСА=10–20 нг/мл);
 - високий (Т3а або індекс Глісона 8–10 або ПСА >20 нг/мл);
 - дуже високий (Т3б-Т4а або первинний зразок Глісона 5) [43].

Представлені когорти у цьому дослідженні були додатково об'єднані у три категорії, а саме:

1. Група низького ризику (категорія дуже низького ризику та низького ризику).
2. Група проміжного ризику.
3. Група високого ризику (категорія високого та дуже високого ризику).

Радіолог, який спеціалізується на МРТ-медицині, з досвідом ≥ 10 років, аналізував патологічні вогнища та нефізіологічні зміни розмірів вказаних фокусів. Вогнища вважались малігнізованими, якщо зміни відповідали наступним критеріям:

- 1) зменшення інтенсивності сигналу $>30\%$ при T2-зваженому зображенні;
- 2) гетерогенний сигнал (вузол переважно строкатого вигляду), дискретні фокальні дефекти (ізолювані островці із сигналом високої інтенсивності);
- 3) вузли із центральною зоною гіперінтенсивності у поєднанні з периферичним зменшенням інтенсивності сигналу.

ЛВ визнавалися позитивними за умови їх збільшення (>6 мм у найкоротшій осі) та визначались у вигляді овальної або округлої форми. Слід враховувати, що мпМРТ може давати хибно-позитивні результати у випадках реактивної нодальної гіперплазії або гранульоматозної хвороби, за яких зменшується кількість макрофагів у випадках доброякісного збільшення ЛВ [25]. Цей факт враховували при уточненні характеристики ЛВ за підозри злоякісності.

Для кожної із 6 анатомічних зон, де виконувалась розширена лімфодисекція, оцінювали наявність метастазів у ЛВ (так або ні) як частину клінічного передопераційного обстеження перед виконанням рТЛД.

Таблиця 1

Показники передопераційного дослідження пацієнтів

Показник	Значення
Кількість пацієнтів	517
Середній вік (коливання), років	68 (55–77)
Середній рівень PSA (коливання), нг/мл	14,2 (5–42)
Клінічна T-стадія, n (%)	
T1c	141 (27,2)
T2	240 (46,4)
T3	136 (26,4)
Індекс Глісона, сума, n (%)	
6	57 (11,0)
7	358 (69,2)
8	60 (11,6)
9	42 (8,2)
Стратифікація ризику за Д'Аміко	
Проміжний	240 (46,4)
Високий	277 (53,6)
Відсотковий ризик інвазії ЛВ за даними номограм Briganti et al. [40], n	
19–59	345
≥ 60	172

Було додатково залучено ще одного лікаря-радіолога МРТ, повторно проаналізовано дані мпМРТ «всліпу» та порівняно їх з попередньою загальною інформацією з метою врахування можливих коливань показників дослідження.

Хірургічна техніка

Було застосовано екстраперитонеальний відкритий доступ. Спочатку виконували ревізію зовнішніх клубових вузлів (від зовнішньої та загальної клубової артерії до сечоводу та глибокої v. circumflexa з мобілізацією n. genitofemoralis). Далі було мобілізовано обтураторну ямку (простір між зовнішньою клубовою веною та обтураторним нервом) та в останню чергу було виконано ревізію внутрішнього клубового простору (від обтураторного нерва нижче до внутрішньої клубової артерії та глибокого тазового дна). По три зразки з кожного боку відправляли на патоморфологічне дослідження в окремих контейнерах. Хірургічне втручання виконувала та сама бригада фахівців з досвідом РПЕ понад 10 років та кількістю операцій >100 .

Гістопатологічна оцінка. Відповідаючи стандартним методикам, що виконуються понад 10 років, зразки були фіксовані в 4% буферному розчині формальдегіду адекватного об'єму. ЛВ <10 мм у діаметрі досліджували самостійно. ЛВ >10 мм у діаметрі були розсічені подовжно крізь ворота або надрізались на окремі шматочки з інтервалом ≈ 3 мм (залежно від розмірів ЛВ). Після дегідратації алкоголем протягом 21 год зразки фіксували в парафін та зафарбовували гематоксиліном та еозином.

Для кожної групи ЛВ реєстрували загальну кількість ЛВ та число ЛВ з метастазами. Також було проаналізовано наявність екстрагландулярної екстензії та найбільші розміри метастазів. Якщо була необхідність підтвердження метастазів малих розмірів, використовували імуногістохімічне дослідження із застосуванням первинних або вторинних моноклональних антитіл.

Статистичний аналіз. За даними деяких авторів, ЛВ+ чутливість при виконанні ПЕТ/КТ з $[^{11}\text{C}]$ ацетатом коливалась у межах $70 \pm 10\%$ (виявлено від 17 ЛВ+ до 25 ЛВ+ хворих); рівень достовірності становив 5% [44]. Було визначено, що чутливість становила 30,1%. Водночас у 5,9% чоловіків виявлено ЛВ+ після рТЛД, що потребувало виконання щонайменше 500 оперативних втручань для досягнення первинної мети дослідження.

Усі дані ретроспективно реєстрували у персональній базі даних із подальшим аналізом. Оцінювали чутливість, специфічність, позитивну предиктивну цінність (ППЦ), негативну предиктивну цінність (НПЦ) мпМРТ за допомогою стандартної математичної моделі з урахуванням індивідуальних та анатомічних даних. Істинно ЛВ+ хворі, визначені за допомогою мпМРТ, порівнювались із чоловіками з хибно ЛВ- за показниками рівня ПСА, індексу Глісона, розповсюдженості лімфатичних метастазів, розмірами ЛВ та прогнозування ураженості ЛВ. Категоричні зміни порівнювали за допомогою точного тесту Фішера. Для параметрів, що мають нормальну дистрибуцію, використовувався незалежний t-тест. Для даних, що не мають нормальних параметрів дистрибуції, застосовува-

ли U-тест Манна-Уїтні. Аналіз проводили з використанням програми «Statistics» v.10.0. Показник $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усього було отримано 8457 ЛВ, у середньому 17,2 ЛВ на кожного хворого (коливання 8–36). З урахуванням анатомічної локалізації відзначено такий розподіл: 3129 (37%), 3298 (39%) та 2030 (24%) ЛВ вилучено із загальної клубової ділянки, обтураторної ямки та внутрішньої клубової ділянки відповідно (табл. 2). Загалом ЛВ були гістологічно позитивними у 31 (5,9%) хворих із 517, тільки 6 пацієнтів входили до групи проміжного ризику (19,3%). Інші чоловіки становили групу високого ризику (80,7%).

Були отримані результати застосування передопераційного мпМРТ (дослідник № 1), а саме: істинно позитивні – 31 (5,9%) пацієнт, хибно позитивні – 20 (3,9%) чоловіків. Гістологічно один ЛВ+ був виявлений у 14 (45,1%) хворих, два позитивних ЛВ – у 7 (22,5%) хворих, три та більше ЛВ+ зафіксовано у меншій кількості хворих (див. табл. 2). Усі результати МРТ були інформативними.

Була підтверджена статистично достовірна відмінність між кількістю виявлених метастатичних ЛВ (5,4 проти 2,3) та максимальними розмірами онкологічних вогнищ (14,4 проти 5,3 мм) між МРТ-позитивними та негативними результатами відповідно. Найбільший розмір метастатичних ЛВ, які не були виявлені за допомогою МРТ, дорівнював 11 мм. Дослідження виявило, що специфічність методу становила 90,1%, чутливість – 30,1%. За NCCN, ризик ураження ЛВ (виключно номограмний) та в комбінації з передопераційним МРТ становив: чутливість – 90,1% та 99,1% відповідно; специфічність – 52,8% та 48,1% відповідно (табл. 3).

Мультифакторний аналіз продемонстрував, що результати передопераційної мрМРТ ($p < 0,001$), клінічна стадія ($p = 0,001$) та біопсійний індекс Глісона ≥ 8 ($p < 0,001$) були статистично значущими предикторами патоморфологічного ураження ЛВ, що далі розглядалось як специфічні зміни та оцінювались як ЛВ+.

Було проведено interobserver-аналіз на індивідуальному рівні (для дослідника 2). У дослідника 2 специфічність становила 94,4%, чутливість – 31,2%. Дані статистично достовірно не відрізнялись від результатів дослідника 1. Серед 52 хворих із ЛВ+ при передопераційній МРТ тільки 31 хворий мав післяопераційне патоморфологічне підтвердження лімфодулярних метастазів. Крім того, серед 26 хворих з одним позитивним ЛВ при передопераційному МРТ тільки у 14 (53,8%) пацієнтів було патоморфологічне підтвердження ЛВ+ у післяопераційний період. МРТ-позитивні випадки були виявлені достовірно частіше при збільшеній кількості ЛВ (у середньому 5,4 проти 2,3; $p < 0,001$) та при ЛВ більшого діаметра (14,1 проти 4,9 мм, $p = 0,001$).

Неінвазивна візуалізація з використанням мпМРТ швидко розвивається, але наразі спостерігається недостатня кількість досліджень з якісною базою об'рунто-

Результати дослідження передопераційного мпМРТ, n (%)

Показник	Значення
Пацієнти	517 (100)
МРТ ЛВ+ хворі	51/517 (9,8)
МРТ істинно ЛВ+ хворі	31/517 (5,9)
МРТ хибно ЛВ+ хворі	20/517 (3,9)
Середня (коливання) кількість ЛВ, отриманих від 1 хворого	17,2 (8–31)
Отримані ЛВ, n (%)	
Усього	8457 (100)
Зовнішня клубова артерія	3129 (37)
Обтураторна ямка	3298 (39)
Внутрішня клубова артерія	2030 (24)
Гістологічно підтверджені ЛВ+	31 (5,9)
1 вузол, n (%) від 31	14 (45,1)
2 вузли, n (%) від 31	7 (22,5)
3 вузли, n (%) від 31	5 (16,2)
4 вузли, n (%) від 31	3 (9,6)
5 вузлів, n (%) від 31	1 (3,3)
6 вузлів, n (%) від 31	1 (3,3)

Таблиця 3

Чутливість, специфічність та предиктивна цінність використаних методів

Показник	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ
Передопераційна МРТ	30,1	90,1	17,1	94,2
NCCN	90,1	52,8	9,6	98,9
Передопераційна МРТ + NCCN	99,1	48,1	32,4	93,6

Примітки: ППЦ – позитивна предиктивна цінність; НПЦ – негативна предиктивна цінність; МРТ – магнітно-резонансна томографія; NCCN – Національна комплексна онкологічна мережа.

ваних доказів реальної ролі сучасних візуалізаційних методик. Результати досліджень ретроспективно визначили потенційне значення мпМРТ у стадіюванні ураження ЛВ порівняно із «золотим стандартом», а саме – рТЛД у достатній когорті хворих. На сучасному рівні у передопераційному стадіюванні підвищилась роль ацетат-ПЕТ/КТ (ацетат – основний донор вуглецю клітини). При виконанні ПЕТ/КТ спостерігається первинна затримка трейсера у тканинах пухлини, що обумовлено участю ацетату в анаболічних процесах [16], при цьому амплітуда сигналу залежить саме від активності пухлинного росту.

Актуальні роботи, що досліджували потенційне стадіювання РПЗ з використанням ацетат-ПЕТ/КТ, були проаналізовані у системному огляді та мета-аналізі [17]. Більшість досліджень стосувались первинної пухлини простати або ЛВ-стадіювання у випадках

біохімічного рецидиву після радикального лікування. Діагностичні результати були еквівалентні даним застосування холін-ПЕТ [19, 20], хоча істинна точність ацетат-ПЕТ/КТ порівняно з рТЛД залишається недостатньо визначеною. Проте в Україні використання ПЕТ/КТ досить дорого коштує. Тому аналіз можливостей мпМРТ у передопераційній діагностиці ураження ЛВ залишається доволі актуальним.

Останнім часом пропонуються різні системи стратифікації ризику прогресування РПЗ (номограми), що базуються на початкових значеннях ПСА, індексу Глісона і клінічній Т-стадії та включають стратифікацію ризику за D'Amico, практичні рекомендації NCCN і таблиці Партіна [36].

Таблиці Партіна були першими номограмами, які прогнозували частоту локалізованого РПЗ, вірогідність отримання позитивного хірургічного краю, ризик ураження сім'яних міхурців та ЛВ після виконання РПЕ. Ці таблиці застосовують найбільш доступні передопераційні фактори, що включають сироватковий ПСА, клінічну стадію та індекс Глісона [18]. Таблиці Партіна насамперед базувались на показниках хворих, яким виконували РПЕ з 1982 до 1991 рр., з подальшим вдосконаленням на підставі нових даних, що були отримані з 2006 до 2011 рр. [21]. Предиктивна точність таблиць Партіна щодо інвазії лімфатичних вузлів (ЛВ) коливалась від 76% до 84% [22–24, 26]. Останнім часом таблиці Партіна часто використовують з метою прийняття рішення щодо доцільності виконання лімфодисекції під час РПЕ.

NCCN-стратифікація ризику враховує щонайменше клінічну стадію, грейд та рівень ПСА та застосовується для оптимальної лікувальної опції, а також з метою прогнозування вірогідності біохімічного рецидиву після радикального локального лікування [27, 29]. NCCN-практичні рекомендації (номограми щодо вірогідності ЛВ) також використовують для прогнозування ЛВ+ процесу після лімфодисекції. Крім того, класифікація ризику за D'Amico була спочатку впроваджена з метою предикції біохімічного рецидиву у хворих на РПЗ після радикального лікування [28].

Наведені вище три методи використовують найчастіше в рутинній клінічній практиці. Під час порівняння наведених класифікацій ризику та номограм J. Abdollah et al. [26] зазначив, що результати застосування NCCN-лімфонодулярних номограм (AUC 82%) мають перевагу над таблицями Партіна (73%) та ризик-класифікацією за D'Amico (75%). Однак серед трьох зазначених номограм немає жодного візуалізаційного дослідження (включаючи передопераційну мпМРТ), що було б спроможне прогнозувати ЛВ. Тому було проаналізовано, чи може мпМРТ покращити прогностичну цінність традиційних номограм. Це дослідження оцінювало діагностичну точність передопераційного МРТ у хворих, яким виконували РПЕ з рТЛД, та можливість передопераційного МРТ у покращенні діагностичної цінності традиційного NCCN.

Поява мультипараметричної МРТ, як відомо, забезпечила більш точну діагностику РП у чоловіків із підвищеним рівнем ПСА, специфічність досягає до 90% та має негативну предиктивну цінність до 85% [30, 31].

З метою підвищення чутливості та специфічності у виявленні підозрілих вогнищ всередині ПЗ мпМРТ комбінує традиційні T1W1 та T2W1 з різними функціональними візуалізаційними можливостями (що включають мінімум два варіанти). DWI та магнітно-резонансна спектроскопія підвищують специфічність вогнищевих характеристик, а DCE збільшує чутливість у разі виявлення РПЗ [8].

Застосування інших візуалізаційних технологій, на жаль, не завжди покращує результати ідентифікації ураження тазових ЛВ. Так, у недостатньо коректному дослідженні M. M. Heck et al [32] з аналізом N-стадіювання вивчали результати обстеження 33 хворих на первинний РП проміжного та високого ризику з використанням дифузно-зваженого зображення (DWI) МРТ та [11С]-холін ПЕТ/КТ. Наступна рТЛД виявила 14 ЛВ+ хворих, вісім з яких були визначені будь-яким попереднім (МРТ або ПЕТ/КТ) візуалізаційним методом. Автори повідомили, що чутливість становила 57% при специфічності 79% для DWI. Водночас чутливість дорівнювала 57% при специфічності 90% для [11С]-холіну ПЕТ/КТ. Це свідчить про те, що жоден з методів не мав переваги. Інші порівняльні дослідження результатів ПЕТ/КТ також підтвердили недостатню чутливість зазначеного методу [33, 34]. Зазначені роботи мали певні недоліки, що включали в себе малу кількість виконаних рТЛД з великою кількістю досліджуваних ЛВ [30], або малу кількість хворих [35], або недостатню кількість лімфодисекцій, або недостатню інформацію стосовно точної кількості вилучених ЛВ [33].

M. C. Schumacher et al. [35] порівняли результати рТЛД та гістології з даними ацетат-ПЕТ/КТ у 19 хворих, при цьому тільки у 9 з них була виявлена ЛВ. У цій невеликій групі ацетат-ПЕТ/КТ виявився дійсно позитивним у трьох випадках та хибно-негативним в одному випадку. У дослідженні не було хибно-позитивних результатів, що привело до чутливості 75% та специфічності 100% для невеликої кількості хворих (висновки базувались тільки на 4 випадках).

Результати іншого дослідження свідчать про відносно низьку чутливість, але високу специфічність візуалізаційного методу ацетат-ПЕТ/КТ. Діагностичні критерії були жорсткими та потребували значного поглинання трейсеру ЛВ для підтвердження малігнізації, що, вірогідно, приводило до високої специфічності та диференціювання розширеного ураження ЛВ+ від поодиноких ЛВ+ випадків з високим ступенем interobserver-конкордантності. Аналіз 8 випадків з підтвердженням накопиченням трейсеру (але без морфологічних КТ-ознак) продемонстрував помітне падіння чутливості, специфічності, позитивної предиктивної цінності та точності. Це вказує на те, що клінічна інтерпретація даних була добре збалансованою. Результати дослідження засвідчили, що більш агресивна інтерпретація зображення призводить до зменшення позитивної ППЦ за відсутності покращення чутливості. Це відповідає неспецифічній природі [11С]-ацетату, що спроможний значно поглинатись навіть у доброякісних ЛВ за умови підвищення анаболічного метаболізму у вказаних вогнищах [42]. Дослідження також відповідає критеріям Quality Assessment of Diagnostic

Assurasy (QUADAS) процедури, що використовується багатьма авторами більшості європейських країн для характеристики рівня доказовості діагностичних досліджень [42]. Водночас виявлено, що виживаність без неспішності лікування була гіршою у групі пацієнтів з хибно-позитивними результатами ацетат-ПЕТ/КТ порівняно з істинно негативними хворими. Це наводить на думку, що подальше ураження не завжди виявляється інтраопераційно або патоморфологічно.

У дослідженнях J. S. Wolf et al. та A. Heidenreich et al. при визначенні лімфодулярних метастазів мпМРТ показало високу специфічність (91–97%), але низьку чутливість (14–36%) [9, 11]. А. М. Hövels et al. у проведеному мета-аналізі відзначають недостатність виконання МРТ для детекції лімфодулярних метастазів [13]. Враховуючи досить низьку чутливість, МРТ у монорежимі не рекомендоване для визначення ІЛВ у хворих без підозри на їх ураження після проведення КТ [37].

Інші дослідники проаналізували історії хвороби 1528 пацієнтів, яким була виконана РПЕ з ТЛД. Це була одна з найбільших когорт, яка ретельно оцінена. У цьому дослідженні результати мпМРТ продемонстрували високу специфічність (91,7%) та відносно низьку чутливість (30,8%) [7].

Наше дослідження також виявило недостатню діагностичну цінність досліджуваної методики (чутливість, специфічність), незважаючи на спроби оптимізувати кожний радіологічний крок. Використання рТЛД є важливою опцією для оцінювання інформативності новітніх візуалізаційних технологій, що намагаються підвищити якість ЛВ-стадіювання. Більшість номограм, які використовуються для оцінювання ризику метастазування, базуються на гістологічному матеріалі ТЛД, що обмежується обтураторною ямкою з 5–7 ЛВ з кожного боку [38, 39].

Дослідження, що планували лікувальну стратегію з наявністю ураження ЛВ або інтактними ЛВ, мали

подібні недоліки. Навіть ті дослідження, що аналізували виключно чутливість візуалізаційних технологій, були недостатньо коректними внаслідок того, що хірургічні дані базувались на малій кількості ЛВ [34]. Із впровадженням рТЛД частота виявлення ЛВ+ підвищилась, що, відповідно, підвищило кількість варіантів лікувальної стратегії. А. Briganti et al. [40] створили номограми, використовуючи відкриту рТЛД, з метою оцінки ризику метастазів у ЛВ. Номограми пройшли відповідну валідацію, де ризик ураження ЛВ базувався на калькуляції Т-стадії, рівня ПСА, індексу Глісона після виконання трансректальної біопсії.

Результати нашого дослідження продемонстрували доцільність застосування комбінації NCCN-номограм градації ризику з даними передопераційної мпМРТ. При цьому специфічність та чутливість підвищились до 99,1% та 48,1% відповідно. Проте дослідження має певні обмеження. Для мпМРТ недостатньо бінарної градації «так/ні». Необхідне проведення мультицентрового тестування з метою підвищення діагностичної точності. Наступним недоліком можна вважати ретроспективний характер дослідження. Тому актуальні наступні мультицентрові роботи із проспективним аналізом та вивченням віддаленої канцер-специфічної виживаності, що спроможні покращити отримані результати.

ВИСНОВКИ

Результати дослідження свідчать, що передопераційна мпМРТ як прогностичний маркер патоморфологічної ІЛВ має обмежену діагностичну цінність. Однак у комбінації з NCCN-номограмами ризику передопераційна мпМРТ може покращити предиктивну цінність досліджень. МРТ-позитивні випадки були виявлені достовірно частіше при збільшеній кількості ЛВ та при ЛВ більшого діаметра.

Мультицентрові проспективні роботи з більшою кількістю хворих спроможні надати більш якісну оцінку клінічного значення передопераційної мпМРТ.

Відомості про авторів

Головко Сергій Вікторович – проф., кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 633-80-03. *E-mail: sgoluro@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9479-2675

Клименко Ярослав Миколайович – доц., кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (066) 713-69-99. *E-mail: yaroslavklymenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7719-5067

Information about the authors

Golovko Sergii V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 633-80-03. *E-mail: sgoluro@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9479-2675

Klymenko Yaroslav M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (066) 713-69-99. *E-mail: yaroslavklymenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7719-5067

ПОСИЛАННЯ

- Allaf ME, Partin AW, Carter HB. The importance of pelvic lymph node dissection in men with clinically localized prostate cancer. *Rev Urol.* 2006;8:112-9.
- Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9327):103-6. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09408-4.
- Gakis G, Boorjian SA, Briganti A, Joniau M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006;(6):472-9. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70700-8.
- Karazanashvili G, Karnes RJ, et al. The role of radical prostatectomy and lymph node dissection in lymph node-positive prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2014;66(2):191-9. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.033.
- Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan

5. Ji J, Juan H, Wang L, Hou J. Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to disease risk? A single center prospective study. *J Surg Res.* 2012;178:779-84.
6. Hruza M, Bermejo JL, Flinspach B, Schulze M, Teber D, Rumpelt HJ, Rassweiler JJ. Long-term oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2013;111(2):271-80. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11317.x.
7. Ryu H, Song B, Hwang J, Hong SK, Byun S-S, Lee SE, et al. Pelvic lymph node metastasis in prostate cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging compared with postoperative pathologic result of pelvic lymph node dissection. *Korean J Urol Oncol.* 2017;15(3):158-64.
8. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G. ESUR prostate MR guidelines 2012. *EUR Radiol.* 2012;22:746-57.
9. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastasis before radical prostatectomy. *J Urol.* 1995;153(3):993-9.
10. Min BD, Kim WT, Cho BS, Kim YJ, Yun SJ, Lee SC et al. Usefulness of a combined approach of T1-weighted, T2-weighted, dynamic contrast-enhanced, and diffusion-weighted imaging in prostate cancer. *Korean J Urol.* 2012;53:830-5.
11. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002;167:1681-6.
12. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol.* 2008;53(1):118-25. doi: 10.1016/j.eururo.2007.07.035.
13. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63(4):387-95. doi: 10.1016/j.crad.2007.05.022.
14. Borley N, Fabrin K, Sriprasas S, Mondaini N, Thompson P, Muir G, et al. Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in «high-risk» prostate cancer compared to MRI or CT. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37(5):382-6. doi: 10.1080/00365590310006309.
15. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol.* 2002;168(2):514-8. doi: 10.1016/s0022-5347(05)64670-8.
16. Yoshii Y, Furukawa T, Oyama N, Hasegawa Y, Kiyono Y, Nishii R, et al. Fatty acid synthase is a key target in multiple essential tumor functions of prostate cancer: uptake of radiolabeled acetate as a predictor of the targeted therapy outcome. *PLoS One.* 2013;8(5):e64570. doi: 10.1371/journal.pone.0064570.
17. Mohsen B, Giorgio T, Rasoul ZS, Werner L, Ali GR, Reza DK, et al. Application of C-11-acetate positron-emission tomography (PET) imaging in prostate cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. *BJU Int.* 2013;112(8):1062-72. doi: 10.1111/bju.12279.
18. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, 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.* 1997;277(18):1445-51.
19. Buchegger F, Garibotto V, Zilli T, Allainmat L, Jorcano S, Veas H, et al. First imaging results of an intraindividual comparison of (11)C-acetate and (18)F-fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer at early biochemical first or second relapse after prostatectomy or radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(1):68-78. doi: 10.1007/s00259-013-2540-6.
20. Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, van den Hoff J, Gschwend JE, Messer P, et al. Intraindividual comparison of [11C]acetate and [11C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin.* 2003;42(1):25-30.
21. Eifer JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013;111(1):22-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11324.x.
22. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000;164:1591-5.
23. Yu JB, Makarov DV, Sharma R, Pechel RE, Partin AW, Gross CP. Validation of Partin nomogram for prostate cancer in a national sample. *J Urol.* 2010;183:105-11.
24. Penson DF, Grossfeld GD, Li YP, Henning JM, Lubbeck JP, Carrol PR. How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavor. *J Urol.* 2002;167:1653-7.
25. Sankineni S, Smedley J, Bernardo M, Brown AM, Johnson L, Muller B, et al. Ferumoxytol as an intraprostatic MR contrast agent for lymph node mapping of the prostate: a feasibility study in non-human primates. *Acta Radiol.* 2016;57(11):1396-401. doi: 10.1177/0284185115586023.
26. Abdollah F, Schmidges J, Sun M, Thuret R, Djahangirian O, Tian Z et al. Head-to-head comparison of three commonly used preoperative tools for prediction of lymph node invasion at radical prostatectomy. *Urol.* 2011;78:1363-7.
27. D'Amico AV, Wittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinical localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:168-72.
28. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external-beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280:969-74.
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer Version 3 [Internet]. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2016. Available from: <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/English/prostate.pdf>.
30. Thompson J, Lawrentsuk N, Frydenberg M, Thompson L, Stricker P, UZANZ. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int.* 2013;112(2):6-20.
31. Raz O, Haider M, Trachtenberg J, Leibovici D, Lawrentschuk N. MRI for men undergoing active surveillance or with rising PSA and negative biopsies. *Nat Rev Urol.* 2010;7:543-51.
32. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kübler H, Maurer T, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(4):694-701. doi: 10.1007/s00259-013-2634-1.
33. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med.* 2003;44:331-5.
34. Poulsen MH, Bouchelouche K, Høiland-Carlson PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int.* 2012;110(11):1666-71. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11150.x.
35. Schumacher MC, Radecka E, Hellstrom M, Jacobsson H, Sundin A. [11C] Acetate positron emission tomography-computed tomography imaging of prostate cancer-lymph node metastases correlated with histopathological findings after extended lymphadenectomy. *Scand J Urol.* 2015;49:35-42.
36. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: a critical review. *Can Urol Assoc J.* 2012;6:121-7.
37. Van den Berg L, Lerut E, Haustermans K, Deroose CM, Oyen R, Isebaert S, et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol.* 2015;109:23-31.
38. Eifer JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013;111(1):22-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11324.x.
39. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:1499-507.
40. Briganti A, Gallina A, Suardi N, Chun FK, Walz J, Heuer R, et al. A nomogram is more accurate than a regression tree in predicting lymph node invasion in prostate cancer. *BJU Int.* 2008;101(5):556-60. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07321.x.
41. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I, et al. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 2000;284(10):1280-3. doi: 10.1001/jama.284.10.1280.
42. Daouacher G, von Below C, Gestblom C, Ahlsrom H, Grzegorek R, Wassberg C, et al. Laparoscopic extended pelvic lymph node (LN) dissection as validation of the performance of [(11)C]-acetate emission tomography/computed tomography in the detection of LN metastases in intermediate-and high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2016;118(1):77-83.
43. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnsen RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate cancer, version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:19-30.
44. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med.* 1998;17:857-72.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2023. – Дата першого рішення 04.08.2023. – Стаття подана до друку 07.09.2023