

А.В. Еременко¹, Н.Э. Косых², С.З. Савин³

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ОБЪЕМА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СКЕЛЕТА У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Краевой клинический центр онкологии, 680042, ул. Воронежское шоссе, 164, тел. 8-(4212)-41-60-72, e-mail: kkco@mail.ru;

²Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

³Вычислительный центр ДВО РАН, 680000, ул. Ким Ю Чена, 65, e-mail: admvc@ccfebras.ru, г. Хабаровск

Резюме

В обзоре приводятся данные о современных методах оценки объема метастатического поражения скелета у больных диссеминированным раком предстательной железы. В статье также показано как используются системы автоматизированного компьютерного анализа планарных сцинтиграмм.

Ключевые слова: рак предстательной железы, костные метастазы, системы компьютерной диагностики, факторы прогноза.

A.V. Eremenko¹, N.E. Kosyh², S.Z. Savin³

CURRENT METHODS OF SKELETON METASTATIC DAMAGE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH METASTATIC PROSTATE CANCER

¹Regional oncology center;

²Far eastern state medical university;

³Russian academy of sciences, Far Eastern branch, Computer center, Khabarovsk

Summary

The author analyses the volume of metastatic damage of a skeleton in patients with metastatic prostate cancer with the help of current evaluation methods. The article also covers how systems of the automated computer analysis of planar body scan is used for those patients.

Key words: prostate cancer, bone metastases, computer-assisted diagnosis, prognostic factors.

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к числу тех опухолей, которые метастазируют в кости чаще, чем любая другая солидная опухоль, и на момент прогрессирования заболевания поражает скелет у 65-75 % мужчин [4]. При этом общая выживаемость может достигать 53 месяцев [20].

Среди всех костей скелета наиболее часто поражаются позвоночник, кости таза, а также ребра, и при этом метастазы чаще носят остеобластический характер [13, 15]. Висцеральные метастазы при РПЖ встречаются реже, и наиболее часто локализуются в печени, легких и плевре [25]. Механизм костного метастазирования при РПЖ известен и является много-ступенчатым процессом, осуществляемым с помощью кровеносной и лимфатической систем, именуемый метастатическим каскадом [17].

В условиях диссеминированного процесса объем поражения скелета абсолютное число костных метастазов является важным фактором прогноза выживаемости [16].

Особое значение имеют методы и способы оценки объема метастатического поражения скелета. Впервые изучение влияния объема метастатического поражения скелета на прогноз отмечено в исследовании Novserian (1979) [9]. Авторами показана прямая зависимость выживаемости от объема поражения скелета.

Так наихудшие показатели выживаемости отмечались в группе больных имевших поражение более 25 % скелета [9].

В исследовании M.S. Soloway (1988) [26] автор предложил классифицировать диссеминированный рак предстательной железы (ДРПЖ) в зависимости от числа костных метастатических очагов на 4 группы. К первой отнесены больные с числом очагов менее 6, во вторую – от 6 до 20, в третью – более 20, в четвертую – тотальное поражение скелета (суперскан). Двухлетняя выживаемость больных напрямую зависела от числа метастатических очагов. В первой группе она составила 96 %, во второй – 75,8 %, в третьей – 62 %, в четвертой – 43 % [26].

Для прогноза выживаемости больных ДРПЖ Crawford, et al. (2003) разработали специальные номограммы [8]. Используя набор прогностических факторов, авторы выделили три прогностические группы – с хорошим, промежуточным и плохим прогнозом. Пятилетняя выживаемость больных в первой группе составила 42 %, во второй – 21 %, а в третьей – 9 % [8].

Riquaud, et al. (2002), проведя сравнительную оценку классификаций Soloway [26] и Crawford [8], пришли к выводу, что наиболее важным прогностическим фактором у больных ДРПЖ является локализация костных метастазов. Медиана выживаемости у больных с

метастазами в аксиальный скелет составила 53 месяца, тогда как при наличии метастазов в аппендикулярный скелет – только 29 месяцев [19].

Однако данные классификации и методы оценки костных метастазов, не представляли собой оценку качественной информации, поэтому не были широко внедрены в клиническую практику. Так как прогноз у пациентов с солитарными и множественными метастазами в скелет неодинаков, это требует проведения количественной оценки вовлеченности в патологический процесс костной ткани с последующей выработкой показателя и определения его взаимосвязей с другими прогностическими факторами [29].

Впервые в исследовании Citrin D.L. (1981), автор предлагает проводить количественную оценку метастазов в скелет у пациентов РПЖ с применением цифровых систем компьютерного анализа [3].

В англоязычной литературе эти системы обозначаются как CAD-systems (computer-assisted diagnosis – системы компьютерной диагностики; пер. с англ.). В их основе лежит использование методов обработки и распознавания медицинских изображений, в частности планарных скинтиграмм. Применение CAD-систем способно увеличить чувствительность в распознавании костных метастазов в среднем на 10 %, в сравнении с обычной визуальной оценкой [23, 24].

На сегодняшний день такие программы являются полностью автоматизированными, в основу работы которых положен метод искусственных нейронных сетей. Конечным результатом работы систем является расчет количественного показателя объема метастатического поражения скелета. При этом, чувствительность подобных методик может достигать 90 %, а специфичность – 89 %. Исследования, посвященные данной проблеме появились в литературе только в последнее время [6, 22].

В настоящее время по данным, преимущественно, зарубежной литературы, известны различные показатели для расчета площади поражения скелета. Так, Noguchi M. (2003) [18] был предложен показатель PABS (positive area of bone metastasis – положительные зоны костного метастазирования; пер. с англ.). Данный показатель, отражает вовлеченность скелета в метастатический процесс, и выражается в процентах. По мнению авторов, показатель PABS является независимым предиктором выживаемости больных ДРПЖ [18].

Также известен показатель BSI (bone scan index – индекс костного сканирования; пер. с англ.) – количественный показатель вовлеченности скелета в опухолевый процесс. Предложенный исследователями Erdi, et al. [7] показатель основан на оценке сканограмм, при котором учитывается каждая кость, вовлеченная в метастатический процесс, с учетом известной ранее удельном весе каждой из 158 костей скелета, взятых у стандартного человека среднего возраста, подтвержденного по данным аутопсии [10, 21].

Позднее в работе Kaboteh (2013) была отмечена важность определения BSI у пациентов, получающих терапию доцетакселом. По мнению авторов, BSI яв-

ляется объективным показателем ответа на лечение, а CAD-системы – эффективным методом своевременного выявления прогрессирования заболевания [12].

В исследованиях Dennis (2012) продемонстрирована высокая прогностическая значимость BSI у больных с кастрационно-резистентным РПЖ, получающих химиотерапию. Удвоение BSI после лечения в 1,9 раза достоверно увеличивало риск смерти [5].

В исследовании Wakabayashi (2013) автор указывает на корреляцию между показателем BSI и биохимическими маркерами костной резорбции [28]. При проведении многофакторного анализа была отмечена корреляция между показателем Глисона и BSI с выживаемостью [11].

CAD-системы непрерывно совершенствуются. Так, Ulmert, et al. (2012) предложили новую полностью автоматизированную систему для расчета BSI [27].

В отечественной литературе публикации об использовании CAD-анализа при оценке остеосцинтиграмм фактически отсутствуют. Исключение составляют исследования Косых Н.Э. с соавт. (2010), представивших систему компьютерной автоматизированной диагностики скелетных метастазов по данным планарной скинтиграфии, основанную на принципах распознавания изображений и обладающую функциями экспертного анализа [14]. Принципиальным отличием этой системы от наиболее известной CAD-системы, предложенной Sadik M. [24], заключается в использовании метода опорных векторов вместо нейронных сетей. По мнению авторов, с помощью данных методов можно выделить не только очаги гиперфиксации РФП, которые, безусловно, относятся к метастатическим, но и те, уточнение природы которых требует дополнительных исследований и динамического наблюдения [2]. На основе принципов CAD-анализа планарных скинтиграмм авторами разработана методика определения объема метастатического поражения скелета у онкологических больных, т.н. «костно-метастатического индекса». В предлагаемой методике объем метастатического поражения определяется без учета удельного веса кости в общей массе скелета, что существенно упрощает весь ход расчетов [1, 28]. Исследования ДРПЖ с помощью CAD-систем в отечественной литературе отсутствуют.

Таким образом, изучение объема метастатического поражения скелета у больных ДРПЖ по данным планарной скинтиграфии представляется перспективным научным направлением. При этом особое значение при анализе скинтиграмм приобретают системы автоматизированной компьютерной диагностики. Использование показателя отражающего вовлеченность скелета в метастатический процесс может послужить объективным показателем ответа на лечение, а CAD-системы – эффективным методом своевременного выявления прогрессирования заболевания, что позволит разработать дифференциальный подход к терапии данного заболевания.

Литература

1. Косых Н.Э., Литвинов К.А., Коваленко В.Л., Еременко А.В. Автоматизированный компьютерный анализ планарных остеосцинтиграмм в задаче определения объема метастатического поражения скелета // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 32-34.
2. Косых Н.Э., Савин С.З., Потапова Т.П. Применение текстурного анализа для оценки различий метастатических и не метастатических очагов на планарных остеосцинтиграммах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2016. – № 6. – С. 61-64.
3. Citrin D.L., Cohen A.I., Harberg J. Systemic treatment of advanced prostatic cancer: development of a new system for defining response // J Urol. – 1981. – № 125. – P. 224-227.
4. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies // Cancer Treat Rev. – 2001. – Jun. – № 27 (3). – P. 165-176.
5. Dennis E.R., Jia X., Mezheritskiy I.S. Bone scan index: a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer // J Clin Oncol. – 2012. – № 30 (5). – P. 519-524.
6. Dybowski R., Gant V. Artificial neural networks in pathology and medical laboratories // Lancet. – 1995. – № 346 (8984). – P. 1203-1207.
7. Erdi Y.E., Humm J.L., Imbriaco M. Quantitative bone metastases analysis based on image segmentation // J Nucl Med. – 1997. – № 38 (9). – P. 1401-1406.
8. Glass T.R., Tangen C.M., Crawford E.D., Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning // J Urol. – 2003. – № 169 (1). – P. 164-169.
9. Hovsepian J.A., Byar D.P. Quantitative radiology for staging and prognosis of patients with advanced prostatic carcinoma // Urology. – 1979. – № 14. – P. 145-150.
10. Imbriaco M., Larson S.M., Yeung H.W. A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the bone scan index // Clin Cancer Res. – 1998. – № 4. – P. 1765-1772.
11. Kaboteh R., Damber J. E., Gjertsson P. Bone scan Index: a prognostic imaging biomarker for high-risk prostate cancer patients receiving primary hormonal therapy // EJMNM Res. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 9.
12. Kaboteh R., Gjertsson P., Leek H. Progression of bone metastases in patients with prostate cancer-automated detection of new lesions and calculation of bone scan index // EJMNM Res. – 2013. – № 3 (1). – P. 64.
13. Kakhki V.R., Anvari K., Sadeqhi R. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors // Nucl Med Rev Cent East Eur. – 2013. – № 16 (2). – P. 66-69.
14. Kosykh N.E., Gostuyshkin V.V., Savin S.Z., Vorozto I.V. Designing the systems of computer diagnostics of medical images: Proc. Of the First Russia and Pacific Conference on Computer Technology and Applications (RPC 2010). – Vladivostok, Russia 2010. – 6-9 September. – P. 4-10.
15. Logothetis C.J., Lin S.H. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone // Nat Rev Cancer. – 2005. – № 5. – P. 21-28.
16. Matzkin H., Perito P. E., Soloway M. S. Prognostic factors in metastatic prostate cancer // Cancer. – 1993. – № 72 (12 Suppl). – P. 3788-3792.
17. McIntyre I.G., Bhatt R.I., Clarke N.W. Isolation of epithelial cells from blood and bone marrow of prostate cancer patients // Pros Cancer Pros Dis. – 2002. – № 5 (Suppl 1). – P. 21.
18. Noguchi M., Kikuchi H., Ishibashi M., Noda S. Percentage of the positive area of bone metastasis is an independent predictor of disease death in advanced prostate cancer // British Journal of Cancer. – 2003. – № 88 (2). – P. 195-201.
19. Riquaud J., Tiquert R., Le L. Prognostic value of bone scan in patients with metastatic prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy // J Urol. – 2002. – № 168 (4, Pt 1). – P. 1423-1426.
20. Robson M., Dawson N. How is androgen dependent metastatic prostate cancer best treated? // Hematol Oncol Clin North Am. – 1996. – № 10. – P. 727-747.
21. Sabbatini P., Yeung H., Imbriaco M. The correlation of serial bone scintigraphy and PSA determinations in patients with androgen independent prostate cancer // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1996. – № 15. – P. 254.
22. Sadik M., Hamadeh I., Nordblom P. Computer-assisted interpretation of planar-body bone scans // J Nucl Med. – 2008. – № 49 (12). – P. 1958-1965.
23. Sadik M., Jakobsson D., Olofsson F. A new computer-based decision-support system for the interpretation of bone scans // Nucl Med Commun. – 2006. – № 27 (5). – P. 417-423.
24. Sadik M., Suurkula M., Höglund P. Improved classifications of planar whole-body scans using a computer-assisted diagnosis system: a multicenter, multiple-reader, multiple-case study // J Nucl Med. – 2009. – № 50 (3). – P. 368-375.
25. Samsonov V.A. Metastases of prostatic cancer // Arkh Patol. – 1985. – № 47 (8). – P. 58-61.
26. Soloway M.S., Hardeman S.W., Hickey D. Stratification with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan // Cancer. – 1988. – № 61 (1). – P. 195-202.
27. Ulmert D., Kaboteh R., Fox J. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone scan Index // Eur Urol. – 2012. – № 62 (1). – P. 78-84.
28. Wakabayashi H., Nakajima K., Mizokami A. Bone scintigraphy as a new imaging biomarker: the relationship between bone scan index and bone metabolic markers in prostate cancer patients with bone metastases // Ann Nucl Med. – 2013. – № 27 (9). – P. 802-807.
29. Waller G., Nilssen M.O. Prognostic factors in disseminated prostatic cancer, with special emphasis on extent of disease // Urol Int. – 1994. – № 53 (3). – P. 130-134.

Literature

1. Kosykh N.A., Litvinov K.A., Kovalenko V.L., Eremenko A.V. CAD-analysys of planar osteoscintigrams for calculating the amount of skeletal metastases // Far East Medical Journal. – 2013. – № 3. – P. 32-34.

2. Kosykh N.A., Savin S.Z., Potapova T.P. The Use of Textural Analysis for Assessment of Differences between Metastatic and Non-Metastatic Zones on Planar Bone Scintigrams // Medical Radiology and Radiation Safety. – 2016. – № 6. – P. 61-64.
3. Citrin D. L., Cohen A. I., Harberg J. Systemic treatment of advanced prostatic cancer: development of a new system for defining response // J Urol. – 1981. – № 125. – P. 224-227.
4. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies // Cancer Treat Rev. – 2001. – Jun: № 27 (3). – P. 165-176.
5. Dennis E.R., Jia X., Mezheritskiy I.S. Bone scan index: a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer // J Clin Oncol. – 2012. – № 30 (5). – P. 519-524.
6. Dybowski R., Gant V. Artificial neural networks in pathology and medical laboratories // Lancet. – 1995. – № 346 (8984). – P. 1203-1207.
7. Erdi Y.E., Humm J. L., Imbriaco M. Quantitative bone metastases analysis based on image segmentation // J Nucl Med. – 1997. – № 38 (9). – P. 1401-1406.
8. Glass T.R., Tangen C.M., Crawford E.D., Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning // J Urol. – 2003. – № 169 (1). – P. 164-169.
9. Hovsepian J.A., Byar D.P. Quantitative radiology for staging and prognosis of patients with advanced prostatic carcinoma // Urology. – 1979. – № 14. – P. 145-150.
10. Imbriaco M., Larson S.M., Yeung H.W. A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the bone scan index // Clin Cancer Res. – 1998. – № 4. – P. 1765-1772.
11. Kaboteh R., Damber J. E., Gjertsson P. Bone scan Index: a prognostic imaging biomarker for high-risk prostate cancer patients receiving primary hormonal therapy // EJNMMI Res. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 9.
12. Kaboteh R., Gjertsson P., Leek H. Progression of bone metastases in patients with prostate cancer-automated detection of new lesions and calculation of bone scan index // EJNMMI Res. – 2013. – № 3 (1). – P. 64.
13. Kakhki V.R., Anvari K., Sadeqhi R. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors // Nucl Med Rev Cent East Eur. – 2013. – № 16 (2). – P. 66-69.
14. Kosykh N.E., Gostuyshkin V.V., Savin S.Z., Vorozto I.V. Designing the systems of computer diagnostics of medical images: Proc. Of the First Russia and Pacific Conference on Computer Technology and Applications (RPC 2010). – Vladivostok, Russia 2010. – 6-9 September. – P. 4-10.
15. Logothetis C.J., Lin S.H. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone // Nat Rev Cancer. – 2005. – № 5. – P. 21-28.
16. Matzkin H., Perito P.E., Soloway M.S. Prognostic factors in metastatic prostate cancer // Cancer. – 1993. – № 72 (12 Suppl). – P. 3788-3792.
17. McIntyre I.G., Bhatt R.I., Clarke N.W. Isolation of epithelial cells from blood and bone marrow of prostate cancer patients // Pros Cancer Pros Dis. – 2002. – № 5 (Suppl 1). – P. 21.
18. Noguchi M., Kikuchi H., Ishibashi M., Noda S. Percentage of the positive area of bone metastasis is an independent predictor of disease death in advanced prostate cancer // British Journal of Cancer. – 2003. – № 88 (2). – P. 195-201.
19. Riquaud J., Tiquert R., Le L. Prognostic value of bone scan in patients with metastatic prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy // J Urol. – 2002. – № 168 (4, Pt 1). – P. 1423-1426.
20. Robson M., Dawson N. How is androgen dependent metastatic prostate cancer best treated? // Hematol Oncol Clin North Am. – 1996. – № 10. – P. 727-747.
21. Sabbatini P., Yeung H., Imbriaco M. The correlation of serial bone scintigraphy and PSA determinations in patients with androgen independent prostate cancer // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1996. – № 15. – P. 254.
22. Sadik M., Hamadeh I., Nordblom P. Computer-assisted interpretation of planar-body bone scans // J Nucl Med. – 2008. – № 49 (12). – P. 1958-1965.
23. Sadik M., Jakobsson D., Olofsson F. A new computer-based decision-support system for the interpretation of bone scans // Nucl Med Commun. – 2006. – № 27 (5). – P. 417-423.
24. Sadik M., Suurkula M., Höglund P. Improved classifications of planar whole-body scans using a computer-assisted diagnosis system: a multicenter, multiple-reader, multiple-case study // J Nucl Med. – 2009. – № 50 (3). – P. 368-375.
25. Samsonov V.A. Metastases of prostatic cancer // Arkh Patol. – 1985. – № 47 (8). – P. 58-61.
26. Soloway M.S., Hardeman S.W., Hickey D. Stratification with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan // Cancer. – 1988. – № 61 (1). – P. 195-202.
27. Ulmert D., Kaboteh R., Fox J. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone scan Index // Eur Urol. – 2012. – № 62 (1). – P. 78-84.
28. Wakabayashi H., Nakajima K., Mizokami A. Bone scintigraphy as a new imaging biomarker: the relationship between bone scan index and bone metabolic markers in prostate cancer patients with bone metastases // Ann Nucl Med. – 2013. – № 27 (9). – P. 802-807.
29. Waller G., Nilssen M. O. Prognostic factors in disseminated prostatic cancer, with special emphasis on extent of disease // Urol Int. – 1994. – № 53 (3). – P. 130-134.

Координаты для связи с авторами: Еременко Андрей Валентинович – врач-онколог КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», тел. 8-(4212)-41-06-24, e-mail: andrey_ereenko.ru@mail.ru; Николай Эдуардович Косых – д-р мед. наук, глав. науч. сотрудник лаборатории медицинской информатики ФГБУН «Вычислительный центр Дальневосточного отделения Российской академии наук», профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом онкологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-09-77, e-mail: kosyh.n@bk.ru; Сергей Зиновьевич Савин – канд. техн. наук, зав. лабораторией медицинской информатики ФГБУН «Вычислительный центр Дальневосточного отделения Российской академии наук», тел. 8-(4212)-70-40-72, e-mail: savin.sergei@mail.ru.