

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-13-26

Количественный анализ трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы (абсолютные параметры): предварительные результаты

А.В. Кадрев^{1,2}, М.Д. Митькова², А.А. Рязанцев²,
А.А. Камалов¹, В.В. Митьков²

¹ ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва

² ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель исследования – выявление наиболее информативных абсолютных количественных показателей трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы. Обследовано 75 пациентов с подозрением на рак предстательной железы. Критериями включения

являлись подозрительные результаты пальцевого ректального исследования и (или) повышение уровня общего простатспецифического антигена сыворотки крови при наличии подозрительных (гипоэхогенных) очагов в периферической зоне ПЖ, выявленных при серошкальном ТРУЗИ. Во всех случаях трансректальное ультразву-

А.В. Кадрев – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики, научный сотрудник отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; ассистент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. М.Д. Митькова – к.м.н., доцент, доцент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.А. Рязанцев – д.м.н., профессор кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.А. Камалов – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва. В.В. Митьков – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 119192 г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, отделение ультразвуковой диагностики. Кадрев Алексей Викторович. Тел.: +7 (495) 531-27-83. E-mail: akadrev@yandex.ru

ковое исследование с контрастным усилением было выполнено до установления окончательного диагноза. Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате Epiq 5 (Philips, Нидерланды) с помощью высокочастотного внутрисполостного датчика, работающего в диапазоне частот 4–10 МГц. Использовался ультразвуковой контрастный препарат Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария). Прицельная биопсия осуществлялась из гипоэхогенных очагов – зон интереса, которые были предварительно выбраны для количественного анализа контрастного усиления. В зависимости от результатов гистологического исследования материала, полученного при помощи прицельной биопсии, исследуемые очаги были распределены на две группы: основная группа (РПЖ), включающая верифицированный рак предстательной железы в зоне интереса ($n = 30$), и группа сравнения (не РПЖ), включающая отсутствие верификации рака предстательной железы в зоне интереса ($n = 45$). При анализе кривой “время–интенсивность” оценивались следующие параметры: 1) скорость нарастания (WIR (wash-in rate)) (дБ/с); 2) время до пика интенсивности (TTP (time to peak)) (с); 3) пиковая интенсивность (PI (peak intensity)) (дБ); 4) среднее время транзита (MTT (mean transit time)) (с); 5) время полувыведения (DT/2 (descending time/2)) (с); 6) время роста (RT (rise time)) (с). Достоверные различия в зонах интереса между группами получены по параметрам WIR ($P = 0,0026$) и RT ($P = 0,0047$). Тест “WIR > 2,114 дБ/с – рак предстательной железы” характеризу-

ется чувствительностью 50,0%, специфичностью 84,4%, предсказательной ценностью положительного теста 68,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 71,7%, AUC 0,706. Тест “RT ≤ 6,718 с – рак предстательной железы” характеризуется чувствительностью 70,0%, специфичностью 66,7%, предсказательной ценностью положительного теста 58,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 76,9%, AUC 0,694. Определяются достоверные корреляции суммы Глисона с WIR ($r_s = 0,521$, $P = 0,0032$), TTP ($r_s = -0,503$, $P = 0,0046$) и PI ($r_s = 0,378$, $P = 0,0393$). Использование абсолютных параметров количественного анализа трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением может привести к повышению эффективности прицельных биопсий.

Ключевые слова: трансректальное ультразвуковое исследование с контрастным усилением, количественный анализ, перфузия, предстательная железа, рак предстательной железы.

Цитирование: Кадрев А.В., Митькова М.Д., Рязанцев А.А., Камалов А.А., Митьков В.В. Количественный анализ трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы (абсолютные параметры): предварительные результаты // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 2. С. 13–26.
DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-13-26.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – второе по частоте злокачественное заболевание среди мужского населения во всем мире [1]. В нашей стране оно также находится на втором месте в структуре онкологической заболеваемости у мужчин со стандартизованным показателем заболеваемости 41,45 на 100 000 населения [2]. Смертность мужского населения Российской Федерации от РПЖ постоянно растет со среднегодовым

темпом прироста 0,89%, при этом данное заболевание удерживает 3-е место в структуре онкологической смертности [2].

В настоящее время диагностическим стандартом при подозрении на наличие РПЖ по данным пальцевого ректального исследования и (или) уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови является системная биопсия из 8–12 точек под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [3].

Ультразвуковой мониторинг позволяет размещать точки забора ткани в определенных участках ПЖ согласно выбранной схеме биопсии, однако при такой тактике нет никакой уверенности в том, что образцы ткани будут взяты из имеющихся опухолевых очагов. Поэтому при системной биопсии РПЖ может пропущен или его клиническая значимость может быть недооценена [4, 5]. Кроме того, такая стратегия случайной биопсии может быть причиной диагностики клинически незначимых видов РПЖ, что приведет к потенциально ненужному лечению [6, 7]. В последних международных рекомендациях пациентам со стойким повышением уровнем ПСА и предшествующим отрицательным результатом биопсии рекомендуется мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) с последующей прицельной биопсией выявленных очагов [3]. Однако МРТ более дорогой и менее доступный метод по сравнению с ТРУЗИ [8, 9]. Кроме того, описана высокая зависимость результатов от опыта специалистов, анализирующих данные мпМРТ [10].

Таким образом, представляется важной разработка альтернативных методов прицельной биопсии на основе ультразвуковой визуализации для диагностики РПЖ. В качестве одного из таких методов было предложено использовать ТРУЗИ ПЖ с контрастным усилением (КУ). В европейских странах и Российской Федерации разрешено применение ультразвукового контрастного препарата Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария), с помощью которого проводятся исследования при патологии печени, щитовидной железы, молочных желез, почек и т.п. Он состоит из заполненных газом микропузырьков с липидной оболочкой, размерами сопоставимых с эритроцитами, которые имеют внутрисосудистую продолжительность жизни в несколько минут. Кинетика микропузырьков, проходящих через микрососудистую сеть, может быть проанализирована с помощью визуальной оценки и записи их концентрации с течением времени [11]. Ранее было продемонстрировано, что для роста РПЖ от небольших незначимых поражений размером менее 2 мм до клинически значимого заболевания необходима микрососудистая сеть, которая имеет особые структурные свой-

ства (например, повышенную извилистость, наличие артериовенозных шунтов, повышенную проницаемость), что приводит к особой кинетике микропузырьков, отличной от кинетики в нормальных сосудах [12]. По сравнению с нормальными тканями ткани РПЖ обычно имеют повышенную плотность микрососудов [13]. Что еще более важно, плотность микрососудов в тканях РПЖ тесно связана со шкалой Глисона и патологической стадией Т, которые являются важными факторами, определяющими значимость опухолей [14].

В последние годы было опубликовано несколько работ по исследованию возможностей ТРУЗИ с КУ в диагностике РПЖ. Однако в большинстве этих работ проводился только качественный анализ характеристик контрастирования подозрительных очагов, таких как интенсивность и скорость поступления контрастного препарата в очаг и в окружающую паренхиму, динамика его вымывания, характер заполнения очага контрастом [15–18]. Признаки, указывающие на подозрительный фокус, часто трудноуловимы при визуальной оценке и исчезают в течение нескольких секунд, поэтому эффективность качественного анализа сильно зависит от исследователя. С целью получения более надежных и объективных критериев диагностики РПЖ разрабатываются количественные методы ТРУЗИ с КУ. Одним из этих методов является построение кривых “время–интенсивность” (time-intensity curve – TIC), с помощью которых проводится анализ различных численных параметров перфузии. Сообщается, что количественная оценка перфузии имеет высокую диагностическую точность и меньшую зависимость от наблюдателя, чем качественная оценка контрастирования [19].

В связи с этим имеется настоятельная необходимость выработки эффективных дифференциально-диагностических количественных критериев диагностики РПЖ при проведении ТРУЗИ с КУ. В последних европейских рекомендациях по внепеченочному применению ультразвуковых контрастных препаратов отмечено, что в настоящее время ТРУЗИ ПЖ с КУ не может быть рекомендовано для рутинного клинического использования и является областью активного научного поиска [11].

Цель нашего исследования – выявление наиболее информативных абсолютных количественных показателей ТРУЗИ с КУ в диагностике РПЖ с использованием результатов прицельной биопсии под контролем ТРУЗИ в качестве метода контроля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было проведено на базе Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (г. Москва) в период с октября 2017 по март 2020 г. Всего было обследовано 75 пациентов с подозрением на РПЖ (табл. 1). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Критериями включения являлись подозрительные результаты пальцевого ректального исследования и (или) повышение уровня общего ПСА сыворотки крови при наличии подозрительных (гипоэхогенных) очагов в периферической зоне ПЖ, выявленных при серошкальном ТРУЗИ. Критериями исключения были: активная инфекция мочевыводящих путей, клинические или анамнестические признаки сердечных шунтов справа налево, тяжелая легочная гипертензия (давление в легочной артерии >90 мм рт. ст.), неконтролируемая системная гипертензия или респираторный дистресс-синдром.

Во всех случаях ТРУЗИ с КУ было выполнено до установления окончательного диагноза, который был верифицирован с помощью системной и прицельной биоп-

сии ПЖ. Прицельная биопсия осуществлялась из гипоэхогенных очагов – зон интереса, которые были предварительно выбраны для количественного анализа КУ. В зависимости от результатов гистологического исследования материала, полученного при прицельной биопсии, исследуемые очаги были распределены на две группы: основная группа (РПЖ), включающая верифицированный РПЖ в зоне интереса (n = 30), и группа сравнения (не РПЖ), включающая отсутствие верификации РПЖ в зоне интереса (n = 45).

Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате Epiq 5 (Philips, Нидерланды) с помощью высокочастотного внутривидеостатического датчика, работающего в диапазоне частот 4–10 МГц. Всем пациентам сначала проводилось стандартное ТРУЗИ ПЖ и семенных пузырьков с использованием режима энергетического доплеровского картирования. При выявлении гипоэхогенных очаговых образований периферической зоны (что было одним из обязательных условий включения в исследование) определялись их локализация, размеры и доплерографические характеристики.

Затем выполнялось внутривенное контрастирование с оценкой перфузии ПЖ после введения ультразвукового контрастного препарата с использованием специального программного пакета Contrast GI. Для проведения ТРУЗИ с КУ выбиралась поперечная плоскость сканирования с наилучшей визуализацией найденного очага. По данным J.C. Yang et al. 2008 [20], характеристики КУ очагов периферической зоны полностью отличаются от характеристик очагов транзитных зон. Это может быть связано с большей васкуляризацией внутренних отделов ПЖ (как неизмененных, так и при наличии сопутствующей гиперплазии ПЖ) при сравнении с неизме-

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 75)

Параметры	Медиана	M ± σ	25–75-й проценти	2,5–97,5-й проценти	Минимальное – максимальное значения
Возраст, годы	64,0	64,6 ± 7,7	60,0–70,0	51,0–81,3	49,0–88,0
Уровень общего ПСА сыворотки крови, нг/мл	7,18	13,01 ± 20,81	5,48–12,31	1,66–77,09	1,08–151,00
Объем ПЖ, см ³	55,5	68,8 ± 45,1	42,1–77,0	24,3–207,2	16,8–276,0

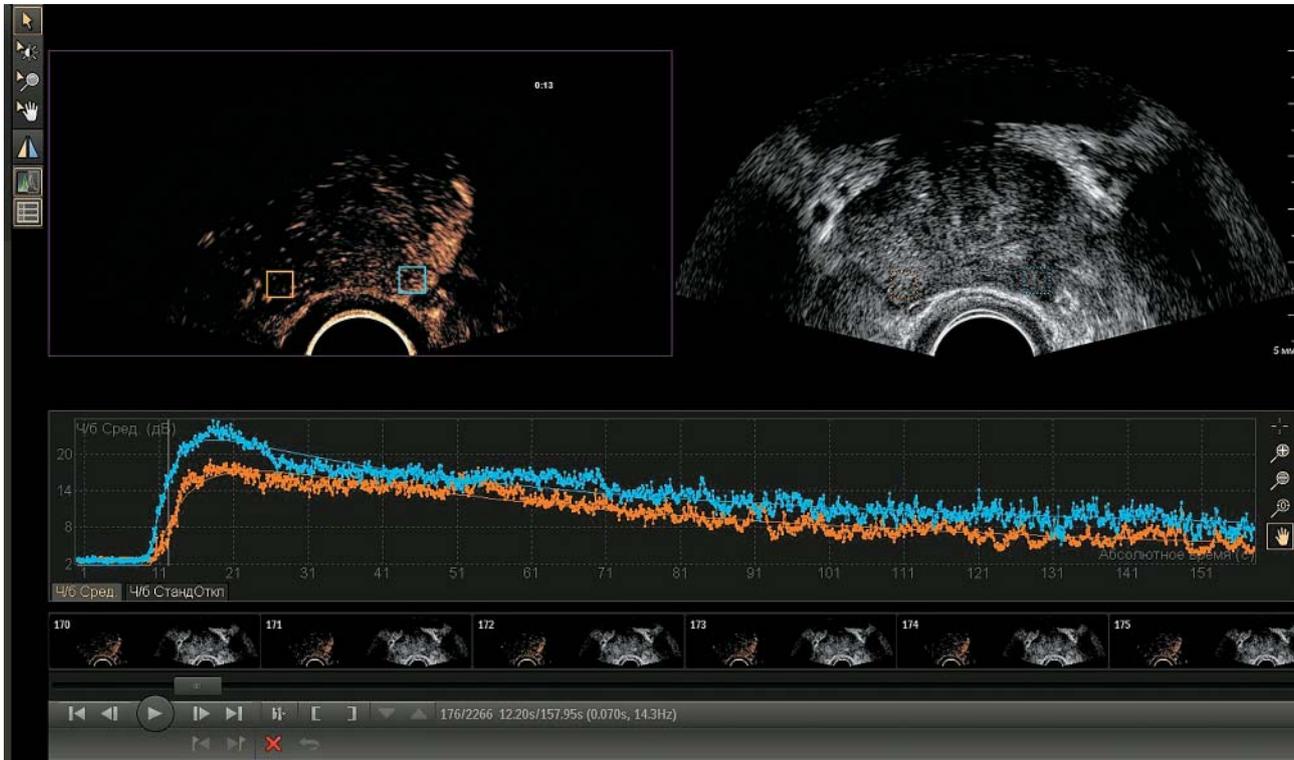


Рис. 1. Пример ТРУЗИ с КУ в основной группе. ROI и график синего цвета соответствуют зоне интереса (РПЖ), ROI и график оранжевого цвета – эталонной зоне.

ненной периферической зоной [20]. Поэтому в нашем исследовании область интереса на контрастных ультразвуковых изображениях размещалась только на очагах периферической зоны. В тех случаях, когда очаг локализовался на границе переходной и периферической зон, пациент включался в исследование, если более половины площади очага относилось к периферической зоне. В тех случаях, когда у пациента определялось более одного образования, предпочтение отдавалось наибольшему из образований периферической зоны.

Ультразвуковой контрастный препарат Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) вводился болюсно через периферический венозный катетер 20G в кубитальную вену в виде суспензии в дозировке 2,4 мл с последующим введением 5,0 мл 0,9%-го раствора NaCl. Использовался специальный режим сканирования с низким механическим индексом (MI) для минимизации разрушения пузырьков (MI – 0,07). В течение времени проведения исследования изображение на экране было разделено на две половины, где справа демонстрировался

В-режим, а слева – режим КУ (рис. 1). В ходе исследования всех пациентов применялись одинаковые настройки ультразвукового аппарата для того, чтобы достигнуть максимального единообразия получаемых изображений (стандартизация условий для последующего количественного анализа). Во время всего исследования датчик оставался неподвижным с сохранением визуализации очага, параметры сканирования не менялись, зона фокусировки располагалась дистальнее очага. Одновременно с введением Соновью начинались отсчет времени и запись видеопетли (в течение не менее 120 с), архивирование проводилось в формате DICOM.

При дальнейшем анализе полученные видеоклипы ТРУЗИ с КУ были оценены с использованием программного обеспечения для анализа перфузии QLAB 11.0 (Philips, Нидерланды). Первое окно опроса (ROI 1) (зона интереса) располагалось на очаге, второе окно опроса (ROI 2) (эталонная зона) – на эталонной области с неизменной тканью или изменениями, не подозрительными на РПЖ. Во всех случаях использова-

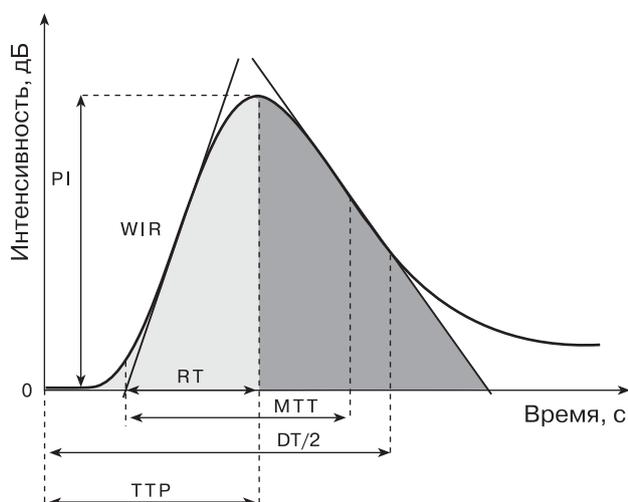


Рис. 2. Схематическое изображение кривой “время–интенсивность”.

лись окна опроса квадратной формы, одинакового размера. Результат оценки был представлен кривой “время–интенсивность” (см. рис. 1).

Анализ кривой “время–интенсивность” проводился по следующим абсолютным параметрам (рис. 2):

1) Скорость нарастания КУ (WIR (wash in rate)) (дБ/с) – скорость нарастания интенсивности КУ, наклон кривой на участке между точками 5 и 95% максимального значения интенсивности.

2) Время до пика интенсивности (TTP (time to peak)) (с) – промежуток времени с момента введения ультразвукового контрастного препарата, за который интенсивность контрастирования достигает максимума.

3) Пиковая интенсивность (PI (peak intensity)) (дБ) – максимальная интенсивность КУ.

4) Среднее время транзита (MTT (mean transit time)) (с) – среднее время, затрачиваемое пузырьками ультразвукового контрастного препарата (с момента первого прибытия в ROI), чтобы пройти через ROI.

5) Время полувыведения (DT/2 (descending time/2)) (с) – промежуток времени с момента введения ультразвукового контрастного препарата, за который интенсивность КУ снижается до половины максимального значения.

6) Время роста (RT (rise time)) (с) – время, за которое интенсивность КУ увеличи-

вается с 5 до 95% максимального значения интенсивности.

За 24 ч до биопсии начиналась пероральная профилактика инфекционных осложнений фторхинолонами. Трансректальная биопсия проводилась под местной анестезией 1%-м раствором лидокаина и (или) гелем “Катеджель” с использованием биопсийного пистолета Bard Magnum и игл 18G. Всем пациентам последовательно выполнялись: (1) прицельная биопсия с забором от одного до четырех образцов из очага, ранее исследованного с помощью ТРУЗИ с КУ; (2) систематическая биопсия из 12 точек периферической зоны.

Все биопсийные образцы были промаркированы в соответствии с местом взятия образца и исследованы опытным врачом-патологоанатомом по стандартной методике. В сомнительных случаях дополнительно проводилось иммуногистохимическое исследование. При выявлении РПЖ в каждом образце определялась сумма Глисона. Если в очаге при прицельной биопсии выявлялось несколько положительных образцов с различными баллами по Глисон, то для анализа использовался самый высокий выявленный балл.

Окончательный анализ был проведен путем сопоставления результатов количественного анализа абсолютных параметров ТРУЗИ с КУ подозрительного очага с результатами прицельной биопсии этого очага.

При прицельной пункционной биопсии подозрительных очагов в основной группе (РПЖ) ($n = 30$) определялись следующие значения суммы Глисона: 6 – в 6 (20,0%) случаях, 7 (3 + 4) – в 13 (43,3%) случаях, 7 (4 + 3) – в 3 (10,0%) случаях, 8 – в 6 (20,0%) случаях, 9 – в 2 (6,7%) случаях.

Статистическая обработка количественных параметров проведена с помощью программы MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software Ltd., Belgium; 2020). Первоначально осуществлялась проверка на нормальность распределения, после чего проводился выбор метода сравнения количественных данных. Все количественные параметры представлены в виде медианы, $M \pm \sigma$, интерквартильного размаха (25–75-й процентиля), 2,5–97,5-го перцентилей и минимального – максимального значений. Для сравнения количествен-

ных параметров, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали критерий Манна–Уитни, в остальных случаях – Т-критерий для независимых выборок. Корреляционный анализ осуществляли с помощью вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Результаты статистического анализа считали значимыми при $P \leq 0,05$. На основании ретроспективной оценки результатов исследования (выделение групп на основе результирующего фактора) проводился ROC-анализ. ROC-анализ осуществлялся относительно очагов (зон интереса), а не пациентов. Представлены такие показатели информативности количественных тестов, как площадь под кривой (area under curve – AUC), чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного тестов. Предсказательная ценность положительного и отрицательного тестов рассчитывалась с учетом соотношения случаев в положительной (30) и отрицательной (45) группах по результирующему фактору.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количественные параметры ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием в зо-

нах интереса в обеих группах представлены в табл. 2. Достоверные различия в зонах интереса между группами получены по параметрам WIR и RT. Количественные параметры в эталонных зонах в обеих группах представлены в табл. 3. Достоверные различия в эталонных зонах между группами получены только по параметру PI. Причем при сравнении PI в зоне интереса и эталонной зоне в группе сравнения достоверные различия не отмечаются, тогда как в основной группе они значительно выражены ($P = 0,0002$). Поскольку прицельная биопсия эталонной зоны не осуществлялась, на данном этапе трудно объяснить достоверные различия между эталонными зонами обеих групп (в основной группе значения PI в эталонной зоне ниже). Однако выраженные различия зоны интереса и эталонной зоны в основной группе предполагают успешность использования соответствующих индексов, определяющих соотношение этих параметров.

Интересно, что при проведении корреляционного анализа получены достоверные связи между суммой Глисона в зоне интереса (по результатам прицельной биопсии), с одной стороны, и тремя количественными параметрами ТРУЗИ с внутривенным контрастированием – с другой. Наиболее зна-

Таблица 2. Количественные параметры ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием в зонах интереса в обеих группах (n = 75)

Параметры	Медиана	M ± σ	25–75-й проценти	2,5–97,5-й проценти	Минимальное – максимальное значения
Основная группа (n = 30)					
WIR*, дБ/с	2,07	2,18 ± 0,98	1,42–2,61	0,86–4,25	0,86–4,31
TTP, с	27,75	27,68 ± 6,28	23,07–32,37	17,27–39,08	17,19–39,12
PI, дБ	13,62	13,43 ± 4,03	10,74–16,86	5,47–21,85	5,09–22,81
MTT, с	32,55	34,95 ± 9,79	26,45–44,06	19,75–51,10	18,64–51,35
DT/2, с	46,29	52,13 ± 15,55	40,92–65,26	27,44–82,93	26,26–83,58
RT**, с	6,11	6,07 ± 1,91	4,80–7,33	2,69–10,69	2,46–11,05
Группа сравнения (n = 45)					
WIR, дБ/с	1,40	1,49 ± 0,83	0,86–1,96	0,35–3,43	0,35–3,50
TTP, с	31,67	32,52 ± 9,93	24,11–37,86	17,06–56,89	16,40–57,49
PI, дБ	11,23	11,88 ± 3,66	8,94–15,25	5,97–18,63	5,73–19,34
MTT, с	34,48	35,25 ± 11,44	26,92–40,72	16,24–64,15	15,49–72,51
DT/2, с	52,10	53,33 ± 17,87	42,23–62,75	24,43–99,87	21,81–111,85
RT, с	7,47	9,02 ± 4,75	5,68–11,06	3,63–21,30	3,32–21,83

Примечание: * – достоверность различий при сравнении между группами при $P = 0,0026$, ** – при $P = 0,0047$.

Таблица 3. Количественные параметры ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием в эталонных зонах в обеих группах (n = 75)

Параметры	Медиана	M ± σ	25–75-й проценти	2,5–97,5-й проценти	Минимальное – максимальное значения
Основная группа (n = 30)					
WIR, дБ/с	1,00	1,29 ± 0,77	0,79–1,55	0,41–3,37	0,40–3,46
TTP, с	32,60	32,12 ± 9,00	24,78–40,83	18,41–49,80	17,80–50,08
PI*, дБ	8,58	9,43 ± 3,62	6,97–11,97	3,88–16,71	3,74–16,85
MTT, с	31,98	35,38 ± 12,87	27,02–42,48	17,47–71,00	16,44–73,64
DT/2, с	47,59	53,09 ± 21,66	38,91–64,30	23,64–113,29	22,62–116,82
RT, с	7,39	7,89 ± 4,23	5,15–9,54	2,46–19,83	2,27–20,33
Группа сравнения (n = 45)					
WIR, дБ/с	1,38	1,48 ± 0,81	0,84–2,13	0,30–3,02	0,29–3,36
TTP, с	32,19	33,37 ± 10,87	24,96–40,51	17,50–57,41	16,58–64,13
PI, дБ	11,61	11,77 ± 3,52	9,41–14,95	5,68–18,03	5,23–19,20
MTT, с	34,18	35,42 ± 12,34	26,46–42,44	16,92–67,04	16,10–73,23
DT/2, с	49,56	52,82 ± 18,92	38,72–64,67	25,66–99,16	24,95–107,81
RT, с	7,85	9,10 ± 5,17	5,39–10,56	3,16–23,84	3,05–27,74

Примечание: * – достоверность различий при сравнении между группами при P = 0,0068.

чимые связи определялись для WIR ($r_s = 0,521$, $P = 0,0032$) и TTP ($r_s = -0,503$, $P = 0,0046$), менее выраженная связь – для PI ($r_s = 0,378$, $P = 0,0393$).

При проведении ROC-анализа количественных параметров ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием, по которым определялись достоверные различия при сравнении зон интереса в обеих группах, получены следующие результаты. Тест “WIR > 2,114 дБ/с – РПЖ” характеризуется

чувствительностью 50,0%, специфичностью 84,4%, предсказательной ценностью положительного теста 68,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 71,7%, AUC 0,706 (рис. 3).

Тест “RT ≤ 6,718 с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 70,0%, специфичностью 66,7%, предсказательной ценностью положительного теста 58,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 76,9%, AUC 0,694 (рис. 4).

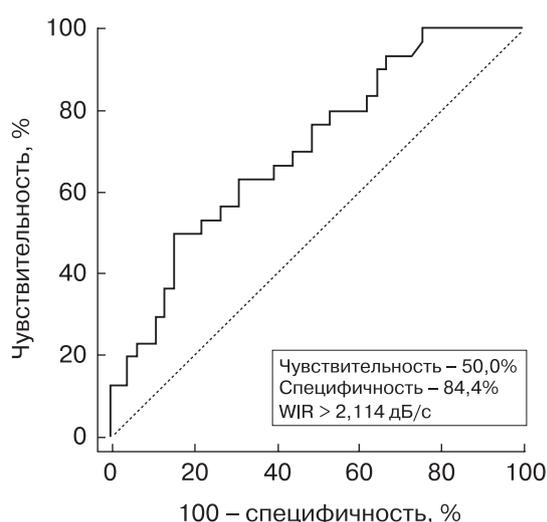


Рис. 3. Информативность параметра WIR в диагностике РПЖ (AUC – 0,706).

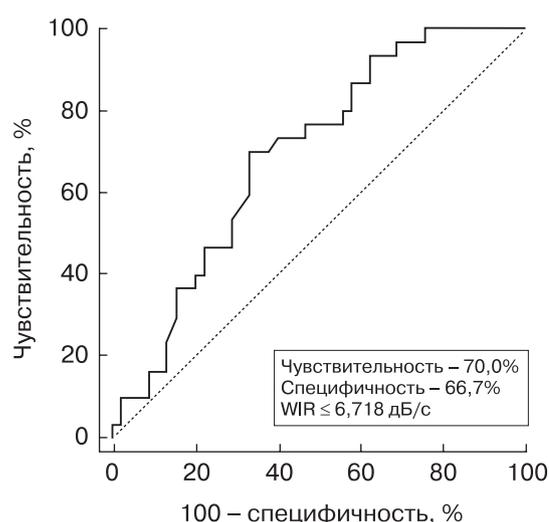


Рис. 4. Информативность параметра RT в диагностике РПЖ (AUC – 0,694).

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве ранних исследований при ТРУЗИ ПЖ с КУ использовался качественный анализ показателей поступления и выведения контрастного препарата Левовист [21, 22] на основе применения доплеровских методик. Одной из первых работ с количественной оценкой данных параметров для диагностики РПЖ было ретроспективное исследование Т.Е. Goossen et al. (2003) [22], куда были включены 29 пациентов, отобранных для радикальной простатэктомии. После введения Левовиста проводилась видеозапись в режиме энергетического доплеровского картирования. При анализе доплеровского отраженного сигнала от изображения ПЖ в наибольшем поперечном срезе были реконструированы кривые “время–интенсивность” с анализом ТТР (с), RT (с), PI (дБ) и T_0 (с) (интервал времени от момента введения ультразвукового контрастного препарата до первого появления сигнала в ROI). 6 из 29 (20,7%) пациентов были исключены из анализа, так как из-за технических трудностей у них не было получено кривых, поддающихся оценке. Было обнаружено, что наиболее точным прогностическим параметром для примерной локализации очагов РПЖ (в левой или в правой доле ПЖ) было минимальное ТТР. Однако следует отметить, что оптимальное пороговое значение этого параметра авторами не указывается, данных о ROC-анализе в работе не приводится. Оценка корреляции между суммой Глисона и количественными показателями контрастирования в исследовании не проводилась [22].

В более поздних работах по выявлению РПЖ исследователи начали использовать ультразвуковой контрастный препарат Соновью и применять режим последовательности контрастных импульсов (contrast pulse sequencing – CPS), которым стали оснащаться ультразвуковые сканеры. С помощью данного режима распознаются и обрабатываются уникальные нелинейные основные и гармонические эхосигналы более высокого порядка, генерируемые ультразвуковым контрастным препаратом. Это позволяет значительно увеличить качество визуализации контрастного препарата в тканях даже при низких значениях MI. Кроме того, на изображение в режиме CPS в оттенках серого меньше влияют артефак-

ты движения. Гармоническая визуализация в режиме CPS более чувствительна при отображении неоваскуляризации, связанной с РПЖ, чем доплеровские методики [23].

Y. Zhu et al. (2010) [23] выполняли ТРУЗИ с КУ препаратом Соновью у 103 пациентов с подозрением на РПЖ перед биопсией ПЖ. У 41 из 103 пациентов был верифицирован РПЖ. Использовались абсолютные количественные показатели: время прибытия (arrival time – AT) – интервал времени от момента введения контрастного препарата, за который сигнал в ROI вырос до 20% от максимального (с); ТТР (с) и PI (дБ). Были продемонстрированы значимые различия по всем трем показателям контрастирования между очагами с отсутствием злокачественного поражения и очагами РПЖ ($P < 0,05$). Отдельно были проанализированы очаги РПЖ, расположенные в периферической зоне. Периферические опухоли высокой степени злокачественности имели более высокую PI и более короткие AT и ТТР, чем опухоли низкой степени злокачественности. Опухоли низкой степени злокачественности в периферической зоне также имели более высокую PI, чем очаги у пациентов без РПЖ ($P = 0,022$). Однако авторы не оценивали информативность данных количественных параметров. В очагах РПЖ периферической зоны авторами были выявлены корреляции между суммой Глисона, с одной стороны, и PI, AT и ТТР – с другой ($r_s = 0,223$ ($P = 0,013$), $-0,335$ ($P < 0,001$) и $-0,351$ ($P < 0,001$) соответственно) [23]. Эти данные сходны с результатами нашего исследования, где также были выявлены положительная корреляция PI и отрицательная корреляция ТТР с суммой Глисона периферических злокачественных очагов ($r_s = 0,378$, $P = 0,0393$ и $r_s = -0,503$, $P = 0,0046$ соответственно).

A.D.J. Baur et al. (2018) [24] в рамках сравнительного анализа ТРУЗИ с КУ и мпМРТ для выявления РПЖ и предсказания его агрессивности обследовали 92 пациентов. При анализе подозрительных очагов периферической зоны из всех параметров кривой “время–интенсивность” только значение ТТР продемонстрировало достоверные различия ($P = 0,05$) между группами доброкачественных очагов и очагов РПЖ. При ROC-анализе тест “ТТР $< 12,86$ с в ди-

агностике РПЖ” чувствительность составила 69,0%, специфичность – 63,3%, предсказательная ценность положительного теста – 64,5%, предсказательная ценность отрицательного теста – 67,9%, AUC – 0,650. Кроме того, при анализе параметров контрастирования периферических очагов параметр ТТР продемонстрировал достоверные различия ($P = 0,024$) между подгруппами доброкачественных очагов, РПЖ низкой и средней степени злокачественности (степени 1 и 2 по ISUP [25]) и РПЖ высокой степени злокачественности (степени 3, 4 и 5 по ISUP [25]) [24]. В нашем исследовании не было найдено достоверных различий ТТР в очагах РПЖ и неопухолевых очагах, однако другие параметры, отражающие начальную часть кривой (период поступления) (WIR и RT), показали достоверность различий ($P = 0,0026$ и $0,0047$ соответственно) и хорошую информативность (тест “WIR > 2,114 дБ/с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 50,0%, специфичностью 84,4%, предсказательной ценностью положительного теста 68,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 71,7%, AUC 0,706; тест “RT ≤ 6,718 с – РПЖ” – 70,0%, 66,7%, 58,3%, 76,9%, 0,694 соответственно).

В исследовании A. Maheiner et al. (2019) [26] проводилось обследование 158 пациентов в виде количественной оценки ТРУЗИ с КУ. Перед введением Соновью всем пациентам выполнялась мпМРТ (3 Тл), включавшая T2-взвешенные изображения и диффузионно-взвешенные изображения у всех пациентов и внутривенное болюсное контрастирование у 62,9% пациентов. Далее при помощи технологии МРТ–ТРУЗИ-фьюжен был отмечен участок с наивысшим баллом PI-RADS. В пределах этой зоны интереса проводились количественный анализ параметров кривой “время–интенсивность” и сопоставление с результатами гистологического исследования прицельного биоптата из данной области. По результатам биопсии, у 47% пациентов был выявлен РПЖ. Авторами анализировались 11 количественных параметров кривой, среди которых значимые различия между очагами РПЖ и не РПЖ имели RT ($P = 0,026$) и ТТР ($P = 0,037$). Интересно, что при анализе подгрупп РПЖ (сумма Глисона $\geq 3+4=7a$ (\geq ISUP-2 [25]) против суммы Глисона 6

(ISUP-1 [25])) были получены сходные результаты: достоверные различия определялись для RT ($P = 0,018$) и ТТР ($P = 0,030$) [26]. В нашем исследовании при проведении корреляционного анализа получены аналогичные результаты для временного параметра ТТР и суммы Глисона в зоне интереса ($r_s = -0,503$, $P = 0,0046$).

Одним из потенциальных недостатков качественного анализа результатов ТРУЗИ с КУ является субъективная интерпретация исследователем, поэтому крайне важно иметь надежную количественную оценку для лучшей воспроизводимости результатов обследования. По данным вышеупомянутых авторов [22–24, 26] и согласно полученным нами результатам, в первую очередь именно параметры кривой “время–интенсивность”, отражающие период поступления ультразвукового контрастного препарата (RT, ТТР, WIR), представляются наиболее информативными в качестве критериев дифференцировки злокачественных и доброкачественных очагов. Выявленные в нашем исследовании корреляции между WIR, ТТР и PI, с одной стороны, и суммой Глисона злокачественных очагов – с другой, могут помочь в выявлении клинически значимого РПЖ, что также продемонстрировано ранее в работе [23] на аналогичной связи суммы Глисона с PI, AT и ТТР. Следовательно, использование количественной оценки может привести к повышению эффективности прицельных биопсий под контролем ТРУЗИ с КУ и улучшению диагностики РПЖ при помощи ультразвукового исследования.

ВЫВОДЫ

1) Количественный анализ (абсолютные параметры, связанные с периодом поступления ультразвукового контрастного препарата) ТРУЗИ с КУ можно использовать в диагностике РПЖ для характеристики гипоэхогенных участков в периферической зоне с последующей прицельной биопсией.

2) Тест “WIR > 2,114 дБ/с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 50,0%, специфичностью 84,4%, предсказательной ценностью положительного теста 68,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 71,7%, AUC 0,706.

3) Тест “RT ≤ 6,718 с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 70,0%, специфичностью 66,7%, предсказательной ценностью положительного теста 58,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 76,9%, АUC 0,694.

4) Определяются достоверные корреляции между суммой Глисона и такими абсолютными параметрами ТРУЗИ с КУ, характеризующими период поступления ультразвукового контрастного препарата, как WIR ($r_s = 0,521$, $P = 0,0032$), ТТР ($r_s = -0,503$, $P = 0,0046$) и PI ($r_s = 0,378$, $P = 0,0393$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. V. 68. No. 6. P. 394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
- Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2019. 250 с.
- Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on prostate cancer // *EAU Guidelines*, 2020. Режим доступа: // <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>, свободный. Загл. с экрана. 04.04.2020.
- Mai Z., Xiao Y., Yan W., Zhou Y., Zhou Z., Liang Z., Ji Z., Li H. Comparison of lesions detected and undetected by template-guided transperineal saturation prostate biopsy // *BJU Int.* 2018. V. 121. No. 3. P. 415–420. Doi: 10.1111/bju.13977.
- Ploussard G., Salomon L., Xylinas E., Allory Y., Vordos D., Hoznek A., Abbou C.C., de la Taille A. Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance – does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? // *J. Urol.* 2010. V. 183. No. 2. P. 539–544. Doi: 10.1016/j.juro.2009.10.009.
- Loeb S., Bjurlin M.A., Nicholson J., Tammela T.L., Penson D.F., Carter H.B., Carroll P., Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer // *Eur. Urol.* 2014. V. 65. No. 6. P. 1046–1055. Doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.062.
- Prorok P.C., Wright P., Riley T.R., Kramer B.S., Berg C.D., Gohagan J.K. Overall and multiphasic findings of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) randomized cancer screening trial // *Rev. Recent Clin. Trials.* 2018. V. 13. No. 4. P. 257–273. Doi: 10.2174/1574887113666180409153059.
- Willis S.R., van der Meulen J., Valerio M., Miners A., Ahmed H.U., Emberton M. A review of economic evaluations of diagnostic strategies using imaging in men at risk of prostate cancer // *Curr. Opin. Urol.* 2015. V. 25. No. 6. P. 483–489. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000220.
- Walz J. The “PROMIS” of magnetic resonance imaging cost effectiveness in prostate cancer diagnosis? // *Eur. Urol.* 2018. V. 73. No. 1. P. 31–32. Doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.015.
- Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P., Eberhardt S.C., Eggener S.E., Gaitonde K., Haider M.A., Margolis D.J., Marks L.S., Pinto P., Sonn G.A., Taneja S.S. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR // *J. Urol.* 2016. V. 196. No. 6. P. 1613–1618. Doi: 10.1016/j.juro.2016.06.079.
- Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F., Gilja O.H., Saftoiu A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D.A., Cosgrove D., Deganello A., D’Onofrio M., Drudi F.M., Freeman S., Harvey C., Jansen C., Jung E.M., Klauser A.S., Lassau N., Meloni M.F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H.P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) // *Ultraschall Med.* 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. Doi: 10.1055/a-0586-1107.
- Russo G., Mischì M., Scheepens W., De la Rosette J.J., Wijkstra H. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging // *BJU Int.* 2012. V. 110. No. 11. P. E794–E808. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11444.x.
- Miyata Y., Sakai H. Reconsideration of the clinical and histopathological significance of angiogenesis in prostate cancer: usefulness and limitations of microvessel density measurement // *Int. J. Urol.* 2015. V. 22. No. 9. P. 806–815. Doi: 10.1111/iju.12840.
- Erbersdobler A., Isbarn H., Dix K., Steiner I., Schlomm T., Mirlacher M., Sauter G., Haese A. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study // *World J. Urol.* 2010. V. 28. No. 6. P. 687–692. Doi: 10.1007/s00345-009-0471-4.
- Sano F., Terao H., Kawahara T., Miyoshi Y., Sasaki T., Noguchi K., Kubota Y., Uemura H. Contrast-enhanced ultrasonography of the prostate: various imaging findings that indicate prostate cancer // *BJU Int.* 2011. V. 107. No. 9. P. 1404–1410. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09735.x.
- Delgado Oliva F., Arlandis Guzman S., Bonillo García M., Broseta Rico E., Boronat Tormo F. Diagnostic performance of power doppler and ultrasound contrast agents in early imaging-based diagnosis of organ-confined prostate cancer: is it possible to spare cores with contrast-guided biopsy? // *Eur. J. Radiol.* 2016. V. 85. No. 10. P. 1778–1785. Doi: 10.1016/j.ejrad.2016.07.021.
- Qi T.Y., Sun H.G., Li N.F., Feng H., Ding Y.L., Wang X.X. Value of three-section contrast-enhanced transrectal ultrasonography in the detection of prostate cancer // *J. Clin. Ultrasound.* 2017. V. 45. No. 5. P. 304–309. Doi: 10.1002/jcu.22458.

18. Yunkai Z., Yaqing C., Jun J., Tingyue Q., Weiyong L., Yuehong Q., Wenbin G., Lifeng W., Jun Q. Comparison of contrast-enhanced ultrasound targeted biopsy versus standard systematic biopsy for clinically significant prostate cancer detection: results of a prospective cohort study with 1024 patients // *World J. Urol.* 2019. V. 37. No. 5. P. 805–811. Doi: 10.1007/s00345-018-2441-1.
 19. Dietrich C.F., Averkiou M.A., Correas J.M., Lassau N., Leen E., Piscaglia F. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 4. P. 344–351. Doi: 10.1055/s-0032-1313026.
 20. Yang J.C., Tang J., Li Y., Fei X., Shi H. Contrast-enhanced transrectal ultrasound for assessing vascularization of hypoechoic BPH nodules in the transition and peripheral zones: comparison with pathological examination // *Ultrasound Med. Biol.* 2008. V. 34. No. 11. P. 1758–1764. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.04.009.
 21. Eckersley R.J., Sedelaar J.P., Blomley M.J., Wijkstra H., deSouza N.M., Cosgrove D.O., de la Rosette J.J. Quantitative microbubble enhanced transrectal ultrasound as a tool for monitoring hormonal treatment of prostate carcinoma // *Prostate.* 2002. V. 51. No. 4. P. 256–267. Doi: 10.1002/pros.10065.
 22. Goossen T.E., de la Rosette J.J., Hulsbergen-van de Kaa C.A., van Leenders G.J., Wijkstra H. The value of dynamic contrast enhanced power Doppler ultrasound imaging in the localization of prostate cancer // *Eur. Urol.* 2003. V. 43. No. 2. P. 124–131. Doi: 10.1016/s0302-2838(02)00582-1.
 23. Zhu Y., Chen Y., Jiang J., Wang R., Zhou Y., Zhang H. Contrast-enhanced harmonic ultrasonography for the assessment of prostate cancer aggressiveness: a preliminary study // *Korean J. Radiol.* 2010. V. 11. No. 1. P. 75–83. Doi: 10.3348/kjr.2010.11.1.75.
 24. Baur A.D.J., Schwabe J., Rogasch J., Maxeiner A., Penzkofer T., Stephan C., Rudl M., Hamm B., Jung E.M., Fischer T. A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness // *Eur. Radiol.* 2018. V. 28. No. 5. P. 1949–1960. Doi: 10.1007/s00330-017-5192-2.
 25. Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B., Delahunt B., Srigley J.R., Humphrey P.A.; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System // *Am. J. Surg. Pathol.* 2016. V. 40. No. 2. P. 244–252. Doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
 26. Maxeiner A., Fischer T., Schwabe J., Baur A.D.J., Stephan C., Peters R., Slowinski T., von Laffert M., Marticorena Garcia S.R., Hamm B., Jung E.M. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer // *Ultraschall Med.* 2019. V. 40. No. 3. P. 340–348. Doi: 10.1055/a-0594-2093.
- ## REFERENCES
1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. V. 68. No. 6. P. 394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
 2. Malignant tumours in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: National Medical Research Radiological Center, 2018. 250 p. (Document in Russian)
 3. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR– SIOG Guidelines on prostate cancer // *EAU Guidelines*, 2020. Режим доступа: // <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>, свободный. Загл. с экрана. 04.04.2020.
 4. Mai Z., Xiao Y., Yan W., Zhou Y., Zhou Z., Liang Z., Ji Z., Li H. Comparison of lesions detected and undetected by template-guided transperineal saturation prostate biopsy // *BJU Int.* 2018. V. 121. No. 3. P. 415–420. Doi: 10.1111/bju.13977.
 5. Ploussard G., Salomon L., Xylinas E., Allory Y., Vordos D., Hoznek A., Abbou C.C., de la Taille A. Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance – does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? // *J. Urol.* 2010. V. 183. No. 2. P. 539–544. Doi: 10.1016/j.juro.2009.10.009.
 6. Loeb S., Bjurlin M.A., Nicholson J., Tammela T.L., Penson D.F., Carter H.B., Carroll P., Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer // *Eur. Urol.* 2014. V. 65. No. 6. P. 1046–1055. Doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.062.
 7. Prorok P.C., Wright P., Riley T.R., Kramer B.S., Berg C.D., Gohagan J.K. Overall and multiphasic findings of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) randomized cancer screening trial // *Rev. Recent Clin. Trials.* 2018. V. 13. No. 4. P. 257–273. Doi: 10.2174/1574887113666180409153059.
 8. Willis S.R., van der Meulen J., Valerio M., Miners A., Ahmed H.U., Emberton M. A review of economic evaluations of diagnostic strategies using imaging in men at risk of prostate cancer // *Curr. Opin. Urol.* 2015. V. 25. No. 6. P. 483–489. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000220.
 9. Walz J. The “PROMIS” of magnetic resonance imaging cost effectiveness in prostate cancer diagnosis? // *Eur. Urol.* 2018. V. 73. No. 1. P. 31–32. Doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.015.
 10. Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P., Eberhardt S.C., Eggener S.E., Gaitonde K., Haider M.A., Margolis D.J., Marks L.S., Pinto P., Sonn G.A., Taneja S.S. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR // *J. Urol.* 2016. V. 196. No. 6. P. 1613–1618. Doi: 10.1016/j.juro.2016.06.079.
 11. Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F., Gilja O.H., Saftoiu A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D.A., Cosgrove D., Deganello A.,

- D'Onofrio M., Drudi F.M., Freeman S., Harvey C., Jenssen C., Jung E.M., Klauser A.S., Lassau N., Meloni M.F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H.P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) // *Ultraschall Med.* 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. Doi: 10.1055/a-0586-1107.
12. Russo G., Mischi M., Scheepens W., De la Rosette J.J., Wijkstra H. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging // *BJU Int.* 2012. V. 110. No. 11. P. E794–E808. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11444.x.
13. Miyata Y., Sakai H. Reconsideration of the clinical and histopathological significance of angiogenesis in prostate cancer: usefulness and limitations of microvessel density measurement // *Int. J. Urol.* 2015. V. 22. No. 9. P. 806–815. Doi: 10.1111/iju.12840.
14. Erbersdobler A., Isbarn H., Dix K., Steiner I., Schlomm T., Mirlacher M., Sauter G., Haese A. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study // *World J. Urol.* 2010. V. 28. No. 6. P. 687–692. Doi: 10.1007/s00345-009-0471-4.
15. Sano F., Terao H., Kawahara T., Miyoshi Y., Sasaki T., Noguchi K., Kubota Y., Uemura H. Contrast-enhanced ultrasonography of the prostate: various imaging findings that indicate prostate cancer // *BJU Int.* 2011. V. 107. No. 9. P. 1404–1410. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09735.x.
16. Delgado Oliva F., Arlandis Guzman S., Bonillo García M., Broseta Rico E., Boronat Tormo F. Diagnostic performance of power doppler and ultrasound contrast agents in early imaging-based diagnosis of organ-confined prostate cancer: is it possible to spare cores with contrast-guided biopsy? // *Eur. J. Radiol.* 2016. V. 85. No. 10. P. 1778–1785. Doi: 10.1016/j.ejrad.2016.07.021.
17. Qi T.Y., Sun H.G., Li N.F., Feng H., Ding Y.L., Wang X.X. Value of three-section contrast-enhanced transrectal ultrasonography in the detection of prostate cancer // *J. Clin. Ultrasound.* 2017. V. 45. No. 5. P. 304–309. Doi: 10.1002/jcu.22458.
18. Yunkai Z., Yaqing C., Jun J., Tingyue Q., Weiyong L., Yuehong Q., Wenbin G., Lifeng W., Jun Q. Comparison of contrast-enhanced ultrasound targeted biopsy versus standard systematic biopsy for clinically significant prostate cancer detection: results of a prospective cohort study with 1024 patients // *World J. Urol.* 2019. V. 37. No. 5. P. 805–811. Doi: 10.1007/s00345-018-2441-1.
19. Dietrich C.F., Averkiou M.A., Correas J.M., Lassau N., Leen E., Piscaglia F. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 4. P. 344–351. Doi: 10.1055/s-0032-1313026.
20. Yang J.C., Tang J., Li Y., Fei X., Shi H. Contrast-enhanced transrectal ultrasound for assessing vascularization of hypoechoic BPH nodules in the transition and peripheral zones: comparison with pathological examination // *Ultrasound Med. Biol.* 2008. V. 34. No. 11. P. 1758–1764. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.04.009.
21. Eckersley R.J., Sedelaar J.P., Blomley M.J., Wijkstra H., deSouza N.M., Cosgrove D.O., de la Rosette J.J. Quantitative microbubble enhanced transrectal ultrasound as a tool for monitoring hormonal treatment of prostate carcinoma // *Prostate.* 2002. V. 51. No. 4. P. 256–267. Doi: 10.1002/pros.10065.
22. Goossen T.E., de la Rosette J.J., Hulsbergen-van de Kaa C.A., van Leenders G.J., Wijkstra H. The value of dynamic contrast enhanced power Doppler ultrasound imaging in the localization of prostate cancer // *Eur. Urol.* 2003. V. 43. No. 2. P. 124–131. Doi: 10.1016/s0302-2838(02)00582-1.
23. Zhu Y., Chen Y., Jiang J., Wang R., Zhou Y., Zhang H. Contrast-enhanced harmonic ultrasonography for the assessment of prostate cancer aggressiveness: a preliminary study // *Korean J. Radiol.* 2010. V. 11. No. 1. P. 75–83. Doi: 10.3348/kjr.2010.11.1.75.
24. Baur A.D.J., Schwabe J., Rogasch J., Maxeiner A., Penzkofer T., Stephan C., Rudl M., Hamm B., Jung E.M., Fischer T. A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness // *Eur. Radiol.* 2018. V. 28. No. 5. P. 1949–1960. Doi: 10.1007/s00330-017-5192-2.
25. Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B., Delahunt B., Srigley J.R., Humphrey P.A.; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System // *Am. J. Surg. Pathol.* 2016. V. 40. No. 2. P. 244–252. Doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
26. Maxeiner A., Fischer T., Schwabe J., Baur A.D.J., Stephan C., Peters R., Slowinski T., von Laffert M., Marticorena Garcia S.R., Hamm B., Jung E.M. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer // *Ultraschall Med.* 2019. V. 40. No. 3. P. 340–348. Doi: 10.1055/a-0594-2093.

Quantitative contrast enhanced transrectal ultrasound (absolute parameters) in the diagnosis of prostate cancer: preliminary results

A.V. Kadrev^{1, 2}, M.D. Mitkova², A.A. Ryazantcev², A.A. Kamalov¹, V.V. Mitkov²

¹ Lomonosov Moscow State University, Medical Research and Educational Center, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

A.V. Kadrev – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department; Researcher, Department of Urology and Andrology, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; Assistant Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. M.D. Mitkova – M.D., Ph.D., Associate Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. A.A. Ryazantcev – M.D., Ph.D., Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. A.A. Kamalov – M.D., Ph.D., Professor, RAS academician, Director, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. V.V. Mitkov – M.D., Ph.D., Professor, Director, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow.

The aim of the study was to identify the most informative absolute quantitative parameters of contrast enhanced transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. The study group consisted of 75 patients with suspected prostate cancer (based on the results of digital rectal examination and/or increased level of total prostate-specific antigen in the presence of suspicious (hypoechoic) foci in the peripheral zone of the prostate on grayscale transrectal ultrasound. In all cases contrast enhanced transrectal ultrasound was performed before the final diagnosis was established. Ultrasound examinations were performed using Epiq 5 (Philips, Netherlands) with high-frequency (4–10 MHz) intracavitary probe. SonoVue (Bracco Swiss S.A., Switzerland) was used as ultrasound contrast agent. Hypoechoic foci – pre-selected regions of interest for quantitative contrast enhanced transrectal ultrasound – were underwent to targeted prostate biopsy. The studied foci were divided into two groups, depending on the results of histological examination: the foci with verified prostate cancer ($n = 30$) (main group with prostate cancer) and foci with absence of prostate cancer ($n = 45$) (control group without prostate cancer). The following parameters of time-intensity curve were analyzed: 1) wash-in rate (WIR), dB/s; 2) time to peak (TTP), s; 3) peak intensity (PI), dB; 4) mean transit time (MTT), s; 5) descending time/2 (DT/2), s; 6) rise time (RT), s. Statistically significant differences of WIR ($P = 0.0026$) and RT ($P = 0.0047$) between the groups were obtained. The test “WIR > 2.114 dB/s – prostate cancer” is characterized by sensitivity of 50.0%, specificity of 84.4%, positive predictive value of 68.2%, negative predictive value of 71.7%, AUC of 0.706. The test “RT ≤ 6.718 s – prostate cancer” is characterized by sensitivity of 70.0%, specificity of 66.7%, positive predictive value of 58.3%, negative predictive value of 76.9%, AUC of 0.694. Statistically significant correlations of the Gleason sum with WIR ($r_s = 0.521$, $P = 0.0032$), TTP ($r_s = -0.503$, $P = 0.0046$), and PI ($r_s = 0.378$, $P = 0.0393$) were obtained. The use of absolute quantitative parameters of contrast-enhanced transrectal ultrasound can improve the efficiency of targeted prostate biopsies.

Key words: contrast-enhanced ultrasound (CEUS), quantitative analysis, perfusion, prostate, prostate cancer.

Citation: Kadrev A.V., Mitkova M.D., Ryazantcev A.A., Kamalov A.A., Mitkov V.V. Quantitative contrast enhanced transrectal ultrasound (absolute parameters) in the diagnosis of prostate cancer: preliminary results // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020. No. 2. P. 13–26.

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-13-26. (Article in Russian)