

<https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-4-13-33>

Диагностика и оценка морфологической значимости рака предстательной железы при использовании относительных параметров количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением: предварительные результаты

А.В. Кадрев^{1,2}, М.Д. Митькова², Д.М. Камалов¹, Н.В. Данилова¹, Н.И. Сорокин¹, 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

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. <https://orcid.org/0000-0002-6375-8164>

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. <https://orcid.org/0000-0002-3870-6522>

Д.М. Камалов – к.м.н., врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

Н.В. Данилова – к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва. <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Н.И. Сорокин – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>

А.А. Камалов – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва. <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

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. <https://orcid.org/0000-0003-1959-9618>

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

Цель: оценка информативности относительных количественных параметров трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением (ТРУЗИ с КУ) в диагностике и оценке значимости рака предстательной железы (РПЖ).

Материал и методы: в работу включены 75 пациентов, у которых был заподозрен РПЖ по данным лабораторного и (или) клинического обследования и визуализированы гипоэхогенные участки в периферических отделах ПЖ. Всем пациентам проведено стандартное ТРУЗИ и ТРУЗИ с КУ на ультразвуковом сканере Epiq 5 (Philips, Нидерланды) (интракавитарный датчик 4–10 МГц, программное обеспечение QLAB 11.0). Ультразвуковой контрастный препарат Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) вводился внутривенно болюсно в дозировке 2,4 мл. Все параметры контрастирования определялись в зоне интереса (гипоэхогенный участок) и эталонной зоне. Деление на группы проведено на основании результатов прицельной биопсии гипоэхогенных зон. К основной группе отнесены 30 очагов РПЖ, к группе сравнения – 45 очагов, в которых РПЖ не определялся. Относительные параметры основывались на сравнении зон интереса и эталонных зон и включали в себя индекс (отношение), сумму, разность и модуль разности. Анализ подвергались wash-in rate (WIR), time to peak (ТТР), peak intensity (PI), mean transit time (МТТ), time from peak to 1/2 (ТРН), rise time (RT).

Результаты: наиболее информативные параметры для диагностики РПЖ – индекс PI, разность PI, модуль разности PI, индекс WIR, разность WIR, модуль разности WIR, индекс ТТР, разность ТТР, WIR. Тест “индекс PI > 1,174 – РПЖ” характеризуется чувствительностью 83,3%, специфичностью 88,9%, AUC 0,910 ($P < 0,0001$). Тест “разность PI > 1,683 дБ – РПЖ” характеризуется чувствительностью 86,7%, специфичностью 88,9%, AUC 0,910 ($P < 0,0001$). Тест “модуль разности PI > 1,683 дБ – РПЖ” характеризуется чувст-

вительностью 90,0%, специфичностью 77,8%, AUC 0,888 ($P < 0,0001$). Тест “индекс WIR > 1,432 – РПЖ” характеризуется чувствительностью 76,7%, специфичностью 82,2%, AUC 0,808 ($P < 0,0001$). Тест “разность WIR > 0,539 дБ/с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 73,3%, специфичностью 86,7%, AUC 0,804 ($P < 0,0001$). Тест “модуль разности WIR > 0,539 дБ/с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 83,3%, специфичностью 75,6%, AUC 0,804 ($P < 0,0001$). Тест “индекс ТТР ≤ 0,936 – РПЖ” характеризуется чувствительностью 73,3%, специфичностью 66,7%, AUC 0,729 ($P = 0,0001$). Тест “разность ТТР ≤ -2,190 с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 73,3%, специфичностью 66,7%, AUC 0,709 ($P = 0,0006$). Наиболее информативные параметры для прогнозирования морфологической значимости РПЖ – разность PI, модуль разности WIR, разность WIR, WIR. Тест “разность PI > 3,680 дБ – морфологически значимый РПЖ” характеризуется чувствительностью 72,7%, специфичностью 68,4%, AUC 0,742 ($P = 0,0104$). Тест “модуль разности WIR > 0,723 дБ/с – морфологически значимый РПЖ” характеризуется чувствительностью 81,8%, специфичностью 63,2%, AUC 0,732 ($P = 0,0264$). Тест “разность WIR > 0,680 дБ/с – морфологически значимый РПЖ” характеризуется чувствительностью 81,8%, специфичностью 63,2%, AUC 0,727 ($P = 0,0315$).

Выводы: наибольшей информативностью в диагностике РПЖ обладают относительные параметры КУ, основанные на оценке PI и WIR (AUC > 0,8). Относительные параметры КУ возможно использовать в прогнозировании морфологически значимого РПЖ ($ISUP \geq 3$) (AUC > 0,7).

Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастным усилением, количественный анализ, количественные относительные параметры, индексы, перфузия, предстательная железа, рак предстательной железы.

Цитирование: Кадрев А.В., Митькова М.Д., Камалов Д.М., Данилова Н.В., Сорокин Н.И., Камалов А.А., Митьков В.В. *Диагностика и оценка морфологической значимости рака предстательной железы при использовании относительных параметров количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением: предварительные результаты. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020; 4: 13–33. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-4-13-33>*

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – второе по распространенности злокачественное новообразование, диагностируемое у мужчин. Частота обнаружения РПЖ при аутопсиях примерно одинакова во всем мире [1]. При этом распространенность диагноза “РПЖ” значительно различается в разных географических регионах: она наиболее высока в Австралии и Северной Америке (стандартизованные по возрасту коэффициенты на 100 000 человек составляют 111,6 и 97,2 соответственно), а также в Западной и Северной Европе (стандартизованные по возрасту коэффициенты на 100 000 человек составляют 94,9 и 85,0 соответственно) [2]. В Российской Федерации стандартизованный показатель заболеваемости составляет 41,45 на 100 000 населения, при этом по темпам прироста смертности за период 2008–2018 гг. это заболевание находится на первом месте с показателем 9,34% [3]. Высокая выявляемость РПЖ в большинстве развитых стран связана со старением населения, экзогенными факторами, совершенствованием диагностических методов и использованием теста на простатический специфический антиген [2].

Чувствительность и специфичность ТРУЗИ в В-режиме в диагностике РПЖ ограничены (около 40–50% в большинстве исследований), с минимальным улучшением при дополнительном использовании цветового или энергетического доплеровского картирования [4–6]. Таким образом, необходима разработка новых ультразвуковых методов, помогающих выявлять наличие и локализацию раковых поражений с большей точностью. В настоящее время

идет накопление материала по использованию технологий, позволяющих оценить жесткость тканей (эластография [7, 8]), микроструктуру тканей (высокоразрешающая эхография, так называемый микроультразвук [9]), микроваскуляризацию тканей (высокоразрешающая доплерография, так называемый микродопплер [10]), перфузию тканей (контрастное усиление (КУ) [11, 12]).

Для оценки информативности трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) с КУ в целях диагностики РПЖ был проведен ряд исследований [13–18]. В этих работах представлен широкий разброс значений чувствительности и специфичности метода, что, вероятно, связано с различиями в протоколах сканирования, разными контрастными препаратами, неоднородностью популяций пациентов и быстрым развитием технологии. При качественном анализе КУ подозрительными на злокачественность считаются очаги с быстрым поступлением ультразвукового контрастного препарата, гиперконтрастированием и быстрым вымыванием ультразвукового контрастного препарата (все три параметра оцениваются по сравнению с окружающей паренхимой) [12, 19].

Метод ТРУЗИ с КУ при использовании качественного анализа показал многообещающие результаты, однако одним из его недостатков является субъективность интерпретации [20]. Чтобы преодолеть эту проблему, необходима более объективная и надежная интерпретация результатов КУ. Один из способов повышения воспроизводимости ТРУЗИ с КУ – количественный анализ [21–24].

При количественном анализе изменение интенсивности эхосигнала после внутривенного болюсного введения ультразвукового контрастного препарата в течение заданного времени, определенное в области интереса, может быть изображено в виде графика, получившего название: кривая “время–интенсивность”. При анализе кривой “время–интенсивность” могут быть рассчитаны абсолютные и относительные параметры, что используется при оценке перфузии тканей различных органов [25, 26]. Что касается относительных параметров, как правило, первая область интереса при анализе контрастирования располагается на патологическом по данным ультра-

звукового исследования очаге (зона интереса), а вторая (контрольная) область – на неизменной по данным ультразвукового исследования паренхиме (эталонная зона). При этом из различных абсолютных параметров, полученных в зоне интереса и эталонной зоне, рассчитываются относительные. При данном подходе проводится сравнение интенсивности контрастирования очага, параметров поступления и вымывания ультразвукового контрастного препарата в зоне интереса и окружающей паренхиме ПЖ по аналогии с качественным анализом КУ, однако воспроизводимость оцениваемых признаков контрастирования может повышаться за счет уменьшения внутриоператорской и межоператорской ошибок.

Разными исследователями использовались различные методики сравнения количественных параметров КУ, полученных в подозрительном очаге и контрольной области. Так, в исследовании J. Tang et al. [21] оценивалась разность данных параметров. Н. Huang et al. [22] определяли информативность суммы данных параметров. В работах E.M. Jung et al. [23], A.B. Кадрова и соавт. [24] давалась оценка значимости отношений данных параметров.

Целью настоящей работы явилось определение наиболее информативных относительных количественных параметров ТРУЗИ с КУ в диагностике РПЖ и оценке его значимости при использовании различ-

ных методов сравнения абсолютных параметров кривой “время–интенсивность”, полученных в подозрительном очаге и эталонной зоне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты включались в работу при подозрении на РПЖ после официального одобрения протокола исследования локальным этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (г. Москва) и получения информированного согласия.

Критериями включения были:

1) уровень общего простатического специфического антигена и (или) соответствующие злокачественному процессу результаты пальцевого ректального исследования;

2) визуализация в периферических отделах ПЖ гипоехогенных участков в серошкальном режиме ТРУЗИ.

Возраст пациентов, уровень общего простатического специфического антигена, а также объем ПЖ представлены в табл. 1.

Всем пациентам проведено стандартное ТРУЗИ и ТРУЗИ с КУ на ультразвуковом сканере Epiq 5 (Philips, Нидерланды) (интракавитарный датчик 4–10 МГц, программное обеспечение QLAB 11.0), оснащенный специализированной программой для контраст-

Таблица 1. Возраст пациентов, уровень общего простатического специфического антигена и объем ПЖ (n = 75)

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

Table 1. Patient age, prostate-specific antigen level, and prostate volume (n = 75)

Summary statistics	Age, y	Prostate-specific antigen level, ng/ml	Prostate volume, ml
Median	64.0	7.18	55.5
25 and 75 percentiles	60.0–70.0	5.48–12.31	42.1–77.0
2.5 and 97.5 percentiles	51.0–81.3	1.66–77.09	24.3–207.2
Mean ± SD	64.6 ± 7.7	13.01 ± 20.81	68.8 ± 45.1
Range	49.0–88.0	1.08–151.00	16.8–276.0

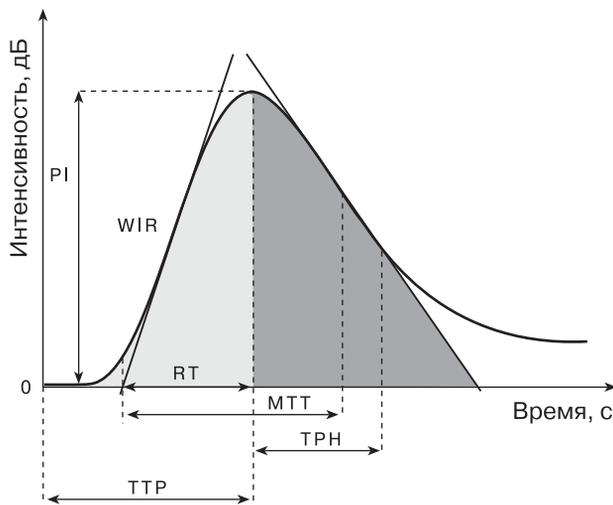


Рис. 1. Кривая “время–интенсивность”.
Fig. 1. Time-intensity curve.

ных исследований. Стандартное ТРУЗИ включало структурную оценку ПЖ (В-режим) и качественный анализ кровотока (цветокодированные доплерографические режимы). При ТРУЗИ с внутривенным контрастированием использовался ультразвуковой контрастный препарат Соновью

(Bracco Swiss S.A., Швейцария), который вводился внутривенно болюсно в дозировке 2,4 мл. Методика исследования описана ранее в [24, 27].

Всем пациентам проведена систематическая трепанобиопсия ПЖ под контролем серошкального ТРУЗИ (12-точечная), дополненная прицельной трепанобиопсией под контролем ТРУЗИ с КУ (1–4-точечная). Прицельная трепанобиопсия осуществлялась из гипоэхогенных участков, которые при ТРУЗИ с КУ являлись зонами интереса. В них проходили измерения абсолютных параметров контрастирования. Также абсолютные параметры контрастирования измерялись в эталонной зоне, которая располагалась также в периферических отделах ПЖ. При ТРУЗИ с оценкой кровотока зоны интереса демонстрировали отсутствие признаков злокачественного процесса. Прицельная трепанобиопсия эталонной зоны не осуществлялась, но при систематической трепанобиопсии, выполненной из соответствующего сектора, данные за РПЖ получены не были.

При анализе кривой “время–интенсивность” (рис. 1, 2) оценивали относительные

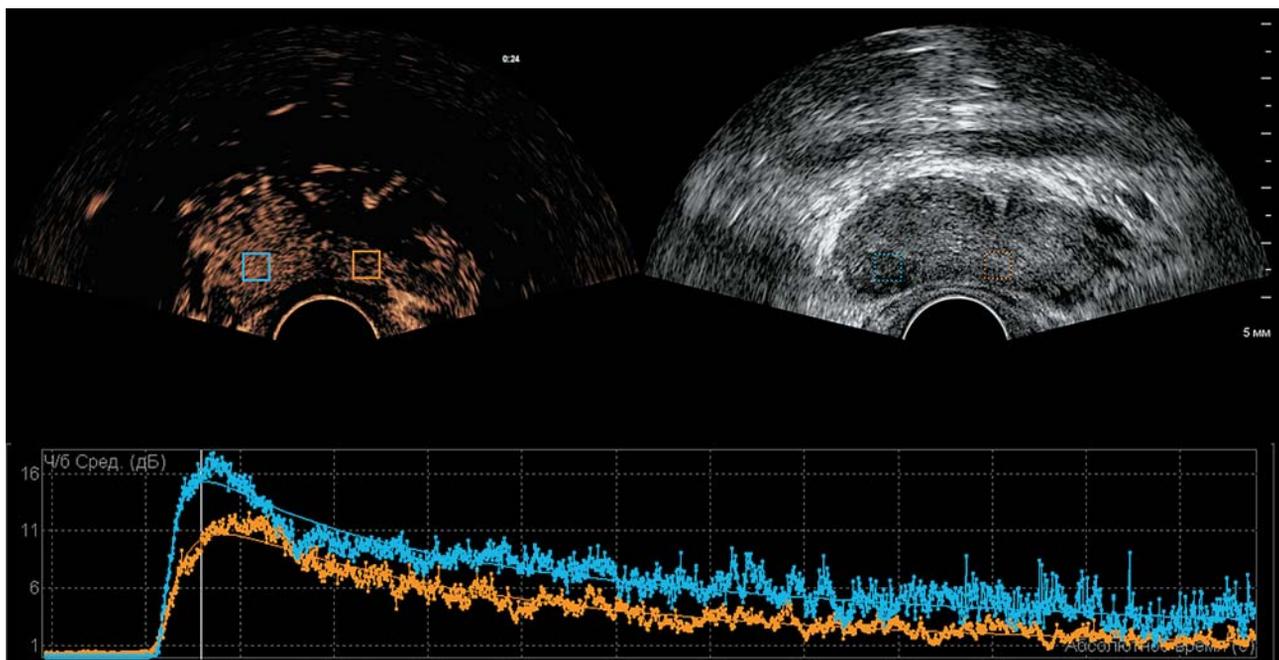


Рис. 2. Кривые “время–интенсивность” при ТРУЗИ с КУ. ROI и кривая синего цвета соответствуют зоне интереса (РПЖ), ROI и кривая оранжевого цвета – эталонной зоне.

Fig. 2. Contrast-enhanced transrectal ultrasound with quantification by time-intensity curve analysis after bolus injection of SonoVue. Time-intensity curves obtained from nodule (prostate cancer) (blue ROI and curve) and reference peripheral zone (orange ROI and curve).

параметры – производные от абсолютных параметров. Относительные параметры включали в себя индекс (отношение), сумму, разность и модуль разности абсолютных параметров в указанных зонах.

Индекс (отношение параметров) [24]

Индекс скорости нарастания КУ (wash-in rate, WIR, дБ/с) (индекс WIR, безразмерная величина) – отношение WIR в зоне интереса и эталонной зоне – определялся по формуле:

$$\text{индекс WIR} = \text{WIR}_{\text{зона интереса}} / \text{WIR}_{\text{эталонная зона}}$$

Индекс времени до пика интенсивности (time to peak, TTP, с) (индекс TTP, безразмерная величина) – отношение TTP в зоне интереса и эталонной зоне – определялся по формуле:

$$\text{индекс TTP} = \text{TTP}_{\text{зона интереса}} / \text{TTP}_{\text{эталонная зона}}$$

Индекс пиковой интенсивности (peak intensity, PI, дБ) (индекс PI, безразмерная величина) – отношение PI в зоне интереса и эталонной зоне – определялся по формуле:

$$\text{индекс PI} = \text{PI}_{\text{зона интереса}} / \text{PI}_{\text{эталонная зона}}$$

Индекс среднего времени транзита (mean transit time, MTT, с) (индекс MTT, безразмерная величина) – отношение MTT в зоне интереса и эталонной зоне – определялся по формуле:

$$\text{индекс MTT} = \text{MTT}_{\text{зона интереса}} / \text{MTT}_{\text{эталонная зона}}$$

Индекс времени от пика до 1/2 (time from peak to 1/2 (one half), TRH, с) (индекс TRH, с) – отношение TRH в зоне интереса и эталонной зоне – определялся по формуле:

$$\text{индекс TRH} = \text{TRH}_{\text{зона интереса}} / \text{TRH}_{\text{эталонная зона}}$$

Индекс времени роста (rise time, RT, с) (индекс RT, безразмерная величина) – отношение RT в зоне интереса и эталонной зоне – определялся по формуле:

$$\text{индекс RT} = \text{RT}_{\text{зона интереса}} / \text{RT}_{\text{эталонная зона}}$$

Сумма параметров

Сумма скорости нарастания КУ (wash-in rate, WIR, дБ/с) (сумма WIR, дБ/с) – сумма WIR в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\text{сумма WIR} = \text{WIR}_{\text{зона интереса}} + \text{WIR}_{\text{эталонная зона}}$$

Сумма времени до пика интенсивности (time to peak, TTP, с) (сумма TTP, с) – сумма TTP в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\text{сумма TTP} = \text{TTP}_{\text{зона интереса}} + \text{TTP}_{\text{эталонная зона}}$$

Сумма пиковой интенсивности (peak intensity, PI, дБ) (сумма PI, дБ) – сумма PI в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\text{сумма PI} = \text{PI}_{\text{зона интереса}} + \text{PI}_{\text{эталонная зона}}$$

Сумма среднего времени транзита (mean transit time, MTT, с) (сумма MTT, с) – сумма MTT в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\text{сумма MTT} = \text{MTT}_{\text{зона интереса}} + \text{MTT}_{\text{эталонная зона}}$$

Сумма времени от пика до 1/2 (time from peak to 1/2 (one half), TRH, с) (сумма TRH, с) – сумма TRH в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\text{сумма TRH} = \text{TRH}_{\text{зона интереса}} + \text{TRH}_{\text{эталонная зона}}$$

Сумма времени роста (rise time, RT, с) (сумма RT, с) – сумма RT в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\text{сумма RT} = \text{RT}_{\text{зона интереса}} + \text{RT}_{\text{эталонная зона}}$$

Разность параметров

Разность скорости нарастания КУ (wash-in rate, WIR, дБ/с) (разность WIR, дБ/с) – разность WIR в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\begin{aligned} \text{разность WIR} &= \\ &= \text{WIR}_{\text{зона интереса}} - \text{WIR}_{\text{эталонная зона}} \end{aligned}$$

Разность времени до пика интенсивности (time to peak, TTP, с) (разность TTP, с) – разность TTP в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\text{разность TTP} = \text{TTP}_{\text{зона интереса}} - \text{TTP}_{\text{эталонная зона}}$$

Разность пиковой интенсивности (peak intensity, PI, дБ) (разность PI, дБ) – разность PI в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\text{разность PI} = \text{PI}_{\text{зона интереса}} - \text{PI}_{\text{эталонная зона}}$$

Разность среднего времени транзита (mean transit time, MTT, с) (разность MTT, с) – разность MTT в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\begin{aligned} & \text{разность МТТ} = \\ & = \text{МТТ}_{\text{зона интереса}} - \text{МТТ}_{\text{эталонная зона}} \end{aligned}$$

Разность времени от пика до 1/2 (time from peak to 1/2 (one half), ТРН, с) (разность ТРН, с) – разность ТРН в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\begin{aligned} & \text{разность ТРН} = \\ & = \text{ТРН}_{\text{зона интереса}} - \text{ТРН}_{\text{эталонная зона}} \end{aligned}$$

Разность времени роста (rise time, RT, с) (разность RT, с) – разность RT в зоне интереса и эталонной зоне – определялась по формуле:

$$\begin{aligned} & \text{разность RT} = \\ & = \text{RT}_{\text{зона интереса}} - \text{RT}_{\text{эталонная зона}} \end{aligned}$$

Модуль разности параметров

Поскольку разность представлялась положительными и отрицательными значениями, анализ дополнили оценкой модуля разности параметров (абсолютное значение разности без учета знака).

Анализ результатов ТРУЗИ с КУ проводился по очагам (прицельные биоптаты из гипоэхогенных участков), а не по пациентам. Согласно данным гистологического исследования все очаги были разделены на две группы: основная группа (РПЖ по результатам прицельной биопсии гипоэхогенных участков) (n = 30) и группа сравнения (отсутствие РПЖ по результатам прицельной биопсии гипоэхогенных участков) (n = 45).

Статистическая обработка количественных параметров проведена с помощью программы MedCalc Statistical Software version 19.2.6 [28]. Количественные данные проверялись на нормальность распределения (критерий Шапиро–Уилка). Поскольку большинство параметров не соответствовало нормальному распределению, было принято решение о представлении количественных данных в виде медианы, M (среднее значение) ± σ (стандартное отклонение), интерквартильного размаха (25–75-й процентиля), 2,5–97,5-го перцентилей и минимального – максимального значений. Для сравнения количественных параметров использовали критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ осуществляли с помощью вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s).

Результаты при r_s < 0,3 во внимание не принимали. Результаты статистического анализа считали значимыми при P ≤ 0,05. На основании ретроспективной оценки результатов исследования (выделение групп на основе результирующего фактора) проводился ROC-анализ. ROC-анализу были подвергнуты следующие относительные параметры, рассчитанные для каждой пары абсолютных: индекс, сумма, разность и модуль разности. Информативность количественных тестов характеризовали предоставлением значений площади под кривой (area under curve – AUC), чувствительности, специфичности, предсказательной ценности 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. При оценке значений AUC результаты трактовались как отличные при AUC ≥ 0,9, хорошие – при 0,8 ≤ AUC < 0,9, приемлемые – при 0,7 ≤ AUC < 0,8 [29]. Результаты при AUC < 0,7 в выводы не выносили. Также проводили сравнение ROC-кривых с предоставлением m (стандартная ошибка), 95% -го доверительного интервала (ДИ) и достоверности различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Индексы количественного анализа КУ исследуемых пациентов, включая достоверность различий, корреляции и информативность, подробно описаны в предыдущей работе [24] (табл. 2). Аналогичные результаты по сумме, разности и модулю разности параметров КУ представлены в табл. 3–5. Достоверные различия между двумя группами получены по следующим относительным параметрам: сумма RT (P = 0,0443), разность WIR (P < 0,0001), разность TTP (P = 0,0022), разность PI (P < 0,0001), разность RT (P = 0,0336), модуль разности WIR (P < 0,0001), модуль разности PI (P < 0,0001), модуль разности МТТ (P = 0,0086), модуль разности ТРН (P = 0,0097).

Для оценки информативности относительных количественных параметров, по которым определялось достоверное различие между группами, в диагностике РПЖ

Таблица 2. Количественные параметры (индексы) ТРУЗИ ПЖ с КУ в обеих группах (n = 75) [24]

Параметры	Медиана	М ± σ	25-75-й процентили	2,5-97,5-й процентили	Минимальное – максимальное значения
Основная группа (n = 30)					
Индекс WIR*	1,922	2,009 ± 1,027	1,456–2,419	0,634–5,067	0,617–5,496
Индекс ТТР**	0,882	0,883 ± 0,142	0,803–0,946	0,628–1,267	0,626–1,329
Индекс PI*	1,435	1,519 ± 0,436	1,194–1,656	0,679–2,534	0,545–2,560
Индекс МТТ	0,996	1,068 ± 0,417	0,777–1,267	0,592–2,414	0,584–2,680
Индекс ТРН	0,976	1,078 ± 0,428	0,782–1,251	0,562–2,355	0,547–2,558
Индекс RT***	0,757	0,902 ± 0,407	0,672–1,115	0,420–2,024	0,416–2,077
Группа сравнения (n = 45)					
Индекс WIR	0,973	1,102 ± 0,495	0,758–1,318	0,435–2,509	0,371–2,750
Индекс ТТР	0,969	0,988 ± 0,138	0,896–1,062	0,715–1,314	0,673–1,360
Индекс PI	1,022	1,028 ± 0,195	0,963–1,105	0,496–1,528	0,462–1,529
Индекс МТТ	1,009	1,032 ± 0,261	0,916–1,117	0,557–1,742	0,540–1,971
Индекс ТРН	0,976	1,078 ± 0,428	0,782–1,251	0,562–2,355	0,547–2,558
Индекс RT	1,053	1,062 ± 0,353	0,796–1,323	0,446–1,764	0,409–1,767

Примечание: * – достоверность различий при сравнении между группами при P < 0,0001, ** – при P = 0,0008, *** – при P = 0,0248.

Table 2. CETRUS quantitative parameters (indexes) in malignant (n = 30) and benign (n = 45) hypoechoic lesions [24]

Parameters	Median	Mean ± SD	25 and 75 percentiles	2,5 and 97,5 percentiles	Range
Malignant lesions (n = 30)					
WIR index*	1.922	2.009 ± 1.027	1.456–2.419	0.634–5.067	0.617–5.496
TTP index**	0.882	0.883 ± 0.142	0.803–0.946	0.628–1.267	0.626–1.329
PI index*	1.435	1.519 ± 0.436	1.194–1.656	0.679–2.534	0.545–2.560
MTT index	0.996	1.068 ± 0.417	0.777–1.267	0.592–2.414	0.584–2.680
TRH index	0.976	1.078 ± 0.428	0.782–1.251	0.562–2.355	0.547–2.558
RT index***	0.757	0.902 ± 0.407	0.672–1.115	0.420–2.024	0.416–2.077
Benign lesions (n = 45)					
WIR index	0.973	1.102 ± 0.495	0.758–1.318	0.435–2.509	0.371–2.750
TTP index	0.969	0.988 ± 0.138	0.896–1.062	0.715–1.314	0.673–1.360
PI index	1.022	1.028 ± 0.195	0.963–1.105	0.496–1.528	0.462–1.529
MTT index	1.009	1.032 ± 0.261	0.916–1.117	0.557–1.742	0.540–1.971
TRH index	0.976	1.078 ± 0.428	0.782–1.251	0.562–2.355	0.547–2.558
RT index	1.053	1.062 ± 0.353	0.796–1.323	0.446–1.764	0.409–1.767

Note: * – P < 0.0001, ** – P = 0.0008, *** – P = 0.0248 (significant difference between malignant and benign lesions).

Abbreviations: CETRUS – contrast-enhanced transrectal ultrasound, WIR – wash-in rate, TTP – time to peak, PI – peak intensity, MTT – mean transit time, TRH – time from peak to 1/2, RT – rise time, SD – standard deviation.

Таблица 3. Количественные параметры (сумма) ТРУЗИ ПЖ с КУ в обеих группах (n = 75)

Параметры	Медиана	M ± σ	25-75-й процентили	2,5-97,5-й процентили	Минимальное – максимальное значения
Основная группа (n = 30)					
Сумма WIR, дБ/с	3,30	3,47 ± 1,48	2,34–4,67	1,36–6,89	1,36–7,15
Сумма TTP, с	59,17	59,79 ± 14,53	47,85–73,60	35,90–82,07	34,99–82,27
Сумма PI, дБ	22,63	22,86 ± 6,86	18,44–26,81	9,65–38,29	9,42–39,12
Сумма MTT, с	65,85	70,33 ± 19,38	55,25–81,51	42,44–117,14	41,21–119,63
Сумма TRH, с	98,65	105,23 ± 31,97	80,47–122,43	59,37–184,50	56,88–187,58
Сумма RT*, с	13,31	13,96 ± 5,60	10,22–15,88	5,89–28,16	5,70–28,79
Группа сравнения (n = 45)					
Сумма WIR, дБ/с	2,91	2,97 ± 1,54	1,70–4,07	0,68–6,00	0,66–6,28
Сумма TTP, с	62,64	65,89 ± 20,18	50,26–78,35	34,56–111,97	32,98–121,62
Сумма PI, дБ	22,56	23,64 ± 6,78	18,93–29,91	12,32–36,74	11,98–37,41
Сумма MTT, с	69,57	70,67 ± 21,71	55,30–82,78	36,73–116,56	32,80–122,46
Сумма TRH, с	103,56	106,14 ± 33,89	83,74–127,23	52,97–182,99	50,95–200,50
Сумма RT, с	15,09	18,11 ± 9,01	11,87–22,51	6,79–40,36	6,37–42,48

Примечание: * – достоверность различий при сравнении между группами при P = 0,0443.

Table 3. CETRUS quantitative parameters (sum) in malignant (n = 30) and benign (n = 45) hypoechoic lesions

Parameters	Median	Mean ± SD	25 and 75 percentiles	2,5 and 97,5 percentiles	Range
Malignant lesions (n = 30)					
WIR sum, dB/sec	3.30	3.47 ± 1.48	2.34–4.67	1.36–6.89	1.36–7.15
TTP sum, sec	59.17	59.79 ± 14.53	47.85–73.60	35.90–82.07	34.99–82.27
PI sum, dB	22.63	22.86 ± 6.86	18.44–26.81	9.65–38.29	9.42–39.12
MTT sum, sec	65.85	70.33 ± 19.38	55.25–81.51	42.44–117.14	41.21–119.63
TRH sum, sec	98.65	105.23 ± 31.97	80.47–122.43	59.37–184.50	56.88–187.58
RT sum*, sec	13.31	13.96 ± 5.60	10.22–15.88	5.89–28.16	5.70–28.79
Benign lesions (n = 45)					
WIR sum, dB/sec	2.91	2.97 ± 1.54	1.70–4.07	0.68–6.00	0.66–6.28
TTP sum, sec	62.64	65.89 ± 20.18	50.26–78.35	34.56–111.97	32.98–121.62
PI sum, dB	22.56	23.64 ± 6.78	18.93–29.91	12.32–36.74	11.98–37.41
MTT sum, sec	69.57	70.67 ± 21.71	55.30–82.78	36.73–116.56	32.80–122.46
TRH sum, sec	103.56	106.14 ± 33.89	83.74–127.23	52.97–182.99	50.95–200.50
RT sum, sec	15.09	18.11 ± 9.01	11.87–22.51	6.79–40.36	6.37–42.48

Note: * – P = 0.0443 (significant difference between malignant and benign lesions).

Abbreviations: in Table 2.

Таблица 4. Количественные параметры (разность) ТРУЗИ ПЖ с КУ 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)					
Разность WIR*, дБ/с	0,83	0,89 ± 0,95	0,36–1,32	–0,71–3,37	–0,72–3,53
Разность ТТР**, с	–3,48	–4,44 ± 5,42	–6,78–1,72	–18,21–5,91	–18,32–7,33
Разность PI*, дБ	3,36	4,01 ± 3,43	2,30–6,14	–5,28–10,92	–7,30–11,13
Разность МТТ, с	32,55	34,95 ± 9,79	26,45–44,06	19,75–51,10	18,64–51,35
Разность ТРН, с	–1,09	–0,96 ± 20,00	–10,04–11,43	–42,07–35,08	–46,07–35,23
Разность RT***, с	–1,59	–1,83 ± 3,44	–3,24–0,35	–11,49–4,16	–11,87–4,45
Группа сравнения (n = 45)					
Разность WIR, дБ/с	–0,047	0,013 ± 0,56	–0,29–0,30	–1,08–1,39	–1,47–1,41
Разность ТТР, с	–1,13	–0,85 ± 5,12	–3,36–1,59	–14,43–7,79	–17,40–8,79
Разность PI, дБ	0,36	0,11 ± 2,35	–0,53–1,04	–7,45–5,47	–9,32–6,17
Разность МТТ, с	0,30	–0,17 ± 9,74	–4,25–3,79	–24,59–22,95	–33,70–35,73
Разность ТРН, с	1,05	0,51 ± 14,33	–7,00–6,95	–31,75–37,88	–32,46–52,00
Разность RT, с	0,26	–0,08 ± 4,18	–2,40–1,87	–11,25–7,15	–16,40–8,03

Примечание: * – достоверность различий при сравнении между группами при P < 0,0001, ** – при P = 0,0022, *** – при P = 0,0336.

Table 4. CETRUS quantitative parameters (difference) in malignant (n = 30) and benign (n = 45) hypochoic lesions

Parameters	Median	Mean ± SD	25 and 75 percentiles	2,5 and 97,5 percentiles	Range
Malignant lesions (n = 30)					
WIR difference*, dB/sec	0.83	0.89 ± 0.95	0.36–1.32	–0.71–3.37	–0.72–3.53
TTP difference**, sec	–3.48	–4.44 ± 5.42	–6.78–1.72	–18.21–5.91	–18.32–7.33
PI difference*, dB	3.36	4.01 ± 3.43	2.30–6.14	–5.28–10.92	–7.30–11.13
MTT difference, sec	32.55	34.95 ± 9.79	26.45–44.06	19.75–51.10	18.64–51.35
TRH difference, sec	–1.09	–0.96 ± 20.00	–10.04–11.43	–42.07–35.08	–46.07–35.23
RT difference***, sec	–1.59	–1.83 ± 3.44	–3.24–0.35	–11.49–4.16	–11.87–4.45
Benign lesions (n = 45)					
WIR difference, dB/sec	–0.047	0.013 ± 0.56	–0.29–0.30	–1.08–1.39	–1.47–1.41
TTP difference, sec	–1.13	–0.85 ± 5.12	–3.36–1.59	–14.43–7.79	–17.40–8.79
PI difference, dB	0.36	0.11 ± 2.35	–0.53–1.04	–7.45–5.47	–9.32–6.17
MTT difference, sec	0.30	–0.17 ± 9.74	–4.25–3.79	–24.59–22.95	–33.70–35.73
TRH difference, sec	1.05	0.51 ± 14.33	–7.00–6.95	–31.75–37.88	–32.46–52.00
RT difference, sec	0.26	–0.08 ± 4.18	–2.40–1.87	–11.25–7.15	–16.40–8.03

Note: * – P < 0.0001, ** – P = 0.0022, *** – P = 0.0336 (significant difference between malignant and benign lesions).

Abbreviations: in Table 2.

Таблица 5. Количественные параметры (модуль разности) ТРУЗИ ПЖ с КУ 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)					
Модуль разности WIR*, дБ/с	0,83	1,04 ± 0,77	0,57–1,32	0,12–3,37	0,10–3,53
Модуль разности TTP, с	3,57	5,19 ± 4,68	2,19–7,33	0,22–18,21	0,09–18,32
Модуль разности PI*, дБ	3,86	4,49 ± 2,73	2,64–6,50	0,82–10,92	0,76–11,13
Модуль разности MTT**, с	8,03	9,54 ± 7,33	3,93–13,12	0,71–27,64	0,69–27,65
Модуль разности TRH***, с	11,04	15,96 ± 11,72	6,63–25,56	1,51–43,36	0,96–46,07
Модуль разности RT, с	2,10	2,80 ± 2,68	0,98–3,49	0,22–11,49	0,18–11,87
Группа сравнения (n = 45)					
Модуль разности WIR, дБ/с	0,29	0,41 ± 0,37	0,16–0,54	0,026–1,43	0,03–1,47
Модуль разности TTP, с	2,88	3,82 ± 3,48	1,34–5,74	0,27–14,43	0,18–17,40
Модуль разности PI, дБ	0,76	1,41 ± 1,87	0,40–1,64	0,01–7,45	0,01–9,32
Модуль разности MTT, с	4,19	6,20 ± 7,46	1,76–7,47	0,19–34,46	0,01–35,73
Модуль разности TRH, с	6,72	9,87 ± 10,29	2,88–12,65	0,55–39,78	0,49–52,00
Модуль разности RT, с	2,06	2,82 ± 3,05	0,58–3,74	0,17–11,25	0,17–16,40

Примечание: * – достоверность различий при сравнении между группами при P < 0,0001, ** – при P = 0,0086, *** – при P = 0,0097.

Table 5. CETRUS quantitative parameters (modulus of difference) in malignant (n = 30) and benign (n = 45) hypoechoic lesions

Parameters	Median	Mean ± SD	25 and 75 percentiles	2,5 and 97,5 percentiles	Range
Malignant lesions (n = 30)					
WIR modulus of difference*, dB/sec	0.83	1.04 ± 0.77	0.57–1.32	0.12–3.37	0.10–3.53
TTP modulus of difference, sec	3.57	5.19 ± 4.68	2.19–7.33	0.22–18.21	0.09–18.32
PI modulus of difference*, dB	3.86	4.49 ± 2.73	2.64–6.50	0.82–10.92	0.76–11.13
MTT modulus of difference**, sec	8.03	9.54 ± 7.33	3.93–13.12	0.71–27.64	0.69–27.65
TRH modulus of difference***, sec	11.04	15.96 ± 11.72	6.63–25.56	1.51–43.36	0.96–46.07
RT modulus of difference, sec	2.10	2.80 ± 2.68	0.98–3.49	0.22–11.49	0.18–11.87
Benign lesions (n = 45)					
WIR modulus of difference, dB/sec	0.29	0.41 ± 0.37	0.16–0.54	0.026–1.43	0.03–1.47
TTP modulus of difference, sec	2.88	3.82 ± 3.48	1.34–5.74	0.27–14.43	0.18–17.40
PI modulus of difference, dB	0.76	1.41 ± 1.87	0.40–1.64	0.01–7.45	0.01–9.32
MTT modulus of difference, sec	4.19	6.20 ± 7.46	1.76–7.47	0.19–34.46	0.01–35.73
TRH modulus of difference, sec	6.72	9.87 ± 10.29	2.88–12.65	0.55–39.78	0.49–52.00
RT modulus of difference, sec	2.06	2.82 ± 3.05	0.58–3.74	0.17–11.25	0.17–16.40

Note: * – P < 0.0001, ** – P = 0.0086, *** – P = 0.0097 (significant difference between malignant and benign lesions).

Abbreviations: in Table 2.

проведен ROC-анализ. Далее представлены результаты только по тем диагностическим тестам, AUC которых была не ниже 0,7.

Тест “разность PI > 1,683 дБ – РПЖ” характеризуется чувствительностью 86,7%, специфичностью 88,9%, предсказательной ценностью положительного теста 83,9%, предсказательной ценностью отрицательного теста 90,9%, AUC 0,910 ($P < 0,0001$).

Тест “модуль разности PI > 1,683 дБ – РПЖ” характеризуется чувствительностью 90,0%, специфичностью 77,8%, предсказательной ценностью положительного теста 73,0%, предсказательной ценностью отрицательного теста 92,1%, AUC 0,888 ($P < 0,0001$).

Тест “разность WIR > 0,539 дБ/с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 73,3%, специфичностью 86,7%, предсказательной ценностью положительного теста 78,6%,

предсказательной ценностью отрицательного теста 83,0%, AUC 0,804 ($P < 0,0001$).

Тест “модуль разности WIR > 0,539 дБ/с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 83,3%, специфичностью 75,6%, предсказательной ценностью положительного теста 69,4%, предсказательной ценностью отрицательного теста 87,2%, AUC 0,804 ($P < 0,0001$).

Тест “разность TTP \leq -2,190 с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 73,3%, специфичностью 66,7%, предсказательной ценностью положительного теста 59,5%, предсказательной ценностью отрицательного теста 78,9%, AUC 0,709 ($P = 0,0006$).

Результаты ROC-анализа наиболее информативных тестов, использующих абсолютный и относительные параметры ТРУЗИ ПЖ с КУ в диагностике РПЖ, представлены в табл. 6. Информативность един-

Таблица 6. AUC тестов, использующих абсолютный и относительные параметры кривой “время–интенсивность” в диагностике РПЖ

Параметры	AUC	m	95%-й ДИ
Индекс PI [24]	0,910	0,039	0,821–0,964
Разность PI	0,910	0,040	0,821–0,964
Модуль разности PI	0,888	0,039	0,794–0,949
Индекс WIR [24]	0,808	0,056	0,700–0,890
Разность WIR	0,804	0,058	0,696–0,886
Модуль разности WIR	0,804	0,053	0,696–0,887
Индекс TTP [24]	0,729	0,060	0,613–0,825
Разность TTP	0,709	0,061	0,593–0,808
WIR [27]	0,706	0,061	0,590–0,806

Примечание: параметры расположены в порядке убывания значений AUC. Представлены только тесты, AUC которых более 0,7.

Table 6. AUC for absolute and relative quantitative parameters in prostate cancer diagnosis

Parameters	AUC	m	95% confidence interval
PI index [24]	0.910	0.039	0.821–0.964
PI difference	0.910	0.040	0.821–0.964
PI modulus of difference	0.888	0.039	0.794–0.949
WIR index [24]	0.808	0.056	0.700–0.890
WIR difference	0.804	0.058	0.696–0.886
WIR modulus of difference	0.804	0.053	0.696–0.887
TTP index [24]	0.729	0.060	0.613–0.825
TTP difference	0.709	0.061	0.593–0.808
WIR [27]	0.706	0.061	0.590–0.806

Note: AUC > 0,7.

Abbreviations: in Table 2.

ственного абсолютного параметра, AUC которого превышала 0,7, оказалась самой низкой. Ни один из параметров, определяющих сумму показателей, не имел AUC, превышающую 0,7. При сравнении 6 наиболее информативных параметров (рис. 3) достоверные различия получены для AUC тестов с индексом PI и индексом WIR ($P = 0,0444$), индексом PI и разностью WIR ($P = 0,0444$), а также для AUC тестов с разностью PI и индексом WIR ($P = 0,0429$), разностью PI и разностью WIR ($P = 0,0336$).

При проведении корреляционного анализа на определение связей различных относительных количественных параметров с суммой Глисона по результатам прицельной биопсии патологических участков (основная группа) получены следующие результаты:

- достоверная прямая корреляция разности PI и суммы Глисона ($r_s = 0,503$, $P = 0,0046$);

- достоверная прямая корреляция разности WIR и суммы Глисона ($r_s = 0,481$, $P = 0,0072$);

- достоверная прямая корреляция суммы WIR и суммы Глисона ($r_s = 0,437$, $P = 0,0157$);

- достоверная прямая корреляция модуля разности WIR и суммы Глисона ($r_s = 0,420$, $P = 0,0210$);

- достоверная прямая корреляция модуля разности PI и суммы Глисона ($r_s = 0,365$, $P = 0,0471$);

- достоверная обратная корреляция суммы TTP и суммы Глисона ($r_s = -0,363$, $P = 0,0485$).

Интересно, что ни сумма TTP, ни сумма WIR не демонстрировали достоверных различий между группами. В связи с этим из дальнейшего анализа они были исключены. Остальные параметры, такие как разность PI, разность WIR, модуль разности WIR и модуль разности PI, характеризовались приемлемой и хорошей информативностью (AUC от 0,777 до 0,837). Также в анализ был включен еще один относительный параметр, демонстрирующий значимую корреляцию с суммой Глисона и отличную информативность (AUC 0,910), – индекс PI ($r_s = 0,394$, $P = 0,0311$) [24]. Кроме того, был рассмотрен абсолютный параметр, показывающий значимую связь с суммой Глисона и приемлемую информа-

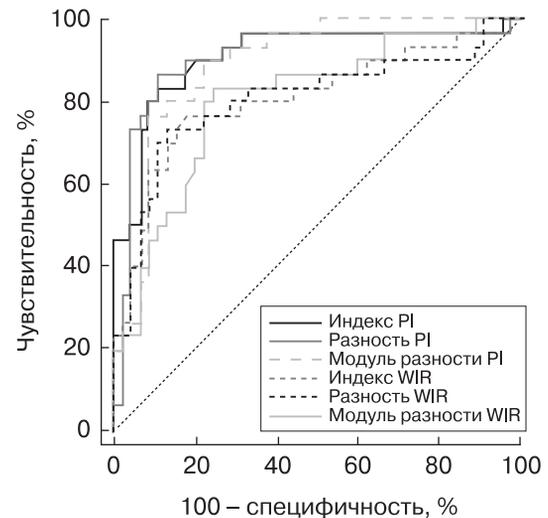


Рис. 3. ROC-кривые тестов, использующих абсолютный и относительные параметры кривой “время-интенсивность” в диагностике РПЖ, с максимальными значениями AUC.

Fig. 3. ROC-curves for time-intensity curve parameters with highest AUC in prostate cancer prognosis.

тивность (AUC 0,706), – WIR в зоне интереса ($r_s = 0,521$, $P = 0,0032$) [27].

Для оценки информативности абсолютного и относительных количественных параметров, по которым определялась достоверная значимая корреляция с суммой Глисона, в прогнозировании морфологически значимого РПЖ проведен ROC-анализ. Для этой цели основная группа была разделена на две подгруппы: в первой подгруппе сумма Глисона соответствовала категориям International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 [30] ≤ 2 (3 + 4), во второй подгруппе – ≥ 3 (4 + 3). РПЖ, характеризующийся категориями ISUP ≥ 3 , считали морфологически значимым. Далее представлены результаты только по тем диагностическим тестам, AUC которых была не ниже 0,7.

Тест “разность PI > 3,680 дБ – морфологически значимый РПЖ” характеризуется чувствительностью 72,7%, специфичностью 68,4%, предсказательной ценностью положительного теста 57,1%, предсказательной ценностью отрицательного теста 81,2%, AUC 0,742 ($P = 0,0104$).

Тест “модуль разности WIR > 0,723 дБ/с – морфологически значимый РПЖ” характе-

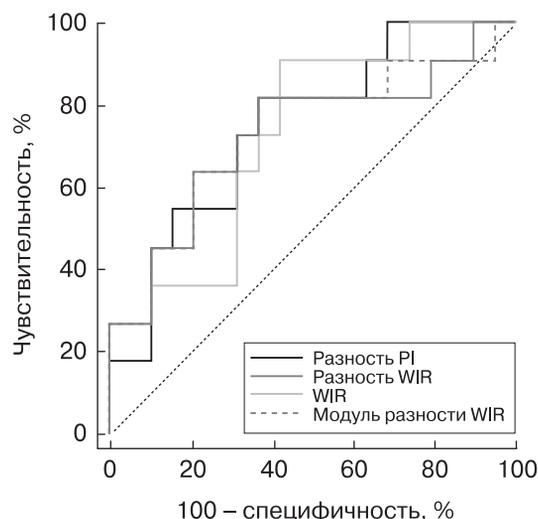


Рис. 4. ROC-кривые тестов, использующих абсолютный и относительные параметры кривой “время–интенсивность” в прогнозировании морфологически значимого РПЖ (сумма Глисона ≥ 7 (4 + 3), категория ISUP ≥ 3), с максимальными значениями AUC.
Fig. 4. ROC-curves for time-intensity curve parameters with highest AUC in diagnosis of prostate cancer with Gleason score ≥ 7 (4 + 3).

ризуется чувствительностью 81,8%, специфичностью 63,2%, предсказательной ценностью положительного теста 56,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 85,7%, AUC 0,732 ($P = 0,0264$).

Тест “разность WIR $> 0,680$ дБ/с – морфологически значимый РПЖ” характеризуется чувствительностью 81,8%, специфичностью 63,2%, предсказательной ценностью положительного теста 56,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 85,7%, AUC 0,727 ($P = 0,0315$).

Тест “WIR в зоне интереса $> 1,831$ дБ/с – морфологически значимый РПЖ” характеризуется чувствительностью 90,9%, специфичностью 57,9%, предсказательной ценностью положительного теста 55,6%, предсказательной ценностью отрицательного теста 91,7%, AUC 0,727 ($P = 0,0179$).

Результаты ROC-анализа наиболее информативных тестов, использующих абсолютный и относительные параметры ТРУЗИ ПЖ с КУ в прогнозировании морфологически значимого РПЖ (ISUP [30]), представлены в табл. 7 и на рис. 4. Все параметры характеризуют абсолютную (разность и модуль разности) разницу максимальной интенсивности и скорости нарастания интен-

Таблица 7. AUC тестов, использующих абсолютный и относительные параметры кривой “время–интенсивность” в прогнозировании морфологически значимого РПЖ (сумма Глисона ≥ 7 (4 + 3), категория ISUP ≥ 3)

Параметры	AUC	m	95%-й ДИ
Разность PI	0,742	0,094	0,550–0,883
Модуль разности WIR	0,732	0,104	0,540–0,876
Разность WIR	0,727	0,106	0,535–0,873
WIR [27]	0,727	0,096	0,535–0,873

Примечание: параметры расположены в порядке убывания значений AUC. Представлены только тесты, AUC которых более 0,7.

Table 7. AUC for absolute and relative quantitative parameters in in diagnosis of prostate cancer with Gleason score ≥ 7 (4 + 3)

Parameters	AUC	m	95% confidence interval
PI difference	0.742	0.094	0.550–0.883
WIR modulus of difference	0.732	0.104	0.540–0.876
WIR difference	0.727	0.106	0.535–0.873
WIR [27]	0.727	0.096	0.535–0.873

Note: AUC $> 0,7$.

Abbreviations: in Table 2.

сивности, а также саму скорость нарастания интенсивности. Различия между значениями AUC тестов недостоверны. Временные параметры, характеризующие периоды поступления и вымывания ультразвукового контрастного препарата, в анализ по прогнозированию морфологической значимости не попали.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе установлено, что наиболее информативными тестами, использующими относительные параметры ТРУЗИ ПЖ с КУ в диагностике РПЖ, являются (в порядке убывания информативности): индекс PI, разность PI, модуль разности PI, индекс WIR, разность WIR, модуль разности WIR, индекс TTP, разность TTP. Все эти параметры характеризуют относительную (отношение) и абсолютную (разность и модуль разности) разницу PI (максимальной интенсивности, дБ) и WIR (скорости нарастания интенсивности, дБ/с). Ни один из параметров, характеризующих разницу времени периода вымывания ультразвукового контрастного препарата (ТРН) и периодов поступления и вымывания (МТТ), не характеризовался AUC, превышающей 0,7. Однако параметры, характеризующие разницу времени периода поступления ультразвукового контрастного препарата, к которым относятся индекс TTP и разность TTP, демонстрируют AUC, превышающую 0,7 (0,709–0,729). Интересно, что все параметры, связанные с WIR (WIR, индекс WIR, разность WIR, модуль разности WIR), характеризуются AUC > 0,7.

Эти данные во многом согласуются с результатами исследований других авторов. В публикации J. Tang et al. [21] оценивались разность TTP, разность PI и разность времени до начала усиления (time to enhancement, TTE, с). Значимые различия между очагами РПЖ и доброкачественными изменениями выявлены для двух показателей – разности PI и разности TTE, отражающих максимальную интенсивность и период поступления ультразвукового контрастного препарата, что сходно с результатами нашего исследования. Наиболее информативным параметром авторы считают разность PI с чувствительностью, специфичностью и AUC 71,4%, 81,8% и 0,730

соответственно (тест “разность PI > 2,5 дБ – РПЖ”) [21]. В нашем исследовании тест “разность PI > 1,683 дБ – РПЖ” показывает большую информативность и характеризуется чувствительностью 86,7%, специфичностью 88,9%, AUC 0,910.

Параметр разность TTP в исследовании J. Tang et al. [21] значимых различий между РПЖ и доброкачественными изменениями не показал. Согласно же полученным нами данным разность TTP и индекс TTP [24] в группах очагов РПЖ и очагов нераковой природы имеют значимые различия. При этом тест “разность TTP ≤ -2,190 с – РПЖ” обладает чувствительностью 73,3%, специфичностью 66,7%, AUC 0,709, тест “индекс TTP ≤ 0,936 – РПЖ” [24] характеризуется чувствительностью 73,3%, специфичностью 66,7%, AUC 0,729. Параметры, характеризующие период вымывания (ТРН) и периоды поступления и вымывания (МТТ) ультразвукового контрастного препарата, авторами не оценивались [21].

В работе E.M. Jung et al. [23] при оценке индекса WIR, индекса RT и индекса МТТ самую высокую информативность в диагностике РПЖ показал индекс WIR (чувствительность – 88%, специфичность – 100%, предсказательная ценность положительного теста – 60%, предсказательная ценность отрицательного теста – 90%). Индекс WIR, разность WIR и модуль разности WIR показывают хорошую диагностическую эффективность (AUC > 0,8) и в нашем исследовании. Индекс RT в нашем исследовании демонстрирует тест с AUC < 0,7 (тест “индекс RT ≤ 0,892 – РПЖ” характеризуется чувствительностью 70,0%, специфичностью 64,4%, предсказательной ценностью положительного теста 56,8%, предсказательной ценностью отрицательного теста 76,3%, AUC 0,654 [24]). Полноценное сравнение результатов авторов [23] с результатами нашей и других работ представляется затруднительным, поскольку не приводятся ни стандартные параметры исследуемой группы (уровень простатического специфического антигена, объем ПЖ, сумма Глисона), ни численные значения абсолютных и относительных показателей КУ, ни пороговые значения тестов.

В нашем исследовании из шести исследуемых параметров, определяющих сумму показателей, достоверные различия между

двумя группами получены только по параметру сумма RT ($P = 0,0443$), который в диагностике РПЖ характеризовался AUC, не превышающей 0,7. Причем при оценке абсолютного параметра RT получен такой же результат ($AUC < 0,7$) [27]. Эти данные расходятся с результатами Н. Huang et al. [22], согласно которым наиболее информативными параметрами в диагностике РПЖ были сумма PI и сумма AUC кривой “время–интенсивность” (AUC кривой поступления + AUC кривой вымывания ультразвукового контрастного препарата). Информативность этих относительных параметров была выше информативности абсолютных параметров. Использование сумм вместо абсолютных параметров повысило AUC с 0,784 до 0,923 (для PI) и с 0,758 до 0,891 (для AUC кривой “время–интенсивность”). Пороговые значения абсолютных и относительных параметров авторами также не сообщаются [22]. Можно было предположить, что такие отличия в информативности могут быть связаны с разницей в подходах к формированию исследуемых групп. В исследование Н. Huang et al. [22] включались пациенты с уровнем простатического специфического антигена крови от 4 до 10 нг/мл включительно. В нашей работе ограничения для уровня простатического специфического антигена не ставились. Однако при проведении корреляционного анализа между уровнем простатического специфического антигена, с одной стороны, и суммой PI и суммой RT, с другой стороны, значимые связи не обнаружены. Н. Huang et al. [22] включали в исследование только пациентов, которым ранее не выполнялась биопсия ПЖ, в нашем исследовании такое ограничение отсутствовало.

Как известно, важным аспектом в диагностике РПЖ является выявление случаев с агрессивными вариантами течения. Нами выявлены достоверные корреляции относительных параметров и суммы Глисона. Это (в порядке убывания r_s) разность PI, разность WIR, сумма WIR, модуль разности WIR, индекс PI [24], модуль разности PI и сумма ТТР (r_s) – 0,363–0,503 ($P < 0,05$). С параметрами, которые демонстрировали значимые различия между основной группой и группой сравнения, проведен ROC-анализ (были исключены сумма ТТР и сумма WIR). Выявлены 4 параметра,

которые демонстрировали приемлемую информативность ($AUC > 0,7$) в прогнозировании морфологически значимого РПЖ ($ISUP \geq 3$). Это такие относительные параметры, как разность PI, разность WIR, модуль разности WIR, а также абсолютный параметр – WIR [27].

В вышеупомянутых работах также оценивалась роль параметров КУ в оценке морфологически значимого РПЖ. Н. Huang et al. [22] упоминают о выявлении значимых различий суммы PI между РПЖ высокой и низкой степени злокачественности при использовании регрессионной модели ($P < 0,001$). По данным А. Maxeiner et al. [11], в очагах с морфологически значимым РПЖ ($ISUP \geq 3$) определяются значительно более высокие значения PI ($P = 0,012$) и WIR ($P = 0,011$). Однако J. Tang et al. [31] не выявили корреляций между суммой Глисона и разностью PI ($r = 0,11$, $P = 0,57$).

Таким образом, в работе продемонстрирована значимость относительных параметров ТРУЗИ ПЖ с КУ в диагностике РПЖ. Наибольшей диагностической ценностью обладают относительные параметры, характеризующие максимальную интенсивность и скорость нарастания интенсивности (хорошая информативность – $AUC > 0,8$). Показана возможность прогнозирования морфологически значимого РПЖ ($ISUP \geq 3$) при использовании относительных параметров контрастирования (приемлемая информативность – $AUC > 0,7$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haas G.P., Delongchamps N., Brawley O.W., Wang C.Y., de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can. J. Urol.* 2008; 15 (1): 3866–3871.
2. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M.G., De Santis M., Fossati N., Gross T., Henry A.M., Joniau S., Lam T.B., Mason M.D., Matveev V.B., Moldovan P.C., van den Bergh R.C.N., Van den Broeck T., van der Poel H.G., van der Kwast T.H., Rouviere O., Schots I.G., Wiegel T., Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur. Urol.* 2017; 71 (4): 618–629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2020. 239 с.

4. Seitz M., Scher B., Scherr M., Tilki D., Schlenker B., Gratzke C., Schipf A., Stanislaus P., Muller-Lisse U., Reich O., Stief C. Imaging procedures to diagnose prostate cancer. *Urologe A*. 2007; 46 (10): W1435–W1446. <https://doi.org/10.1007/s00120-007-1455-x>
5. Eisenberg M.L., Cowan J.E., Carroll P.R., Shinohara K. The adjunctive use of power Doppler imaging in the preoperative assessment of prostate cancer. *BJU Int*. 2010; 105 (9): 1237–1241. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08958.x>
6. Danish Qaseem S.M., Ghonge N.P., Aggarwal B., Singhal S. Prospective evaluation of prostate with transrectal spectral Doppler with biopsy correlation: a clinicopathologic study. *Br. J. Radiol*. 2016; 89 (1060): 20150830. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150830>
7. Кадрев А.В., Митькова М.Д., Камалов Д.М., Данилова Н.В., Камалов А.А., Митьков В.В. Прицельная эластометрия (эластография сдвиговой волной) в диагностике рака предстательной железы (предварительные результаты). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2019; 1: 17–29. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2019-1-17-29>
8. Кадрев А.В., Митькова М.Д., Камалов А.А., Митьков В.В. Эластография сдвиговой волной в оценке местного распространения рака предстательной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2019; 1: 30–44. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2019-1-30-44>
9. Laurence Klotz C.M. Can high resolution micro-ultrasound replace MRI in the diagnosis of prostate cancer? *Eur. Urol. Focus*. 2020; 6 (2): 419–423. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.11.006>
10. Zhu Y.C., Shan J., Zhang Y., Jiang Q., Wang Y.B., Deng S.H., Qu Q.H., Li Q. Prostate cancer vascularity: superb microvascular imaging ultrasonography with histopathology correlation. *Med. Sci. Monit*. 2019; 25: 8571–8578. <https://doi.org/10.12659/msm.918318>
11. 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; 40 (3): 340–348. <https://doi.org/10.1055/a-0594-2093>
12. 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; 37 (5): 805–811. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2441-1>
13. Frauscher F., Klauser A., Volgger H., Halpern E.J., Pallwein L., Steiner H., Schuster A., Horninger W., Rogatsch H., Bartsch G. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J. Urol*. 2002; 167 (4): 1648–1652.
14. Halpern E.J., Ramey J.R., Strup S.E., Frauscher F., McCue P., Gomella L.G. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer*. 2005; 104 (11): 2373–2383. <https://doi.org/10.1002/cncr.21440>
15. Mitterberger M., Aigner F., Pinggera G.M., Steiner E., Rehder P., Ulmer H., Halpern E.J., Horninger W., Frauscher F. Contrast-enhanced colour Doppler-targeted prostate biopsy: correlation of a subjective blood-flow rating scale with the histopathological outcome of the biopsy. *BJU Int*. 2010; 106 (9): 1315–1318. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09335.x>
16. Xie S.W., Li H.L., Du J., Xia J.G., Guo Y.F., Xin M., Li F.H. Contrast-enhanced ultrasonography with contrast-tuned imaging technology for the detection of prostate cancer: comparison with conventional ultrasonography. *BJU Int*. 2012; 109 (11): 1620–1626. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10577.x>
17. Li H., Xia J., Xie S., Guo Y., Xin M., Li F. Prostate cancer: a comparison of the diagnostic performance of transrectal ultrasound versus contrast enhanced transrectal ultrasound in different clinical characteristics. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015; 8 (11): 21428–21434.
18. Liu G., Wu S., Huang L. Contrast-enhanced ultrasound evaluation of the prostate before transrectal ultrasound-guided biopsy can improve diagnostic sensitivity: A STARD-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (19): e19946. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000019946>
19. 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; 39 (2): e2–e44. <https://doi.org/10.1055/a-0586-1107>
20. 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; 33 (4): 344–351. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1313026>
21. Tang J., Yang J.C., Li Y., Li J., Shi H. Peripheral zone hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with contrast-enhanced gray scale transrectal ultrasonography. *J. Ultrasound Med*. 2007; 26 (12): 1671–1679. <https://doi.org/10.7863/jum.2007.26.12.1671>
22. Huang H., Zhu Z.Q., Zhou Z.G., Chen L.S., Zhao M., Zhang Y., Li H.B., Yin L.P. Contrast-enhanced transrectal ultrasound for prediction of prostate cancer aggressiveness: the role of normal peripheral zone time-intensity curves. *Sci. Rep*. 2016; 6: 38643. <https://doi.org/10.1038/srep38643>
23. Jung E.M., Wiggermann P., Greis C., Eder F., Ehrlich J., Jung W., Schreyer A.G., Stroszczyński C., Ganzer R. First results of endocavity evaluation of the microvascularization of malignant

- prostate tumors using contrast enhanced ultrasound (CEUS) including perfusion analysis: first results. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2012; 52 (2–4): 167–177. <https://doi.org/10.3233/ch-2012-1594>
24. 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 (индексы): предварительные результаты. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2020; 3: 12–25. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-3-12-25>
 25. 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: 46–64.
 26. 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: 12–26.
 27. 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: 13–26. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-2-13-26>
 28. MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).
 29. Hosmer D.W., Lemeshow S. Assessing the fit of the model. In: Hosmer D.W., Lemeshow S. (eds.) *Applied logistic regression.* 2nd ed. NY: John Wiley&Sons, 2000. pp. 143–202.
 30. 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; 40 (2): 244–252. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>
 31. Tang J., Yang J.C., Luo Y., Li J., Li Y., Shi H. Enhancement characteristics of benign and malignant focal peripheral nodules in the peripheral zone of the prostate gland studied using contrast-enhanced transrectal ultrasound. *Clin. Radiol.* 2008; 63 (10): 1086–1091. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.11.026>
 - Gross T., Henry A.M., Joniau S., Lam T.B., Mason M.D., Matveev V.B., Moldovan P.C., van den Bergh R.C.N., Van den Broeck T., van der Poel H.G., van der Kwast T.H., Rouviere O., Schoots I.G., Wiegel T., Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur. Urol.* 2017; 71 (4): 618–629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
 3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) *Malignant tumours in Russia in 2019 (morbidity and mortality).* Moscow: National Medical Research Radiological Center, 2020. 239 p. (in Russian)
 4. Seitz M., Scher B., Scherr M., Tilki D., Schlenker B., Gratzke C., Schipf A., Stanislaus P., Muller-Lisse U., Reich O., Stief C. Imaging procedures to diagnose prostate cancer. *Urologe A.* 2007; 46 (10): W1435–W1446. <https://doi.org/10.1007/s00120-007-1455-x>
 5. Eisenberg M.L., Cowan J.E., Carroll P.R., Shinohara K. The adjunctive use of power Doppler imaging in the preoperative assessment of prostate cancer. *BJU Int.* 2010; 105 (9): 1237–1241. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08958.x>
 6. Danish Qaseem S.M., Ghonge N.P., Aggarwal B., Singhal S. Prospective evaluation of prostate with transrectal spectral Doppler with biopsy correlation: a clinicopathologic study. *Br. J. Radiol.* 2016; 89 (1060): 20150830. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150830>
 7. Kadrev A.V., Mitkova M.D., Kamalov D.M., Danilova N.V., Kamalov A.A., Mitkov V.V. Targeted elastometry (shear wave elastography) in diagnosis of prostate cancer (preliminary results). *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2019; 1: 17–29. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2019-1-17-29> (in Russian)
 8. Kadrev A.V., Mitkova M.D., Kamalov A.A., Mitkov V.V. Ultrasound shear wave elastography as a part of multiparametric ultrasound in local staging of prostate cancer (brief review and case reports). *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2019; 1: 30–44. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2019-1-30-44> (in Russian)
 9. Laurence Klotz C.M. Can high resolution micro-ultrasound replace MRI in the diagnosis of prostate cancer? *Eur. Urol. Focus.* 2020; 6 (2): 419–423. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.11.006>
 10. Zhu Y.C., Shan J., Zhang Y., Jiang Q., Wang Y.B., Deng S.H., Qu Q.H., Li Q. Prostate cancer vascularity: superb microvascular imaging ultrasonography with histopathology correlation. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 8571–8578. <https://doi.org/10.12659/msm.918318>
 11. 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; 40 (3): 340–348. <https://doi.org/10.1055/a-0594-2093>
 12. Yunkai Z., Yaqing C., Jun J., Tingyue Q., Weiyong L., Yuehong Q., Wenbin G., Lifeng W., Jun Q. Comparison of contrast-enhanced ultrasound

REFERENCES

1. Haas G.P., Delongchamps N., Brawley O.W., Wang C.Y., de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can. J. Urol.* 2008; 15 (1): 3866–3871.
2. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M.G., De Santis M., Fossati N.,

- 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; 37 (5): 805–811. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2441-1>
13. Frauscher F., Klauser A., Volgger H., Halpern E.J., Pallwein L., Steiner H., Schuster A., Horninger W., Rogatsch H., Bartsch G. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J. Urol.* 2002; 167 (4): 1648–1652.
 14. Halpern E.J., Ramey J.R., Strup S.E., Frauscher F., McCue P., Gomella L.G. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer.* 2005; 104 (11): 2373–2383. <https://doi.org/10.1002/cncr.21440>
 15. Mitterberger M., Aigner F., Pinggera G.M., Steiner E., Rehder P., Ulmer H., Halpern E.J., Horninger W., Frauscher F. Contrast-enhanced colour Doppler-targeted prostate biopsy: correlation of a subjective blood-flow rating scale with the histopathological outcome of the biopsy. *BJU Int.* 2010; 106 (9): 1315–1318. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09335.x>
 16. Xie S.W., Li H.L., Du J., Xia J.G., Guo Y.F., Xin M., Li F.H. Contrast-enhanced ultrasonography with contrast-tuned imaging technology for the detection of prostate cancer: comparison with conventional ultrasonography. *BJU Int.* 2012; 109 (11): 1620–1626. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10577.x>
 17. Li H., Xia J., Xie S., Guo Y., Xin M., Li F. Prostate cancer: a comparison of the diagnostic performance of transrectal ultrasound versus contrast enhanced transrectal ultrasound in different clinical characteristics. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (11): 21428–21434.
 18. Liu G., Wu S., Huang L. Contrast-enhanced ultrasound evaluation of the prostate before transrectal ultrasound-guided biopsy can improve diagnostic sensitivity: A STARD-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (19): e19946. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000019946>
 19. 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., Jessen 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; 39 (2): e2–e44. <https://doi.org/10.1055/a-0586-1107>
 20. 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; 33 (4): 344–351. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1313026>
 21. Tang J., Yang J.C., Li Y., Li J., Shi H. Peripheral zone hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with contrast-enhanced gray scale transrectal ultrasonography. *J. Ultrasound Med.* 2007; 26 (12): 1671–1679. <https://doi.org/10.7863/jum.2007.26.12.1671>
 22. Huang H., Zhu Z.Q., Zhou Z.G., Chen L.S., Zhao M., Zhang Y., Li H.B., Yin L.P. Contrast-enhanced transrectal ultrasound for prediction of prostate cancer aggressiveness: the role of normal peripheral zone time-intensity curves. *Sci. Rep.* 2016; 6: 38643. <https://doi.org/10.1038/srep38643>
 23. Jung E.M., Wiggermann P., Greis C., Eder F., Ehrlich J., Jung W., Schreyer A.G., Stroszczyński C., Ganzer R. First results of endocavity evaluation of the microvascularization of malignant prostate tumors using contrast enhanced ultrasound (CEUS) including perfusion analysis: first results. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2012; 52 (2–4): 167–177. <https://doi.org/10.3233/ch-2012-1594>
 24. Kadrev A.V., Mitkova M.D., Ryazantsev A.A., Kamalov A.A., Mitkov V.V. Quantitative contrast enhanced transrectal ultrasound (indices) in the diagnosis of prostate cancer: preliminary results. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2020; 3: 12–25. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-3-12-25> (in Russian)
 25. 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; 4: 46–64. (in Russian)
 26. 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; 2: 12–26. (in Russian)
 27. Kadrev A.V., Mitkova M.D., Ryazantsev 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; 2: 13–26. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-2-13-26> (in Russian)
 28. MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; [https://www.medcalc.org](https://www.medcalc.org;); 2020).
 29. Hosmer D.W., Lemeshow S. Assessing the fit of the model. In: Hosmer D.W., Lemeshow S. (eds.) *Applied logistic regression.* 2nd ed. NY: John Wiley&Sons, 2000. pp. 143–202.
 30. 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; 40 (2): 244–252. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>
 31. Tang J., Yang J.C., Luo Y., Li J., Li Y., Shi H. Enhancement characteristics of benign and malignant focal peripheral nodules in the peripheral zone of the prostate gland studied using contrast-enhanced transrectal ultrasound. *Clin. Radiol.* 2008; 63 (10): 1086–1091. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.11.026>

Quantitative contrast enhanced transrectal ultrasound (relative parameters) in prostate cancer diagnosis and prediction of aggressiveness: preliminary results

A.V. Kadrev^{1,2}, M.D. Mitkova², D.M. Kamalov¹, N.V. Danilova¹,
N.I. Sorokin¹, 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. <https://orcid.org/0000-0002-6375-8164>

M.D. Mitkova – M.D., Ph.D., Associate Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-3870-6522>

D.M. Kamalov – M.D., Ph.D., Urologist, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow.

N.V. Danilova – M.D., Ph.D., Senior Researcher, Department of Clinical Pathology, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

N.I. Sorokin – M.D., Ph.D., Leading Researcher, Department of Urology and Andrology, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>

A.A. Kamalov – M.D., Ph.D., Professor, RAS academician, Director, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

V.V. Mitkov – M.D., Ph.D., Professor, Director, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1959-9618>

Correspondence to Dr. Alexey V. Kadrev. E-mail: akadrev@yandex.ru

Objective: To assess the diagnostic value of relative parameters of quantitative contrast-enhanced transrectal ultrasound in prostate cancer diagnosis and prediction of aggressiveness.

Material and methods: 75 patients with suspicion for prostate cancer based on laboratory and physical examination data and presence of hypoechoic lesions in the peripheral zone of prostate were examined. For conventional and contrast enhanced transrectal ultrasound diagnostic system Epiq 5 (Philips, Netherlands) with intracavitary probe (4–10 MHz) was utilized. SonoVue (Bracco Swiss SA, Switzerland) was used as ultrasound contrast agent. Bolus of 2.4 mL of SonoVue was administered intravenously. QLAB 11.0 software was used. According to the morphological data (targeted biopsy of hypoechoic lesions) all lesions were divided into two groups: main group (prostate cancer) consisted of 30 lesions and control one (non-prostate cancer) consisted of 45 lesions. Relative parameters (index, sum, difference, and modulus of difference) based on comparison of such absolute parameters as wash-in rate (WIR), time to peak (TTP), peak intensity (PI), mean transit time (MTT), time from peak to 1/2 (TPH), rise time (RT) in the region of interest and reference zone were analyzed.

Results: PI index, PI difference, PI modulus of difference, WIR index, WIR difference, WIR modulus of difference, TTP index, TTP difference, and WIR showed better diagnostic accuracy in prostate cancer diagnosis. The test “PI index > 1.174 – prostate cancer” was characterized by sensitivity of 83.3%, specificity of 88.9%, AUC of 0.910 ($P < 0.0001$). The test “PI difference > 1.683 dB – prostate cancer” was characterized by sensitivity of 86.7%, specificity of 88.9%, AUC of 0.910 ($P < 0.0001$). The test “PI modulus of difference > 1.683 dB – prostate cancer” was characterized by sensitivity of 90.0%, specificity of 77.8%, AUC of 0.888 ($P < 0.0001$). The test “WIR index > 1.432 – prostate cancer” was characterized by sensitivity of 76.7%, specificity of 82.2%, AUC of 0.808 ($P < 0.0001$). The test “WIR difference > 0.539 dB/sec – prostate cancer” was characterized by sensitivity of 73.3%, specificity of 86.7%, AUC of 0.804 ($P < 0.0001$). The test “WIR modulus of difference > 0.539 dB/sec – prostate cancer” is characterized by sensitivity of 83.3%, specificity of 75.6%, AUC of 0.804 ($P < 0.0001$). The test “TTP index \leq 0.936 – prostate cancer” was characterized by sensitivity of 73.3%, specificity of 66.7%, AUC of 0.729 ($P = 0.0001$). The test “TTP difference \leq -2.190 sec – prostate cancer” was characterized by sensitivity of 73.3%, specificity of 66.7%, AUC of 0.709 ($P = 0.0006$). PI difference, WIR modulus of difference, WIR difference, and WIR showed better diagnostic accuracy in the prediction of prostate cancer aggressiveness. The test “PI difference > 3.680 dB – ISUP \geq 3 (4 + 3)” is characterized by sen-

sitivity of 72.7%, specificity of 68.4%, AUC of 0.742 ($P = 0.0104$). The test “WIR modulus of difference > 0.723 dB/sec – ISUP ≥ 3 (4 + 3)” is characterized by sensitivity of 81.8%, specificity of 63.2, AUC of 0.732 ($P = 0.0264$). The test “WIR difference > 0.680 dB/sec – ISUP ≥ 3 (4 + 3)” is characterized by sensitivity of 81.8%, specificity of 63.2%, AUC of 0.727 ($P = 0.0315$).

Conclusions: The PI and WIR relative parameters of quantitative contrast-enhanced transrectal ultrasound showed better diagnostic accuracy in the prostate cancer diagnosis (AUC > 0.8). The relative parameters of quantitative contrast-enhanced transrectal ultrasound are useful in the prediction of prostate cancer aggressiveness (ISUP ≥ 3 (4 + 3)) (AUC > 0.7).

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

Citation: Kadrev A.V., Mitkova M.D., Kamalov D.M., Danilova N.V., Sorokin N.I., Kamalov A.A., Mitkov V.V. Quantitative contrast enhanced transrectal ultrasound (relative parameters) in prostate cancer diagnosis and prediction of aggressiveness: preliminary results. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020; 4: 13–33. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-4-13-33> (in Russian)