

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей почек

Я.А. Соловьев¹, Л.А. Митина¹, М.Д. Митькова²

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

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

Проанализированы результаты ультразвукового исследования почек с контрастным усилением у 93 пациентов (72 (77,4%) пациента со злокачественными опухолями почек и 21 (22,6%) пациент с доброкачественными). Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате Epiq 7 (Philips, Нидерланды) с использованием ультразвукового контрастного препарата Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) и программного обеспечения QLAB (Philips, Нидерланды). Работа проходила в два этапа, в первый этап (количественный анализ) включены результаты исследования всех 93 пациентов, во второй этап

(количественный анализ) – 50 пациентов (29 (58,0%) со злокачественными опухолями и 21 (42,0%) – с доброкачественными). При проведении качественного этапа статистический анализ проводился по стандартным параметрам, количественного – по стандартным параметрам (наклон при подъеме (AS (ascending slope)) (дБ/с), время до пика интенсивности (TTP (time to peak)) (с), пик интенсивности (PI (peak intensity)) (дБ)) и их производным (индекс AS (отношение AS в опухоли к AS в неизменной паренхиме), индекс TTP (отношение TTP в опухоли к TTP в неизменной паренхиме), индекс PI (отноше-

Я.А. Соловьев – аспирант Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Л.А. Митина – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. М.Д. Митькова – к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 125284 г. Москва, 2-й Боткинский проезд, МНИОИ им. П.А. Герцена, отделение ультразвуковой диагностики. Соловьев Ян Александрович. Тел.: +7 (962) 962-16-22. E-mail: yan.solovev@mail.ru

ние PI в опухоли к PI в неизменной паренхиме)). Время вымывания ультразвукового контрастного препарата из злокачественной опухоли достоверно меньше, чем из доброкачественной опухоли ($P = 0,001$) и из прилежащей паренхимы (корковый слой) ($P < 0,0001$) (качественный анализ). Индекс AS в злокачественной опухоли достоверно больше, чем в доброкачественной ($P < 0,000$) (количественный анализ). Тест “время вымывания из опухоли ≤ 94 с – злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC 0,749, чувствительностью 86,1%, специфичностью 61,9% (качественный анализ). Тест “индекс AS $> 0,81$ – злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC 1,000, чувствительностью 100,0%, специфичностью 100,0% (количественный анализ). После диагностики злокачественного образования почки при использовании порогового значения индекса AS 0,81 (1-й шаг) возможно прогнозирование степени $G > 1$ ($G2$ и выше) с AUC 0,900, чувствительностью 85,0%, специфичностью 88,9% при пороговом значении индекса TTR 0,95 ($\leq 0,95$). Проведенная работа имеет ряд ограничений, что требует подтверждения результатов при проведении дальнейших исследований.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ), количественный анализ КУУЗИ, кривая “время–интенсивность”, Соновью, рак почки, ангиомиолипома.

Цитирование: Соловьев Я.А., Митина Л.А., Митькова М.Д. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей почек // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 4. С. 46–64.

ВВЕДЕНИЕ

Частота встречаемости рака различных локализаций продолжает расти [1]. Для успешного лечения необходима ранняя и качественная диагностика, позволяющая своевременно поставить правильный диагноз. Постоянно совершенствуются методы

диагностики, накапливается богатый опыт у специалистов диагностического звена, также модифицируются приборы.

Реальное первое прижизненное использование контрастного препарата принадлежит J. Verberich и S. Hirsch. Ими в 1923 г. была получена ангиограмма сосудов верхней конечности при помощи бромида стронция [2]. С того времени рентгенологические контрастные препараты нашли довольно широкое применение в диагностике различных заболеваний, особенно в онкологической практике [3].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием являются наиболее точными методами диагностики различных заболеваний, особенно в онкологии. Но первичным этапом в обследовании пациентов является ультразвуковое исследование. Использование контрастных препаратов в ультразвуковой практике в последние годы нашло пути для расширения диагностических возможностей [4, 5].

В настоящее время в России (на 2017 г.) рак почки среди обоих полов занимает 5-е место. Если на 2010 г. у мужского населения нашей страны рак почки был впервые выявлен в 10 286 случаях, занимал 3-е место среди злокачественных опухолей мочеполовой системы (после рака предстательной железы и рака мочевого пузыря); то на 2017 г. – выявлен в 13 556 случаях, занимает 2-е место (после рака предстательной железы). У женщин на 2010 г. 8 785 случаев впервые выявленного рака почки, который занимал 4-е место среди злокачественных опухолей мочеполовой системы; на 2017 г. – 11 223 случая и 4-е место (после рака тела матки, шейки матки и яичников) [6].

Основную массу всех опухолей почки составляет почечно-клеточный рак, среди которого чаще встречается светлоклеточная карцинома различной степени дифференциации [7]. Хотелось бы отметить тот факт, что одним из значимых факторов в диагностике и лечении онкологических больных является обладание возможностью дифференцировать злокачественную опухоль от доброкачественной, не прибегая к инвазивным вмешательствам. Особенно это важно для опухолей почек небольших размеров [8, 9].

Диагностика рака почки при помощи ультразвукового исследования с контрастным усилением (КУУЗИ) имеет потенциальные возможности для решения этого вопроса. Контрастные препараты, используемые в ультразвуковой диагностике, являются наиболее оптимальными. Их характеризуют простота в использовании, возможность использовать препарат неоднократно в течение одного исследования, безопасность. В отличие от контрастных препаратов, применяемых другими методами лучевой диагностики, ультразвуковые контрастные препараты не обладают нефротоксичностью и гепатотоксичностью. При помощи КУУЗИ есть возможность выполнить диагностику или провести контроль лечения у пациентов с высоким риском аллергической реакции, одной почкой, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, металлическими артропротезами и кардиостимуляторами [10, 11].

Метод КУУЗИ стал активно применяться в России с 2013 г. после регистрации ультразвукового контрастного препарата нового поколения Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария). В мире ультразвуковое контрастирование применяется гораздо дольше. Уже выпущены и неоднократно обновлены Клинические рекомендации по применению КУУЗИ при исследовании очаговых образований печени, а также Клинические рекомендации по внепеченочному применению ультразвуковых контрастных препаратов [4, 5, 12–14].

В КУУЗИ почек есть ряд нерешенных вопросов, требующих проведения дальнейших исследований. Например, дифференциация злокачественных и доброкачественных образований, роль количественного анализа. Большинство зарубежных работ посвящено качественному анализу опухолей почек при КУУЗИ [15–22]. Дифференциации доброкачественных и злокачественных образований внимание уделяется и в немногочисленных работах по КУУЗИ с количественным анализом [23, 24].

Если в Европейских клинических рекомендациях по внепеченочному применению ультразвуковых контрастных препаратов 2017 г. [5] в областях применения указаны ишемические нарушения (инфаркт) (1), дифференциация опухолей и псевдоопухолей почек (2), характеристика кистозных

образований почек в соответствии с классификацией Bosniak (3), характеристика неопределенных опухолей почек (4), абсцессы (5) и динамический контроль неоперабельных образований (6), то по дифференциации злокачественных и доброкачественных структур, в том числе и с помощью количественного анализа, четкие рекомендации еще не сформулированы.

Цель исследования – уточнение возможностей КУУЗИ в дифференциации злокачественных и доброкачественных образований с использованием качественного и количественного анализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе работы были проанализированы результаты КУУЗИ почек 93 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена – филиале ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) с сентября 2016 по сентябрь 2018 г. В соответствии с главной задачей – характеристикой объемных образований при использовании ультразвукового контрастирования – в исследование вошли только пациенты с успешно проведенным КУУЗИ.

Для оценки результатов качественного анализа КУУЗИ пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 72 (77,4%) пациента со злокачественными опухолями почек, вторую – 21 (22,6%) пациент с доброкачественными опухолями почек.

В группе злокачественных образований ($n = 72$) диагноз был установлен предварительно на основании прижизненной пункционной биопсии. Окончательный морфологический диагноз был поставлен после получения операционного материала у 68 больных. В этой группе было 35 (48,6%) мужчин и 37 (51,4%) женщин. Медиана возраста пациентов составила 64,0 года, среднее значение – $61,6 \pm 11,7$ года (здесь и далее $M \pm \sigma$), минимальное – максимальное значения – 33,0–82,0 года. Морфологический диагноз распределился следующим образом: светлоклеточная карцинома

(n = 63) G1 – 11 пациентов, G2 – 47 пациентов, G3 – 5 пациентов; хромофобный почечно-клеточный рак – 4 пациента; транслокационная карцинома – 1 пациент; папиллярная почечно-клеточная карцинома G2 – 1 пациент; переходно-клеточный рак – 1 пациент; папиллярная уротелиальная карцинома G2 – 1 пациент; веретенноклеточная лейомиосаркома G3 – 1 пациент. Все пациенты были прооперированы. Объем хирургического лечения распределился следующим образом: нефрэктомия – 7 пациентов, лапароскопическая резекция почки – 34 пациента, открытая резекция почки – 27 пациентов, радиочастотная абляция опухоли почки – 4 пациента.

В группе доброкачественных образований (n = 21) было 13 пациентов с онкоцитомой и 8 – с ангиомиолипомой. У всех пациентов диагноз подтверждался на основании пункционной биопсии. В последующем 12 пациентов были прооперированы, окончательный морфологический диагноз поставлен после получения операционного материала. Медиана возраста пациентов составила 65,0 года, среднее значение – $62,6 \pm 15,2$ года, минимальное – максимальное значения – 33,0–90,0 года.

До проведения КУУЗИ даются рекомендации, чтобы пациент не ел газообразующей пищи (сырые овощи, яблоки, виноград, бобовые, мучное, молоко, жирную рыбу и мясо, сладкую газированную воду, спиртное) накануне исследования (за 2 дня) и на момент исследования был строго натощак. До начала исследования у пациента обязательно необходимо уточнить аллергический анамнез. После сбора данных пациент заполняет форму информированного согласия. Пациент вводится в курс дела – ему доступно объясняется, как будет проводиться исследование. В день проведения исследования пациентам предварительно устанавливался катетер 18–20G в периферическую вену на левой руке.

Ультразвуковое исследование почек выполнялось на аппарате Epiq 7 (Philips, Нидерланды) с использованием широкополосного абдоминального конвексного датчика 1–5 МГц. Проводили стандартное исследование забрюшинного пространства в В-режиме и доплерографических режимах (оценивали расположение и размеры опухоли и почки, распространение опухоли

на окружающие ткани, подвижность почки, наличие или отсутствие тромбов в почечной вене, а также других дополнительных образований и др.). Далее проводили КУУЗИ почек с использованием ультразвукового контрастного препарата Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) (2,5 мл на одного пациента) и программного обеспечения QLAB (Philips, Нидерланды).

Во время КУУЗИ пациент укладывается на кушетку в зависимости от стороны исследования, успокаивается, уменьшает глубину дыхательных движений передней брюшной стенки. Сначала пациента осматривали в В-режиме для выбора наиболее оптимальной проекции образования (необходимо оптимальное расположение датчика над зоной, где расположены опухоль и паренхима почки (для сравнительной оценки), с четкой визуализацией области интереса). Далее включался специальный режим с двумя изображениями (контрастный режим и В-режим). До того, как ввести ультразвуковой контрастный препарат, проводили оценку содержимого флакона. Необходимо удалить все макроскопические пузырьки с воздухом. После длительного стояния флакон перед введением необходимо аккуратно взболтать, не переворачивая колпачком вниз. Если отмечался подозрительный осадок, препарат не вводился. Затем пациенту вводили 5 мл 0,9% -го раствора NaCl для проверки проходимости катетера. После чего вводили 2,5 мл Соновью. Сразу после введения дополнительно вводилось 5 мл 0,9% -го раствора NaCl. Одновременно с введением ультразвукового контрастного препарата включалась запись кинопетли и начинался отсчет времени на аппарате [25].

Качественный анализ КУУЗИ был проведен у всех 93 пациентов (1-й этап исследования). Количественный анализ был проведен у 50 пациентов (2-й этап исследования), из них 29 (58,0%) со злокачественными опухолями, 21 (42,0%) – с доброкачественными. Таким образом, количественный анализ был проведен у всех пациентов с доброкачественными опухолями. В группе со злокачественными опухолями (n = 29) медиана возраста пациентов составила 65,0 года, среднее значение – $65,9 \pm 9,8$ года, минимальное – максимальное значения – 40,0–82,0 года. Морфологический диагноз

распределился следующим образом: светлоклеточная карцинома G1 – у 9 пациентов, G2 – у 19 пациентов, G3 – у 1 пациента.

Качественный анализ КУУЗИ опухолей почек был проведен по следующим критериям:

- 1) однородность контрастирования опухоли (1 – однородное, 2 – неоднородное),
- 2) интенсивность контрастирования опухоли относительно паренхимы (1 – выше паренхимы, 2 – ниже паренхимы),
- 3) время поступления ультразвукового контрастного препарата в опухоль относительно паренхимы (1 – раньше, чем в паренхиму; 2 – одновременно с паренхимой; 3 – позже, чем в паренхиму),
- 4) время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли относительно паренхимы (1 – раньше, чем из паренхимы, 2 – одновременно с паренхимой, 3 – позже, чем из паренхимы),
- 5) время поступления ультразвукового контрастного препарата в опухоль (с),
- 6) время поступления ультразвукового контрастного препарата в паренхиму (с),
- 7) время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли (с),
- 8) время вымывания ультразвукового контрастного препарата из паренхимы (с).

Последние 4 параметра по сути являются количественными. Поскольку данные параметры оценивались при визуальной оценке, они были отнесены к качественному анализу.

При сравнении интенсивности контрастирования опухоли относительно паренхимы, времени поступления контрастного препарата в опухоль относительно паренхимы, времени вымывания контрастного препарата из опухоли относительно паренхимы в случае неоднородного контрастирования опухоли учитывался наиболее контрастируемый ее участок. Такой же принцип был применен для оценки времени поступления в опухоль и времени вымывания из опухоли.

При проведении количественного анализа параметры автоматически рассчитывались по кривой “время–интенсивность”, которую выводила программа после обра-

ботки кинопетли. Статистический анализ проводился по следующим автоматически рассчитываемым параметрам:

- 1) наклон при подъеме (AS (*ascending slope*)) (дБ/с),
- 2) время до пика интенсивности (TTP (*time to peak*)) (с),
- 3) пик интенсивности (PI (*peak intensity*)) (дБ).

Указанные параметры были рассчитаны для опухоли в наиболее контрастируемом участке и расположенной рядом неизменной (при ультразвуковом исследовании в В-режиме и доплерографических режимах) паренхимы (корковый слой).

Кроме того, аналогично работам [26, 27] самостоятельно были рассчитаны следующие параметры:

- 1) индекс AS (отношение AS в опухоли к AS в неизменной паренхиме),
- 2) индекс TTP (отношение TTP в опухоли к TTP в неизменной паренхиме),
- 3) индекс PI (отношение PI в опухоли к PI в неизменной паренхиме).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ MedCalc (версия 15.8) в среде Windows. Полученные качественные переменные представлены абсолютными и относительными частотами, количественные – в виде медианы, $M \pm \sigma$ (среднее значение \pm стандартное отклонение), 25–75-го перцентилей, 5–95-го перцентилей, минимального – максимального значений. Сравнение качественных признаков проводили с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера, количественных – по критерию Манна–Уитни. Результаты считали достоверными при $P < 0,05$. Проводились корреляционный анализ (с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s)) и ROC-анализ (с представлением ROC-кривых и стандартных показателей информативности). Для оценки степени корреляции использовалась шкала Чеддока (Chaddock scale). Слабой корреляции соответствовали значения r_s от 0,100 до 0,300, умеренной – 0,300–0,500, заметной – 0,500–0,700, высокой – 0,700–0,900, весьма высокой – 0,900–1,000. Достоверными считали корреляции при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1-й этап:**качественный анализ КУУЗИ**

Размеры злокачественных и доброкачественных опухолей представлены в табл. 1. Результаты качественного анализа КУУЗИ почек у пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями представлены в табл. 1 и 2 и на рис. 1.

При проведении сравнительного анализа было получено, что достоверные различия между группами получены по двум количественным признакам качественного анализа (оба связаны с фазой вымывания). Время вымывания ультразвукового контрастного препарата из злокачественной опухоли достоверно меньше, чем из доброкачественной опухоли ($P = 0,001$). Время вымывания

Таблица 1. Количественные признаки качественного анализа КУУЗИ опухолей почек ($n = 93$)

Группы	Размер, мм	Время поступления УЗКП в опухоль, с	Время поступления УЗКП в паренхиму, с	Время вымывания УЗКП из опухоли, с	Время вымывания УЗКП из паренхимы, с
Злокачественные образования ($n = 72$)	29,0*	13,0	13,0	83,0*	92,5#
	$32,7 \pm 16,1$	$12,9 \pm 2,3$	$12,9 \pm 1,9$	$81,9 \pm 14,5$	$94,2 \pm 12,7$
	22,5–41,0	11,0–14,0	12,0–14,0	74,0–91,5	86,5–101,5
	15,2–55,5	9,1–16,0	10,0–15,9	53,6–104,9	73,3–120,6
	12,0–128,0	8,0–21,0	8,0–20,0	47,0–121,0	68,0–129,0
Доброкачественные образования ($n = 21$)	24,0	13,0	13,0	97,0	91,0
	$24,9 \pm 9,1$	$12,6 \pm 2,4$	$12,9 \pm 2,1$	$94,8 \pm 13,6$	$93,2 \pm 11,8$
	18,3–31,3	10,85–14,0	11,8–14,0	85,5–104,3	83,8–101,8
	12,6–41,5	8,6–16,5	9,5–16,5	70,7–114,3	76,2–114,8
	12,0–42,0	8,0–17,0	9,0–17,0	69,0–117,0	74,0–117,0

Примечание: количественные параметры представлены в виде медианы (первая строка ячейки), $M \pm \sigma$ (вторая строка ячейки), 25–75-го перцентилей (третья строка ячейки), 5–95-го перцентилей (четвертая строка ячейки), минимального – максимального значений (пятая строка ячейки). * – достоверность различий между группами при $P < 0,05$. УЗКП – ультразвуковой контрастный препарат. # – достоверность различий между опухолью и прилежащей паренхимой при $P < 0,05$.

Таблица 2. Качественные признаки качественного анализа КУУЗИ опухолей почек ($n = 93$)

Параметры	Злокачественные образования ($n = 72$)	Доброкачественные образования ($n = 21$)	P
Однородность контрастирования однородное (1) неоднородное (2)	28 (38,9%)	12 (57,1%)	0,216
	44 (61,1%)	9 (42,9%)	
Интенсивность контрастирования относительно паренхимы выше паренхимы (1) ниже паренхимы (2)	30 (41,6%)	13 (61,9%)	0,165
	42 (58,4%)	8 (38,1%)	
Время поступления УЗКП в опухоль относительно паренхимы раньше, чем в паренхиму (1) одновременно с паренхимой (2) позже, чем в паренхиму (3)	29 (40,3%)	9 (42,8%)	0,851
	25 (34,7%)	8 (38,1%)	
	18 (25,0%)	4 (19,1%)	
Время вымывания УЗКП из опухоли относительно паренхимы раньше, чем из паренхимы (1) одновременно с паренхимой (2) позже, чем из паренхимы (3)	45 (62,5%)	7 (33,3%)	0,005
	20 (27,8%)	6 (28,6%)	
	7 (9,7%)	8 (38,1%)	

Примечание: сокращения как в табл. 1

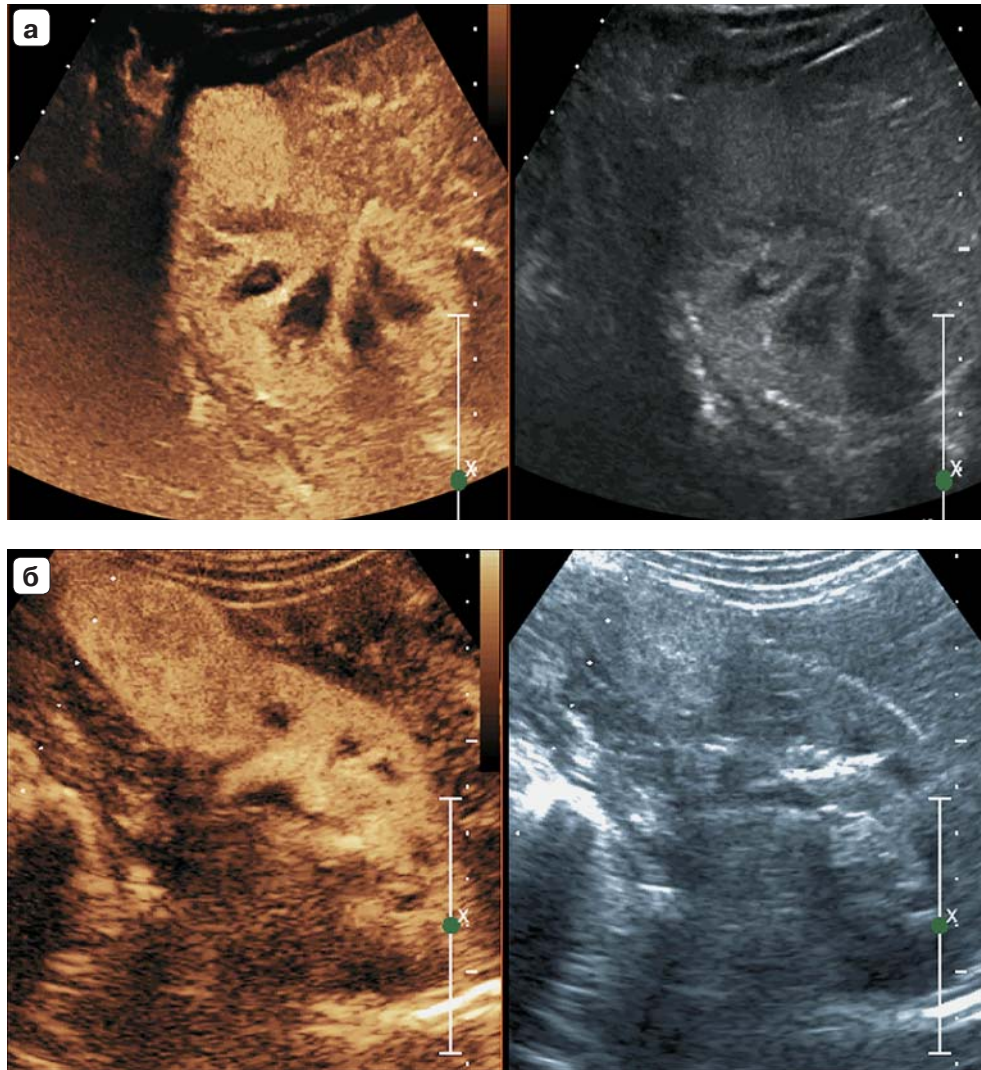


Рис. 1. КУУЗИ почек. а – светлоклеточная карцинома (G2), однородное контрастирование, интенсивность контрастирования выше коркового слоя паренхимы, фаза поступления. б – светлоклеточная карцинома (G2), неоднородное контрастирование, фаза поступления. в – светлоклеточная карцинома (G2), неоднородное контрастирование, фаза поступления. г – светлоклеточная карцинома (G3), неоднородное контрастирование, фаза вымывания. д – онкоцитомы, неоднородное контрастирование, фаза поступления.

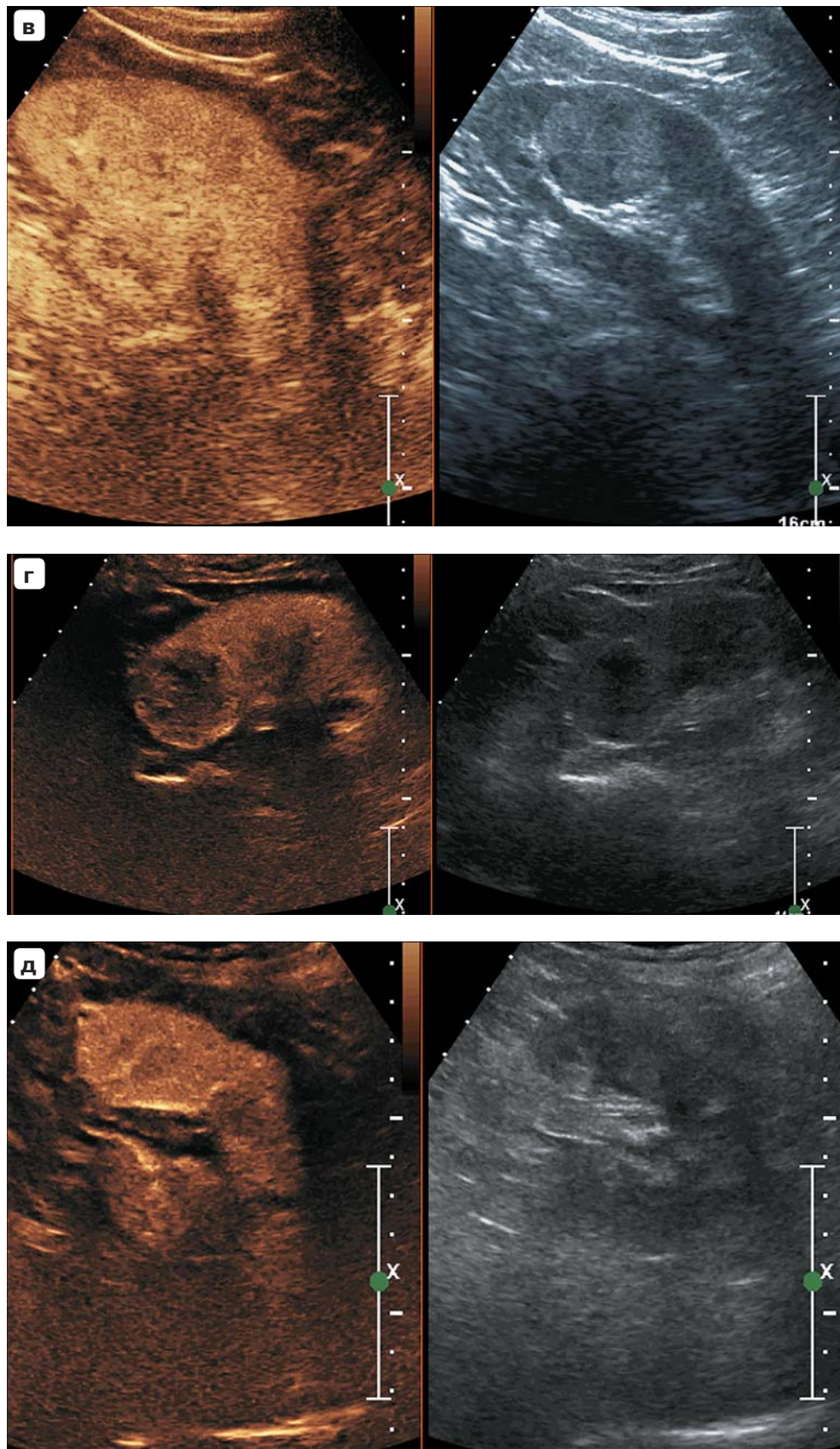


Рис. 1 (окончание).

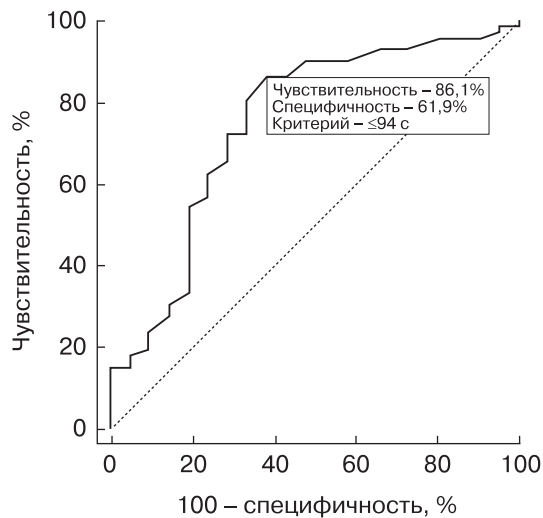


Рис. 2. ROC-кривая теста “время вымывания из опухоли ≤94 с - злокачественная опухоль почки” (n = 93).

ультразвукового контрастного препарата из злокачественной опухоли достоверно меньше, чем из прилежащей паренхимы ($P < 0,0001$). При оценке качественных признаков достоверные различия получены по одному признаку, также связанному с фазой вымывания. Это время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли относительно паренхимы ($P = 0,005$).

Хочется отметить, что при морфологическом анализе было выявлено, что в группе злокачественных образований почки неоднородность контрастирования опухолей выявлялась за счет наличия в толще участков некроза, кровоизлияния или кистозного компонента; в группе доброкачественных образований – за счет участков кровоизлияния.

При проведении корреляционного анализа признака “размер злокачественной опухоли” с параметрами качественного анализа КУУЗИ были получены следующие результаты:

1) чем больше размер злокачественной опухоли, тем больше неоднородность ее контрастирования ($r_s = 0,789$, $P < 0,000$) (высокая корреляция);

2) чем больше размер злокачественной опухоли, тем ниже интенсивность ее контрастирования (с учетом установленных условий выбора зоны оценки) ($r_s = 0,830$, $P < 0,000$) (высокая корреляция);

3) чем больше размер злокачественной опухоли, тем позднее ультразвуковой контрастный препарат поступает в нее (относительно паренхимы) ($r_s = 0,405$, $P < 0,000$) (умеренная корреляция);

4) чем больше размер злокачественной опухоли, тем раньше наступает вымывание ультразвукового контрастного препарата из нее (относительно паренхимы) ($r_s = -0,649$, $P < 0,000$) (заметная корреляция);

5) чем больше размер злокачественной опухоли, тем больше время поступления ультразвукового контрастного препарата в нее ($r_s = 0,466$, $P < 0,000$) (умеренная корреляция);

6) чем больше размер злокачественной опухоли, тем меньше время вымывания ультразвукового контрастного препарата из нее ($r_s = -0,464$, $P < 0,000$) (умеренная корреляция).

При проведении корреляционного анализа признака “размер доброкачественной опухоли” с параметрами качественного анализа КУУЗИ ни одной достоверной корреляции выявлено не было. Также не было получено ни одной значимой корреляции при анализе связи признака “степень дифференцировки светлоклеточной карциномы (G)” с параметрами качественного анализа КУУЗИ.

В ROC-анализ были включены два признака качественного анализа, по которым определялись достоверные различия при сравнении злокачественных и доброкачественных опухолей: время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли (с) и время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли относительно паренхимы. Наиболее адекватные значения показателей информативности получены для первого признака. Тест “время вымывания из опухоли ≤94 с - злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC (площадь под кривой) 0,749, чувствительностью 86,1%, специфичностью 61,9% (рис. 2).

2-й этап:

количественный анализ КУУЗИ

Результаты количественного анализа КУУЗИ почек у пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями представлены в табл. 3. Первоначально были проанализированы параметры, кото-

Таблица 3. Признаки количественного анализа КУУЗИ опухолей почек (n = 50)

Группы	AS, дБ/с	ТТР, с	PI, дБ	Индекс AS	Индекс ТТР	Индекс PI
Злокачественные образования (n = 29)	1,90 4,32 ± 9,95 0,77-2,50 0,25-32,28 0,18-46,72	23,80* 22,37 ± 9,28 14,80-27,58 7,01-43,49 5,42-43,98	14,53* 16,55 ± 11,91 9,94-19,69 4,49-48,10 1,10-57,43	1,48* 1,55 ± 0,43 1,15-1,90 0,85-2,22 0,83-2,36	0,90 0,99 ± 0,35 0,74-1,18 0,57-1,82 0,43-2,11	0,78 0,80 ± 0,29 0,55-1,01 0,35-1,29 0,34-1,40
Группа сравнения 1 (неизмененная паренхима рядом со злокачественными образованиями) (n = 29)	0,92# 2,46 ± 5,05 0,56-1,54 0,15-17,50 0,11-23,18	21,36# 23,21 ± 9,58 15,89-26,42 12,48-47,10 10,05-48,24	17,33# 21,04 ± 13,41 13,07-25,31 4,86-51,88 2,46-64,19			
Доброкачественные образования (n = 21)	1,02& 1,28 ± 0,83 0,73-1,87 0,20-2,90 0,17-3,06	26,44 27,28 ± 7,77 23,07-32,49 13,60-40,05 10,84-40,12	3,76 3,77 ± 1,74 2,26-5,09 1,53-6,77 1,18-7,42	0,10 0,30 ± 0,29 0,05-0,59 0,02-0,77 0,01-0,80	0,86 0,87 ± 0,10 0,78-0,94 0,70-1,05 0,68-1,06	0,78 0,87 ± 0,53 0,57-1,17 0,14-2,02 0,11-2,33
Группа сравнения 2 (неизмененная паренхима рядом с доброкачественными образованиями) (n = 21)	28,12 18,10 ± 17,00 1,31-31,29 0,35-43,71 0,31-44,62	31,18 30,90 ± 6,88 27,32-33,94 19,10-43,71 14,13-44,62	4,75 5,98 ± 3,71 3,38-8,58 1,52-12,80 0,99-14,67			

Примечание: количественные параметры представлены как в табл. 1. * – достоверность различий между группами злокачественных и доброкачественных образований при $P < 0,05$, # – достоверность различий между группами сравнения 1 и 2 при $P < 0,05$, & – достоверность различий между группами злокачественных образований и доброкачественных образований, с одной стороны, и соответствующими группами сравнения, с другой стороны, при $P < 0,05$.

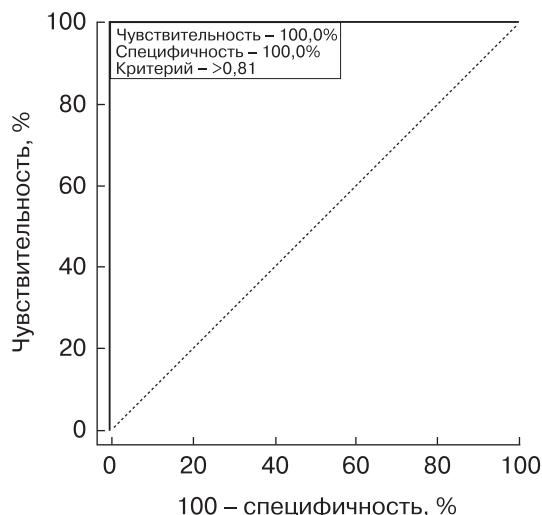


Рис. 3. ROC-кривая теста “индекс AS > 0,81 – злокачественная опухоль почки” (n = 50).

рые автоматически рассчитывались при использовании программного обеспечения. Были получены достоверные различия между группами злокачественных и доброкачественных образований по двум признакам: ТТР ($P = 0,041$) и PI ($P < 0,000$). Однако группы сравнения 1 и 2 также достоверно различались по указанным признакам: PI при $P < 0,000$, ТТР при $P = 0,001$. Интересно, что по признаку AS достоверные различия были выявлены только для групп сравнения 1 и 2 и при сравнении параметра в доброкачественных опухолях и рядом расположенной неизменной паренхиме. То есть все три параметра в рядом расположенной паренхиме достоверно различались при наличии злокачественных и доброкачественных опухолей. Поэтому было принято решение не проводить ROC-анализ по автоматически рассчитываемым параметрам.

Затем были рассчитаны отношения параметров (AS, ТТР, PI) в опухоли к соответствующим параметрам в рядом расположенной неизменной паренхиме. Достоверные различия были получены только для индекса AS ($P < 0,000$).

Таким образом, в ROC-анализ был включен только один признак количественного анализа – индекс AS. Тест “индекс AS > 0,81 – злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC 1,000, чувствительностью 100,0%, специфичностью 100,0%

(рис. 3). Получив такие неадекватно высокие значения параметров информативности, мы осознаем, что результаты требуют проверки на большем количестве наблюдений.

При проведении корреляционного анализа признака “размер злокачественной опухоли” с параметрами количественного анализа КУУЗИ не было получено ни одной значимой связи. То же самое продемонстрировал корреляционный анализ в группе доброкачественных опухолей.

Однако при проведении корреляционного анализа признака “степень дифференцировки светлоклеточной карциномы (G)” с параметрами количественного анализа КУУЗИ были получены следующие результаты:

- 1) чем выше степень дифференцировки, тем меньше значения индекса AS ($r_s = -0,457$, $P = 0,013$) (умеренная корреляция);
- 2) чем выше степень дифференцировки, тем меньше значения индекса ТТР ($r_s = -0,562$, $P = 0,002$) (заметная корреляция);
- 3) чем выше степень дифференцировки, тем меньше значения индекса PI ($r_s = -0,490$, $P = 0,007$) (умеренная корреляция).

Как было отмечено выше, среди 29 пациентов со злокачественными образованиями, включенными в количественный анализ, светлоклеточная карцинома G1 встречалась в 9 случаях, G2 – в 19 случаях, G3 – в 1 случае.

С помощью ROC-анализа проверена диагностическая информативность индекса AS для прогнозирования степени G2 и выше. Тест “индекс AS $\leq 1,77$ в прогнозировании степени G2 и выше” характеризуется AUC 0,750, чувствительностью 85,0%, специфичностью 61,9% (рис. 4). Тест “индекс ТТР $\leq 0,95$ в прогнозировании степени G2 и выше” характеризуется AUC 0,900, чувствительностью 85,0%, специфичностью 88,9% (рис. 5). Тест “индекс PI $\leq 0,99$ в прогнозировании степени G2 и выше” характеризуется AUC 0,856, чувствительностью 100,0%, специфичностью 77,8% (рис. 6).

Таким образом, после диагностики злокачественного образования почки при использовании порогового значения индекса AS 0,81 ($>0,81$) (1-й шаг) возможно прогнозирование степени G > 1 (G2 и выше) с чувствительностью 85,0% и специфичностью 61,9% при пороговом значении индекса AS 1,77 ($\leq 1,77$); с чувствительностью 85,0% и

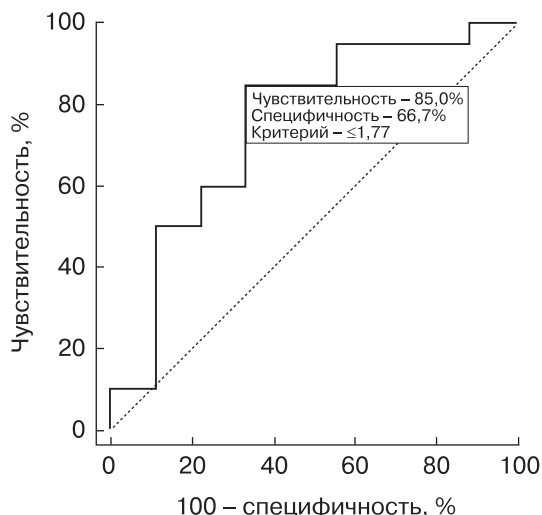


Рис. 4. ROC-кривая теста "индекс AS ≤ 1,77 в прогнозировании степени G2 и выше" (n = 50).

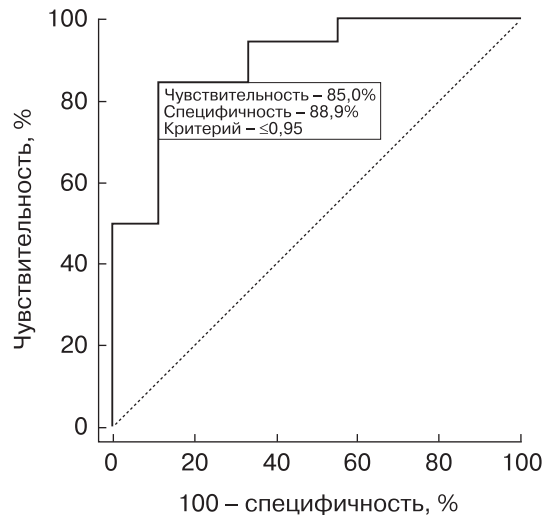


Рис. 5. ROC-кривая теста "индекс ТТР ≤ 0,95 в прогнозировании степени G2 и выше" (n = 50).

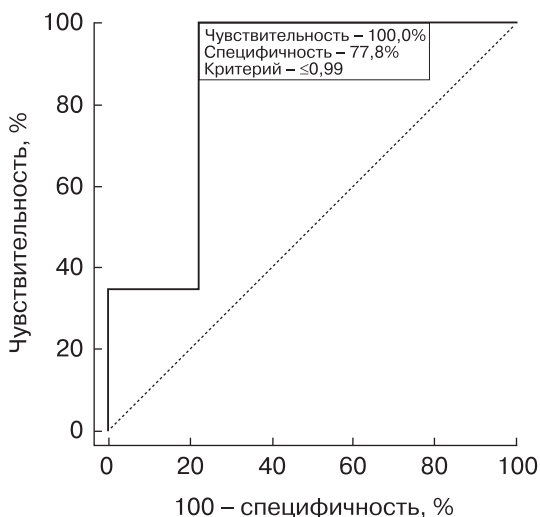


Рис. 6. ROC-кривая теста "индекс PI ≤ 0,99 в прогнозировании степени G2 и выше" (n = 50).

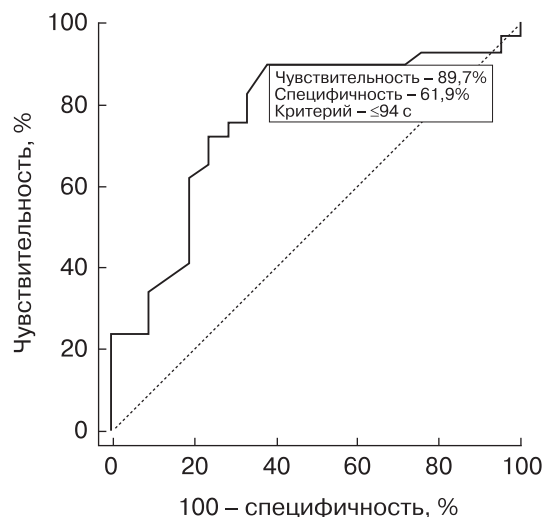


Рис. 7. ROC-кривая теста "время вымывания из опухоли ≤94 с – злокачественная опухоль почки" (n = 50).

специфичностью 88,9% при пороговом значении индекса ТТР 0,95 ($\leq 0,95$); с чувствительностью 100,0% и специфичностью 77,8% при пороговом значении индекса PI 0,99 ($\leq 0,99$). Полученный результат имеет ограничения, так как со светлоклеточным раком G3 был только 1 пациент. Кроме того, необходимо подтверждение результатов на большей группе пациентов.

Для сравнения возможностей качественного и количественного анализа КУУЗИ в диагностике злокачественных образова-

ний среди одних и тех же пациентов (2-й этап, n = 50) проведен ROC-анализ количественного признака качественного анализа "время вымывания из опухоли", который ранее был оценен в группе 93 пациентов (см. рис. 2). Тест "время вымывания из опухоли ≤ 94 с – злокачественная опухоль почки" при оценке в группе из 50 пациентов характеризуется AUC 0,767, чувствительностью 89,7%, специфичностью 61,9% (рис. 7). То есть получен аналогичный результат.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже было отмечено, в Европейских клинических рекомендациях по внепеченочному применению ультразвуковых контрастных препаратов 2017 г. [5] четкие положения по дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей почек, в том числе и с помощью количественного анализа, еще не сформулированы. В последнее время стали все чаще появляться работы по количественному анализу КУУЗИ в характеристике и дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей почек. Одно из первых исследований по количественному анализу КУУЗИ было опубликовано в 2009 г. X.Q. Dong et al. [28]. В работу вошли 42 пациента со светлоклеточным раком почек, которых обследовали на ультразвуковом аппарате Technos MPX DU8 (Esaote S.p.A., Италия). Использовался ультразвуковой контрастный препарат SonoVue (Bracco, Италия). При проведении анализа кривых “время–интенсивность” в опухоли и прилежащей неизменной паренхиме авторы выделили три фазы контрастирования (поступление, вымывание, задержка) и качественно дифференцировали кривые по наличию фаз (1) и сравнительному анализу перфузии в опухоли и паренхиме (2). В большинстве случаев наблюдались кривые с задержкой фазы вымывания по сравнению с паренхимой (57,14%). Что касается количественных признаков фазы поступления, то авторами получены достоверные различия TTP и AS при сравнении опухоли и прилежащей паренхимы ($P < 0,0001$ для двух сравнений): в опухоли TTP меньше, чем в паренхиме; AS – больше [28]. В нашем исследовании достоверная разница между данными параметрами не определяется (см. табл. 3).

Y. Cai et al. (2014) [23] при проведении дифференциальной диагностики опухолей проанализировали результаты количественного анализа КУУЗИ 73 пациентов с визуализируемыми образованиями почек (ультразвуковой аппарат Acuson Sequoia 512 (Siemens, Германия); программное обеспечение SonoLiver (TomTec GmbH, Германия; Bracco Research, Швейцария); ультразвуковой контрастный препарат SonoVue (Bracco, Италия)). При морфологическом исследовании были выявлены 46 светло-

клеточных, 4 папиллярные и 2 хромофобные карциномы, 16 ангиомиолипом, 2 почечных абсцесса, 1 онкоцитомы и 2 гипертрофированные колонны Бертини. Анализ в работе был проведен по кривым “время–интенсивность”, полученным в трех зонах интереса: первая (ROI_{mass}) покрывала всю опухоль, вторая (ROI_{refer}) располагалась в рядом расположенной паренхиме (корковый слой) почки, третья (ROI_{MAX}) – в зоне максимальной интенсивности внутри опухоли (то есть внутри ROI_{mass}). Наибольшей информативностью обладали параметры ΔWT (разница во времени вымывания между ROI_{mass} и ROI_{MAX}) и ΔI_{60} (разница между интенсивностью на 60-й секунде между ROI_{MAX} и ROI_{refer}). При пороговых значениях 4,74 с для ΔWT и 8,52% для ΔI_{60} для диагностики злокачественных опухолей чувствительность, специфичность и площадь под кривой составили 67,3, 95,2 и 86,5% и 65,4, 81,0 и 68,4% соответственно. Чувствительность и специфичность этих двух тестов, объединенных в качестве критерия для дифференциации почечно-клеточного рака от доброкачественных поражений, составили 44,0 и 99,1% соответственно [23]. В нашей работе фаза вымывания ультразвукового контрастного препарата при количественном анализе не исследовалась, как и не сравнивались различные участки внутри опухоли. При качественном же анализе происходило сравнение фазы вымывания в опухоли и расположенной рядом паренхиме. Поэтому сопоставить данные по фазе вымывания не представляется возможным. Что касается фазы поступления ультразвукового контрастного препарата, то ни по одному из параметров, которые оценивались в нашем исследовании (AS, TTP и PI), авторы [23] не получили достоверных различий между злокачественными и доброкачественными образованиями.

S.K. Kasoji et al. (2017) [24] продемонстрировали свой небольшой опыт количественного анализа КУУЗИ при исследовании 12 злокачественных опухолей (светлоклеточный рак – 8, хромофобный – 2 и папиллярный – 2). Работа проведена на ультразвуковом аппарате Acuson Sequoia 512 (Siemens, Германия), использовались ультразвуковой контрастный препарат Definity (Lantheus, США) и программное обеспече-

ние ImageJ (National Institutes of Health, США) и MATLAB (MathWorks, США). Авторы сравнивали параметры кривой “время–интенсивность” между группами и показали, что достоверные различия получены по индексу PI (отношение PI в опухоли к PI в паренхиме). Однако ограниченная выборка пациентов не позволяет делать окончательные выводы [24]. В нашем исследовании в количественный анализ вошли пациенты со светлоклеточным раком и доброкачественными опухолями почек. Интересно, что S.K. Kasoji et al. [24] сообщают о невозможности проведения адекватного количественного анализа в 36,4% случаев, в том числе из-за плохого качества видео. Необходимо отметить, что в нашу выборку изначально не вошли пациенты, у которых количественный анализ было невозможно провести из-за плохого качества анализируемого материала.

Q. Lu et al. (2015) [29] проводили сравнительную КУУЗИ-оценку (ультразвуковые аппараты E9 (GE Healthcare, США) и IU22 (Philips, Нидерланды); программное обеспечение SonoLiver (TomTec GmbH, Германия; Bracco Research, Швейцария); ультразвуковой контрастный препарат SonoVue (Bracco, Италия) ангиомиолипом, характеризующихся малым количеством жировой ткани (трехкомпонентных (triphasic) и эпителиоидных), и почечно-клеточного рака. Эпителиоидные ангиомиолипомы обладают злокачественным потенциалом, тактика ведения пациентов практически не отличается от таковой при почечно-клеточном раке. При анализе кривых “время–интенсивность” только индекс максимальной интенсивности (отношение максимальной интенсивности в опухоли к максимальной интенсивности в прилежащем корковом веществе паренхимы), определенный авторами как наиболее независимый от технических условий и индивидуальных характеристик пациента параметр, продемонстрировал отсутствие достоверных различий между почечно-клеточным раком и эпителиоидной ангиомиолипомой на фоне достоверных различий обеих опухолей от трехкомпонентной ангиомиолипомы с малым количеством жировой ткани (меньшие значения при трехкомпонентной ангиомиолипоме) ($P < 0,001$ и $P < 0,003$ соответственно). В нашем исследовании индекс PI

в группах злокачественных и доброкачественных образований не различался, однако показывал обратную зависимость при оценке корреляции со степенью дифференцировки рака ($r_s = -0,490$, $P = 0,007$) [29].

Хочется обратить внимание, что авторы пользуются различными производными от автоматически рассчитываемых по кривой “время–интенсивность” параметров (отношение и разница). Так, в работе С.Х. Li et al. (2016) [26], которая проводилась на ультразвуковом аппарате E9 (GE Healthcare, США) с помощью программного обеспечения SonoLiver (TomTec GmbH, Германия; Bracco Research, Швейцария) и ультразвукового контрастного препарата SonoVue (Bracco, Италия), была использована разница (Δ) параметров между зоной максимальной интенсивности внутри опухоли и рядом расположенным корковым слоем паренхимы почки. Из приведенных в работе данных наибольшей информативностью в дифференциации почечно-клеточного рака и ангиомиолипомы обладает параметр ΔmTT (время, за которое интенсивность контрастного усиления снижает на 50% от максимума). Тест “ $\Delta mTT < 6,67$ с” характеризуется чувствительностью 70,8%, специфичностью 91,3% и площадью под кривой 0,860 [26].

Таким образом, результаты проведенных на настоящий момент исследований достаточно противоречивы, что требует продолжения исследований в этом направлении. Для начала нужно пройти путь по стандартизации протокола количественного анализа КУУЗИ. Если сравнивать данные качественного анализа КУУЗИ в дифференциации злокачественных и доброкачественных образований, то полученные результаты также не всегда совпадают. Например, в исследовании L. Chen et al. (2016) [21] наибольшая достоверность различий между почечно-клеточным раком ($n = 81$) и ангиомиолипомой ($n = 21$) была получена по признакам “интенсивность контрастирования относительно паренхимы” ($P = 0,000$) и “время вымывания из опухоли относительно паренхимы” ($P = 0,000$), меньшая достоверность – по времени поступления в опухоль относительно паренхимы $P = 0,019$. Различия по признаку “однородность контрастирования” отсутствовали. В нашем исследовании достоверность раз-

личий между светлоклеточной карциномой ($n = 72$) и доброкачественными образованиями ($n = 21$) не получена по признакам “однородность контрастирования” (совпадение результатов), “интенсивность контрастирования относительно паренхимы” (несовпадение), “время поступления в опухоль относительно паренхимы” (несовпадение); получена – по времени вымывания из опухоли относительно паренхимы (совпадение) (см. табл. 2). Совокупная чувствительность КУУЗИ (время вымывания и интенсивность контрастирования) в дифференциации злокачественных и доброкачественных образований, по данным [21], – 88,9%, специфичность – 80,9%; чувствительность количественного признака качественного анализа “время вымывания из опухоли ≤ 94 с”, по нашим данным, – 86,1%, специфичность – 61,9%.

В обзорной работе М. Bertolotto et al. (2018) [30] злокачественные образования при КУУЗИ характеризуются ранним контрастированием (поступлением), ранним вымыванием (оба признака относительно прилежащей паренхимы), неоднородностью контрастирования. По последнему признаку несоответствие нашим данным и данным [21]. По второму признаку совпадение с нашими данными и данными [21] и [31]. Причем К.G. King et al. (2015) [31] сообщают о раннем (по сравнению с корковым веществом прилежащей паренхимы) контрастировании светлоклеточной карциномы, хромофобной карциномы, онкоцитомы и ангиомиолипомы с малым количеством жировой ткани и о позднем – папиллярной карциномы. По интенсивности контрастирования светлоклеточный рак, онкоцитомы и ангиомиолипома с малым количеством жировой ткани выше паренхимы (совпадение), хромофобная карцинома – соответствует паренхиме, папиллярная – ниже [31].

Таким образом, количественный анализ в нашем исследовании, направленном на характеризацию опухолей и дифференциацию злокачественных и доброкачественных образований, выявил диагностически значимые параметры, которые характеризуют фазу поступления ультразвукового контрастного препарата. Достоверные различия по аналогичным параметрам качественного анализа зафиксированы не были. Однако

качественный анализ позволил выявить диагностически значимый параметр, характеризующий фазу вымывания, которая при количественном анализе не оценивалась.

ВЫВОДЫ

1) Время вымывания ультразвукового контрастного препарата из злокачественной опухоли достоверно меньше, чем из доброкачественной опухоли ($P = 0,001$) и из прилежащей паренхимы (корковый слой) ($P < 0,0001$) (качественный анализ). Индекс AS в злокачественной опухоли достоверно больше, чем в доброкачественной ($P < 0,000$) (количественный анализ).

2) Тест “время вымывания из опухоли ≤ 94 с – злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC 0,749, чувствительностью 86,1%, специфичностью 61,9% (качественный анализ).

3) Тест “индекс AS $> 0,81$ – злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC 1,000, чувствительностью 100,0%, специфичностью 100,0% (количественный анализ).

4) После диагностики злокачественного образования почки при использовании порогового значения индекса AS 0,81 (1-й шаг) возможно прогнозирование степени $G > 1$ ($G2$ и выше) с AUC 0,900, чувствительностью 85,0%, специфичностью 88,9% при пороговом значении индекса TTP 0,95 ($\leq 0,95$).

5) Проведенная работа имеет ряд ограничений, что требует подтверждения результатов при проведении дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., Gavin A., Visser O., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // Eur. J. Cancer. 2018. V. 103. P. 356–387. Doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
2. Витько Н.К., Тер-Акопян А.В., Панков А.С., Тагаев Н.Б. Применение рентгеноконтрастных веществ в интервенционной кардиологии и ангиологии: история, осложнения и их профилактика // REJR. 2012. Т. 2. № 1. P. 29–34.
3. Morcos S.K., Thomsen H.S.; European Society of Urogenital Radiology. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media // Abdom. Imaging. 2003. V. 28. No. 2. P. 187–90. Doi: 10.1007/s00261-001-0186-5.

4. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammass M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 1. P. 11–29. Doi: 10.1055/s-0032-1325499.
5. 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.
6. Злокачественные новообразования в России в 2017 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, 2016. 250 с.
7. Remzi M., Ozsoy M., Klingler H.C., Susani M., Waldert M., Seitz C., Schmidbauer J., Marberger M. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter // *J. Urol.* 2006. V. 176. No. 3. P. 896–899. Doi: 10.1016/j.juro.2006.04.047.
8. Fujii Y., Komai Y., Saito K., Iimura Y., Yonese J., Kawakami S., Ishikawa Y., Kumagai J., Kihara K., Fukui I. Incidence of benign pathologic lesions at partial nephrectomy for presumed RCC renal masses: Japanese dual-center experience with 176 consecutive patients // *Urology.* 2008. V. 72. No. 3. P. 598–602. Doi: 10.1016/j.urology.2008.04.054.
9. Sasiwimonphan K., Takahashi N., Leibovich B.C., Carter R.E., Atwell T.D., Kawashima A. Small (<4 cm) renal mass: differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma utilizing MR imaging // *Radiology.* 2012. V. 263. No. 1. P. 160–168. Doi: 10.1148/radiol.12111205.
10. Meloni M.F., Bertolotto M., Alberzoni C., Lazzaroni S., Filice C., Livraghi T., Ferraioli G. Follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: contrast-enhanced sonography versus contrast-enhanced CT or MRI // *Am. J. Roentgenol.* 2008. V. 191. No. 4. P. 1233–1238. Doi: 10.2214/AJR.07.3238.
11. Robbin M.L., Lockhart M.E., Barr R.G. Renal imaging with ultrasound contrast: current status // *Radiol. Clin. North Am.* 2003. V. 41. No. 5. P. 963–978. Doi: 10.1016/S0033-8389(03)00070-8.
12. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C.F., Cosgrove D.O., Gilja O.H., Bachmann Nielsen M., Albrecht T., Barozzi L., Bertolotto M., Catalano O., Claudon M., Clevert D.A., Correas J.M., D’Onofrio M., Drudi F.M., Eyding J., Giovannini M., Hocke M., Ignee A., Jung E.M., Klauser A.S., Lassau N., Leen E., Mathis G., Saftoiu A., Seidel G., Sidhu P.S., ter Haar G., Timmerman D., Weskott H.P. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 1. P. 33–59. Doi: 10.1055/s-0031-1281676.
13. Dietrich C.F., Cui X.W., Schreiber-Dietrich D.G., Ignee A. EFSUMB guidelines 2011: comments and illustrations // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. Suppl. 1. P. S11–S21. Doi: 10.1055/s-0032-1312890.
14. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T., Bolondi L., Bosio M., Calliada F., Correas J.M., Darge K., Dietrich C., D’Onofrio M., Evans D.H., Filice C., Greiner L., Jager K., Jong N., Leen E., Lencioni R., Lindsell D., Martegani A., Meairs S., Nolsoe C., Piscaglia F., Ricci P., Seidel G., Skjoldbye B., Solbiati L., Thorelius L., Tranquart F., Weskott H.P., Whittingham T. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008 // *Ultraschall Med.* 2008. V. 29. No. 1. P. 28–44. Doi: 10.1055/s-2007-963785.
15. Gulati M., King K.G., Gill I.S., Pham V., Grant E., Duddalwar V.A. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic and solid renal lesions: a review // *Abdom. Imaging.* 2015. V. 40. No. 6. P. 1982–1996. Doi: 10.1007/s00261-015-0348-5.
16. Rubenthaler J., Paprottka K., Marcon J., Hameister E., Hoffmann K., Joiko N., Reiser M., Clevert D.A. Comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of unclear solid renal lesions // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016. V. 64. No. 4. P. 757–763. Doi: 10.3233/CH-168034.
17. Graumann O., Osther S.S., Karstoft J., Horlyck A., Osther P.J. Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses // *Acta Radiol.* 2016. V. 57. No. 11. P. 1409–1417. Doi: 10.1177/0284185115588124.
18. Wei S.P., Xu C.L., Zhang Q., Zhang Q.R., Zhao Y.E., Huang P.F., Xie Y.D., Zhou C.S., Tian F.L., Yang B. Contrast-enhanced ultrasound for differentiating benign from malignant solid small renal masses: comparison with contrast-enhanced CT // *Abdom. Radiol. (NY).* 2017. V. 42. No. 8. P. 2135–2145. Doi: 10.1007/s00261-017-1111-x.
19. Zhou L., Tang L., Yang T., Chen W. Comparison of contrast-enhanced ultrasound with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses: a meta-analysis // *Acta Radiol.* 2018. V. 59. No. 10. P. 1254–1263. Doi: 10.1177/0284185118755575.
20. Ignee A., Straub B., Schuessler G., Dietrich C.F. Contrast enhanced ultrasound of renal masses // *World J. Radiol.* 2010. V. 2. No. 1. P. 15–31. Doi: 0.4329/wjr.v2.i1.15.
21. Chen L., Wang L., Diao X., Qian W., Fang L., Pang Y., Zhan J., Chen Y. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in differentiating

- small renal carcinoma and angiomyolipoma // *Biosci. Trends*. 2015. V. 9. No. 4. P. 252–258. Doi: 10.5582/bst.2015.01080.
22. Gerst S., Hann L.E., Li D., Gonen M., Tickoo S., Sohn M.J., Russo P. Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound: initial experience // *Am. J. Roentgenol*. 2011. V. 197. No. 4. P. 897–906. Doi: 10.2214/AJR.10.6330.
 23. Cai Y., Du L., Li F., Gu J., Bai M. Quantification of enhancement of renal parenchymal masses with contrast-enhanced ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 2014. V. 40. No. 7. P. 1387–1393. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.003.
 24. Kasoji S.K., Chang E.H., Mullin L.B., Chong W.K., Rathmell W.K., Dayton P.A. A pilot clinical study in characterization of malignant renal-cell carcinoma subtype with contrast-enhanced ultrasound // *Ultrason. Imaging*. 2017. V. 39. No. 2. P. 126–136. Doi: 10.1177/0161734616666383.
 25. Степанов С.О., Митина Л.А., Казакевич В.И., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Костин А.А., Скрепцова Н.С., Гуц О.В., Прозорова Э.В. Ультразвуковая диагностика очаговых образований в печени с использованием контрастного препарата Соновью. Методические рекомендации. М.: МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, 2015. С. 3–6.
 26. Li C.X., Lu Q., Huang B.J., Xue L.Y., Yan L.X., Zheng F.Y., Wen J.X., Wang W.P. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound for differentiation of renal cell carcinoma subtypes and angiomyolipoma // *Eur. J. Radiol.* 2016. V. 85. No. 4. P. 795–802. Doi: 10.1016/j.ejrad.2016.01.009.
 27. Сенча Е.А., Сенча А.Н., Пеняева Э.И., Патрунов Ю.Н., Митькова М.Д., Митьков В.В. Применение количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых изменений щитовидной железы // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2018. № 2. С. 12–26.
 28. Dong X.Q., Shen Y., Xu L.W., Xu C.M., Bi W., Wang X.M. Contrast-enhanced ultrasound for detection and diagnosis of renal clear cell carcinoma // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2009. V. 122. No. 10. P. 1179–1183.
 29. Lu Q., Li C.X., Huang B.J., Xue L.Y., Wang W.P. Triphasic and epithelioid minimal fat renal angiomyolipoma and clear cell renal cell carcinoma: qualitative and quantitative CEUS characteristics and distinguishing features // *Abdom. Imaging*. 2015. V. 40. No. 2. P. 333–342. Doi: 10.1007/s00261-014-0221-y.
 30. Bertolotto M., Bucci S., Valentino M., Curro F., Sachs C., Cova M.A. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing renal masses // *Eur. J. Radiol.* 2018. V. 105. P. 41–48. Doi: 10.1016/j.ejrad.2018.05.015.
 31. King K.G., Gulati M., Malhi H., Hwang D., Gill I.S., Cheng P.M., Grant E.G., Duddalwar V.A. Quantitative assessment of solid renal masses by contrast-enhanced ultrasound with time-intensity curves: how we do it // *Abdom. Imaging*. 2015. V. 40. No. 7. P. 2461–2471. Doi: 10.1007/s00261-015-0468-y.
- ## REFERENCES
1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., Gavin A., Visser O., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // *Eur. J. Cancer*. 2018. V. 103. P. 356–387. Doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
 2. Vitko N.K., Ter-Akopyan A.V., Pankov A.S., Tagaev N.B. Use of contrast media in interventional cardiology and angiology: history, complications and its prevention // *REJR*. 2012. V. 2. No. 1. P. 29–34. (Article in Russian)
 3. Morcos S.K., Thomsen H.S.; European Society of Urogenital Radiology. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media // *Abdom. Imaging*. 2003. V. 28. No. 2. P. 187–90. Doi: 10.1007/s00261-001-0186-5.
 4. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolse C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 1. P. 11–29. Doi: 10.1055/s-0032-1325499.
 5. 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., Klausner A.S., Lassau N., Meloni M.F., Leen E., Nicolau C., Nolse 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.
 6. Malignant tumours in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: National Medical Research Radiological Center, 2016. 250 p. (Document in Russian)
 7. Remzi M., Ozsoy M., Klingler H.C., Susani M., Waldert M., Seitz C., Schmidbauer J., Marberger M. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter // *J. Urol.* 2006. V. 176. No. 3. P. 896–899. Doi: 10.1016/j.juro.2006.04.047.
 8. Fujii Y., Komai Y., Saito K., Iimura Y., Yonese J., Kawakami S., Ishikawa Y., Kumagai J., Kihara K., Fukui I. Incidence of benign pathologic lesions at partial nephrectomy for presumed RCC renal masses: Japanese dual-center experience with 176 consecutive patients // *Urology*. 2008. V. 72. No. 3. P. 598–602. Doi: 10.1016/j.urology.2008.04.054.

9. Sasiwimonphan K., Takahashi N., Leibovich B.C., Carter R.E., Atwell T.D., Kawashima A. Small (<4 cm) renal mass: differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma utilizing MR imaging // *Radiology*. 2012. V. 263. No. 1. P. 160–168. Doi: 10.1148/radiol.12111205.
10. Meloni M.F., Bertolotto M., Alberzoni C., Lazzaroni S., Filice C., Livraghi T., Ferraioli G. Follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: contrast-enhanced sonography versus contrast-enhanced CT or MRI // *Am. J. Roentgenol.* 2008. V. 191. No. 4. P. 1233–1238. Doi: 10.2214/AJR.07.3238.
11. Robbin M.L., Lockhart M.E., Barr R.G. Renal imaging with ultrasound contrast: current status // *Radiol. Clin. North Am.* 2003. V. 41. No. 5. P. 963–978. Doi: 10.1016/S0033-8389(03)00070-8.
12. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C.F., Cosgrove D.O., Gilja O.H., Bachmann Nielsen M., Albrecht T., Barozzi L., Bertolotto M., Catalano O., Claudon M., Clevert D.A., Correas J.M., D'Onofrio M., Drudi F.M., Eyding J., Giovannini M., Hocke M., Ignee A., Jung E.M., Klausner A.S., Lassau N., Leen E., Mathis G., Saftoiu A., Seidel G., Sidhu P.S., ter Haar G., Timmerman D., Weskott H.P. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 1. P. 33–59. Doi: 10.1055/s-0031-1281676.
13. Dietrich C.F., Cui X.W., Schreiber-Dietrich D.G., Ignee A. EFSUMB guidelines 2011: comments and illustrations // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. Suppl. 1. P. S11–S21. Doi: 10.1055/s-0032-1312890.
14. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T., Bolondi L., Bosio M., Calliada F., Correas J.M., Darge K., Dietrich C., D'Onofrio M., Evans D.H., Filice C., Greiner L., Jager K., Jong N., Leen E., Lencioni R., Lindsell D., Martegani A., Meairs S., Nolsoe C., Piscaglia F., Ricci P., Seidel G., Skjoldbye B., Solbiati L., Thorelius L., Tranquart F., Weskott H.P., Whittingham T. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008 // *Ultraschall Med.* 2008. V. 29. No. 1. P. 28–44. Doi: 10.1055/s-2007-963785.
15. Gulati M., King K.G., Gill I.S., Pham V., Grant E., Duddalwar V.A. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic and solid renal lesions: a review // *Abdom. Imaging.* 2015. V. 40. No. 6. P. 1982–1996. Doi: 10.1007/s00261-015-0348-5.
16. Rubenthaler J., Paprottka K., Marcon J., Hameister E., Hoffmann K., Joiko N., Reiser M., Clevert D.A. Comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of unclear solid renal lesions // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016. V. 64. No. 4. P. 757–763. Doi: 10.3233/CH-168034.
17. Graumann O., Osther S.S., Karstoft J., Horlyck A., Osther P.J. Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses // *Acta Radiol.* 2016. V. 57. No. 11. P. 1409–1417. Doi: 10.1177/0284185115588124.
18. Wei S.P., Xu C.L., Zhang Q., Zhang Q.R., Zhao Y.E., Huang P.F., Xie Y.D., Zhou C.S., Tian F.L., Yang B. Contrast-enhanced ultrasound for differentiating benign from malignant solid small renal masses: comparison with contrast-enhanced CT // *Abdom. Radiol. (NY)*. 2017. V. 42. No. 8. P. 2135–2145. Doi: 10.1007/s00261-017-1111-x.
19. Zhou L., Tang L., Yang T., Chen W. Comparison of contrast-enhanced ultrasound with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses: a meta-analysis // *Acta Radiol.* 2018. V. 59. No. 10. P. 1254–1263. Doi: 10.1177/0284185118755575.
20. Ignee A., Straub B., Schuessler G., Dietrich C.F. Contrast enhanced ultrasound of renal masses // *World J. Radiol.* 2010. V. 2. No. 1. P. 15–31. Doi: 0.4329/wjr.v2.i1.15.
21. Chen L., Wang L., Diao X., Qian W., Fang L., Pang Y., Zhan J., Chen Y. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in differentiating small renal carcinoma and angiomyolipoma // *Biosci. Trends.* 2015. V. 9. No. 4. P. 252–258. Doi: 10.5582/bst.2015.01080.
22. Gerst S., Hann L.E., Li D., Gonen M., Tickoo S., Sohn M.J., Russo P. Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound: initial experience // *Am. J. Roentgenol.* 2011. V. 197. No. 4. P. 897–906. Doi: 10.2214/AJR.10.6330.
23. Cai Y., Du L., Li F., Gu J., Bai M. Quantification of enhancement of renal parenchymal masses with contrast-enhanced ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 2014. V. 40. No. 7. P. 1387–1393. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.003.
24. Kasoji S.K., Chang E.H., Mullin L.B., Chong W.K., Rathmell W.K., Dayton P.A. A pilot clinical study in characterization of malignant renal-cell carcinoma subtype with contrast-enhanced ultrasound // *Ultrason. Imaging.* 2017. V. 39. No. 2. P. 126–136. Doi: 10.1177/0161734616666383.
25. Stepanov S.O., Mitina L.A., Kazakevich V.I., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Kostin A.A., Skreptsova N.S., Guts O.V., Prozorova E.V. CEUS (SonoVue) in liver lesions diagnostics. Moscow: National Medical Research Radiological Center, 2015. P. 3–6. (Document in Russian)
26. Li C.X., Lu Q., Huang B.J., Xue L.Y., Yan L.X., Zheng F.Y., Wen J.X., Wang W.P. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound for differentiation of renal cell carcinoma subtypes and angiomyolipoma // *Eur. J. Radiol.* 2016. V. 85. No. 4. P. 795–802. Doi: 10.1016/j.ejrad.2016.01.009.
27. Sencha E.A., Sencha A.N., Penyaeva E.I., Patrunov Yu.N., Mitkova M.D., Mitkov V.V. Quantitative contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2018. No. 2. P. 12–26. (Article in Russian)
28. Dong X.Q., Shen Y., Xu L.W., Xu C.M., Bi W., Wang X.M. Contrast-enhanced ultrasound for detection and diagnosis of renal clear cell carcinoma // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2009. V. 122. No. 10. P. 1179–1183.

29. Lu Q., Li C.X., Huang B.J., Xue L.Y., Wang W.P. Triphasic and epithelioid minimal fat renal angiomyolipoma and clear cell renal cell carcinoma: qualitative and quantitative CEUS characteristics and distinguishing features // *Abdom. Imaging*. 2015. V. 40. No. 2. P. 333–342. Doi: 10.1007/s00261-014-0221-y.
30. Bertolotto M., Bucci S., Valentino M., Curro F., Sachs C., Cova M.A. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing renal masses // *Eur. J. Radiol.* 2018. V. 105. P. 41–48. Doi: 10.1016/j.ejrad.2018.05.015.
31. King K.G., Gulati M., Malhi H., Hwang D., Gill I.S., Cheng P.M., Grant E.G., Duddalwar V.A. Quantitative assessment of solid renal masses by contrast-enhanced ultrasound with time-intensity curves: how we do it // *Abdom. Imaging*. 2015. V. 40. No. 7. P. 2461–2471. Doi: 10.1007/s00261-015-0468-y.

Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in differential diagnosis of benign and malignant renal tumors

Ya.A. Solovev¹, L.A. Mitina¹, M.D. Mitkova²

¹ National Medical Research Radiological Center, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Ya.A. Solovev – M.D., Ph.D. fellow, National Medical Research Radiological Center, Moscow. L.A. Mitina – M.D., Ph.D., Leading Researcher, Ultrasound Diagnostics Department, National Medical Research Radiological Center, Moscow. M.D. Mitkova – M.D., Ph.D., Associate Professor, Division of Diagnostic Ultrasound, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow.

The results of CEUS of the kidneys, performed in 93 patients with renal tumors (72 (77.4%) – malignant, 21 (22.6%) – benign), were analyzed. The examinations utilized Epiq 7 scanner (Philips, Netherlands) with QLAB software (Philips, Netherlands) and the SonoVue (Bracco Swiss S.A., Switzerland) as ultrasound contrast agent. The qualitative CEUS analysis was performed in all 93 patients as the first step. The quantitative CEUS analysis was performed in 50 patients (29 (58.0%) with malignant tumors and 21 (42.0%) with benign ones) as the second step. Statistical analysis was carried out in accordance with standard qualitative parameters at the first stage and standard quantitative parameters (ascending slope (AS, dB/s), time to peak (TTP, s), peak intensity (PI, dB)) and their derivatives (indices), calculated as the ratio of tumor/normal parenchyma parameter value (AS index, TTP index, PI index) at the second step. Malignant tumor washout time was significantly shorter compared with the benign tumors ($P = 0.001$) and with the adjacent parenchyma (cortical layer) ($P < 0.0001$) (qualitative analysis). Malignant tumors AS index was significantly higher than in the benign ones ($P < 0.000$) (quantitative analysis). The test “tumor washout time ≤ 94 s – malignant renal tumor” was characterized by AUC 0.749, sensitivity 86.1%, specificity 61.9% (qualitative analysis). The test “AS index > 0.81 – malignant renal tumor” was characterized by AUC 1.000, sensitivity 100.0%, specificity 100.0% (quantitative analysis). After diagnosis of malignant renal masses using AS index threshold value 0.81 (1st step), it is possible to predict the degree $G > 1$ (G2 and higher) with a TTP index threshold value 0.95 (AUC – 0.900, sensitivity – 85.0%, specificity – 88.9%) (≤ 0.95) (2nd step). The study had some limitations, which requires further research for results confirmation.

Key words: contrast-enhanced ultrasound (CEUS), quantitative CEUS, time-intensity curves, SonoVue, renal cell carcinoma, angiomyolipoma.

Citation: Solovev Ya.A., Mitina L.A., Mitkova M.D. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in differential diagnosis of benign and malignant renal tumors // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018. No. 4. P. 46–64. (Article in Russian)