

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-3-12-25

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

А.В. Кадрев<sup>1, 2</sup>, М.Д. Митькова<sup>2</sup>, А.А. Рязанцев<sup>2</sup>,  
А.А. Камалов<sup>1</sup>, В.В. Митьков<sup>2</sup>

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

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

Цель исследования – выявление наиболее информативных относительных количественных показателей (индексов) ТРУЗИ с КУ в диагностике РПЖ с использованием результатов прицельной биопсии под контролем ТРУЗИ.

Материал и методы исследования: обследовано 75 пациентов с подозрением на рак предстательной железы по данным пальцевого ректального исследования и (или) повышением уровня общего простатспецифического антигена сыворотки

крови. При этом обязательным условием было наличие гипоэхогенных очагов в периферической зоне предстательной железы. Всем пациентам проводилась системная и прицельная биопсия. Прицельная биопсия осуществлялась из гипоэхогенных очагов – зон интереса, которые были предварительно выбраны для количественного анализа контрастного усиления. В соответствии с морфологическими данными были выделены две группы очагов: 30 очагов в группе “РПЖ” (основная группа) и 45 очагов

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

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

в группе “не РПЖ” (группа сравнения). ТРУЗИ выполнялись на аппарате Epiq 5 (Philips, Нидерланды) внутрисполостным микроконвексным датчиком 4–10 МГц. Использовался ультразвуковой контрастный препарат Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария). При анализе кривой “время-интенсивность” оценивались следующие безразмерные индексы, представляющие собой отношение соответствующих абсолютных параметров в зоне интереса и эталонной зоне: индекс WIR (wash-in rate), индекс TTP (time to peak), индекс PI (peak intensity), индекс MTT (mean transit time), индекс TRH (time from peak to one half) и индекс RT (rise time).

Результаты исследования: достоверные различия между группами получены по индексам WIR ( $P < 0,0001$ ), PI ( $P < 0,0001$ ), TTP ( $P = 0,0008$ ) и RT ( $P = 0,0248$ ). Тест “индекс PI  $> 1,174$  – рак предстательной железы” характеризуется чувствительностью 83,3%, специфичностью 88,9%, предсказательной ценностью положительного теста 83,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 88,9%, AUC 0,910. Тест “индекс WIR  $> 1,432$  – рак предстательной железы” характеризуется чувствительностью 76,7%, специфичностью 82,2%, предсказательной ценностью положительного теста 74,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 84,1%, AUC 0,808. Тест “индекс

TTP  $\leq 0,936$  – рак предстательной железы” характеризуется чувствительностью 73,3%, специфичностью 66,7%, предсказательной ценностью положительного теста 59,5%, предсказательной ценностью отрицательного теста 78,9%, AUC 0,729. Определяется достоверная корреляция умеренной силы между суммой Глисона и индексом PI ( $r_s = 0,394$ ,  $P = 0,0311$ ).

**Выводы:** использование относительных параметров (индексов) количественного анализа трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением может привести к повышению эффективности прицельных биопсий. Индексы отличаются большей информативностью, чем абсолютные параметры.

**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., 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. С. 12–25. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-3-12-25.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по частоте распространения злокачественным новообразованием среди мужского населения в мире [1]. В Российской Федерации в 2019 г. данное заболевание было впервые диагностировано у 40 986 мужчин [2]. При этом в нашей стране сохраняется стойкая тенденция к росту заболеваемости и смертности от РПЖ [3]. Тот факт, что только 59,7% опухолей в настоящее время обнаруживаются на стадии I–II, то есть значительное количество диагностируется в стадиях местного распространения и отдаленного метастазирования [2], подчеркивает важность более ранней диагностики этого заболевания.

Текущие исследования в области выявления РПЖ в основном сосредоточены на двух основных направлениях: выявление факторов риска заболевания, требующих регулярного скрининга, и определение методов визуализации для своевременной диагностики заболевания. Ранее в исследованиях было продемонстрировано, что между микрососудистой плотностью и наличием РПЖ, его патологоанатомической стадией, суммой Глисона и частотой рецидивирования имеются прямые корреляции [4, 5]. Для повышения частоты выявления РПЖ путем визуализации сосудистой сети опухоли предпринимались попытки использовать методики доплеровской визуализации [6, 7]. Однако с их помощью можно ви-

зуализировать только относительно крупные сосуды. Вследствие этого применение доплеровских цветокодированных методик с целью диагностики РПЖ на сегодня весьма ограничено [8, 9]. Поэтому, как и в других областях применения диагностического ультразвука, для улучшения выявляемости опухолей ПЖ было предложено использовать ультразвуковое исследование (УЗИ) с контрастным усилением (КУ) [10–12].

В ранних работах по выявлению РПЖ для оценки контрастирования применяли цветовое и энергетическое доплеровское картирование [10–13]. Было показано, что трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) с КУ обладает большей точностью в диагностике РПЖ, чем исходная доплеровская визуализация [10–12]. Однако при использовании цветового и энергетического доплеровского картирования для визуализации эффекта КУ происходит чрезмерное усиление эхосигнала, приводящее к появлению артефактов [14]. Поэтому в настоящее время для ТРУЗИ ПЖ с КУ применяется гармоническая серошкальная визуализация с использованием низкой акустической мощности. При этом производится разделение нелинейного отраженного ультразвукового сигнала, вызванного колебаниями микропузырьков ультразвукового контрастного препарата, и линейного сигнала, отраженного тканями [14]. В ряде исследований по оценке возможностей качественных параметров контрастирования подозрительных очагов было установлено, что ТРУЗИ с КУ имеет более высокую точность в диагностике РПЖ по сравнению с систематической биопсией [15, 16].

Серьезными недостатками качественной визуальной оценки являются ее зависимость от оператора, а также тот факт, что изменения перфузии железы, указывающие на подозрительный очаг, присутствуют на изображениях в течение короткого промежутка времени [17]. Чтобы преодолеть эти недостатки, было предложено использовать при интерпретации результатов ТРУЗИ с КУ методы количественной оценки, основанной на анализе кривых “время–интенсивность” (time-intensity curve). В некоторых исследованиях проводился сравнительный анализ абсолютных количественных показателей контрастирования

в подозрительных на РПЖ очагах с дальнейшей прицельной биопсией данных очагов [18–20]. Было продемонстрировано, что эти параметры контрастирования имеют неплохие значения диагностической точности, но при этом способность абсолютных параметров к дифференцировке “РПЖ – не РПЖ” может быть ограничена наличием фоновой изменчивости контрастирования тканей у разных пациентов.

При другом методе количественного анализа кривых “время–интенсивность” первая область интереса размещается на подозрительном по данным ТРУЗИ участке ПЖ, а другая (контрольная) область – на неизменной паренхиме или участке железы с доброкачественными изменениями, оцененными при ТРУЗИ. Затем проводится сравнение параметров контрастирования с расчетом относительных параметров (отношений, сумм, разностей). На настоящее время имеется лишь небольшое количество опубликованных работ, посвященных использованию относительных параметров, в которых были показаны многообещающие результаты [21–24].

Цель нашего исследования – выявление наиболее информативных относительных количественных показателей (индексов) ТРУЗИ с КУ в диагностике РПЖ с использованием результатов прицельной биопсии под контролем ТРУЗИ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данную (вторую) часть исследования были включены 75 пациентов с подозрением на наличие РПЖ, проходивших обследование в Медицинском научно-образовательном центре Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (г. Москва). Возраст пациентов колебался от 49,0 до 88,0 лет (медиана – 64,0 года, интерквартильный размах – 60,0–70,0 года, 2,5–97,5-й перцентили – 51,0–81,3 года). Медиана объема ПЖ – 55,5 см<sup>3</sup>, интерквартильный размах – 42,1–77,0 см<sup>3</sup>, 2,5–97,5-й перцентили – 24,3–207,2 см<sup>3</sup>, минимальное – максимальное значения – 16,8–276,0 см<sup>3</sup>. Медиана уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови – 7,18 нг/мл, интерквартильный размах – 5,48–12,31 нг/мл, 2,5–97,5-й процен-

тили – 1,66–77,09 нг/мл, минимальное – максимальное значения – 1,08–151,00 нг/мл. Предварительно в каждом случае было получено письменное согласие пациента на участие в исследовании по утвержденной форме. Выполнение данной работы было одобрено локальным этическим комитетом.

Пациент включался в исследование при повышении уровня общего ПСА сыворотки крови и (или) подозрительных результатах пальцевого ректального исследования при обязательном наличии подозрительных на РПЖ гипоэхогенных очагов в периферической зоне органа. В диагностический алгоритм исследования входили: стандартное ТРУЗИ ПЖ и семенных пузырьков с оценкой кровотока (1), ТРУЗИ ПЖ с КУ (2) и трансректальная пункционная биопсия ПЖ под ультразвуковым контролем (3). Все ТРУЗИ и биопсии проводились с использованием ультразвукового сканера Epiq 5 (Philips, Нидерланды) при помощи внутриволнового микроконвексного датчика 4–10 МГц. При обнаружении гипоэхогенных очагов описывались их локализация, размеры и васкуляризация при энергетическом доплеровском картировании.

При проведении ТРУЗИ с КУ пациент находился лежа на левом боку. В качестве ультразвукового контрастного препарата применялся Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария), который вводился внутривенно в дозировке 2,4 мл с последующим введением 5,0 мл 0,9% -ного раствора натрия хлорида. Использовался специализированный режим сканирования с низким механическим индексом (0,07). В момент введения ультразвукового контрастного препарата стартовала запись видеопетли длительностью не менее 120 с. Сканирование ПЖ проводилось в поперечной плоскости, во время исследования датчик и пациент оставались неподвижны. В течение всего времени проведения ТРУЗИ с КУ полученное изображение отображалось в виде двойного экрана, в правой половине которого демонстрировался В-режим, в левой – режим КУ. При дальнейшей оценке выполнялся количественный анализ полученной видеопетли с помощью программного обеспечения ультразвукового аппарата QLAB 11.0 (Philips, Нидерланды). Результат оценки был представлен кривой “время–интенсивность” (рис. 1, 2), параметры которой автоматиче-

чески отображались на мониторе сканера в виде абсолютных значений.

Подробное изложение методики исследования и описательная статистика абсолютных параметров количественного анализа КУ представлены в первой части исследования [25].

При анализе кривой “время–интенсивность” помимо абсолютных параметров были оценены соответствующие относительные параметры (индексы). Для расчета индексов первое окно опроса (зона интереса) располагали на очаге, второе окно опроса (эталонная зона) – на эталонной области с неизменной тканью ПЖ или изменениями, не подозрительными на РПЖ при стандартном ТРУЗИ.

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:

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

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:

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

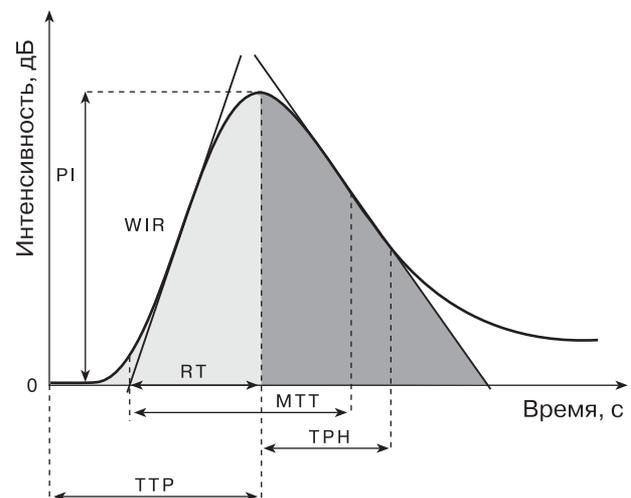


Рис. 1. Параметры кривой “время–интенсивность”.

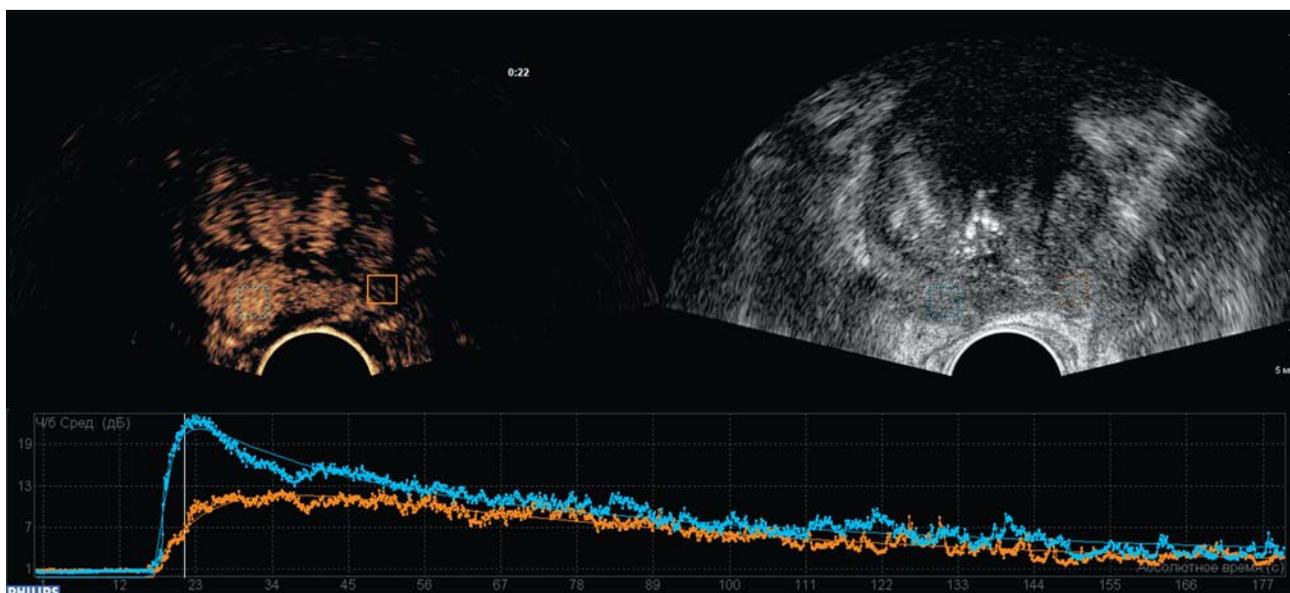


Рис. 2. ТРУЗИ с внутривенным контрастированием. Кривые “время–интенсивность”. ROI и кривая синего цвета соответствуют зоне интереса (РПЖ), ROI и кривая оранжевого цвета – эталонной зоне.

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

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

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

$$\text{индекс МТТ} = \frac{\text{МТТ}_{\text{зона интереса}}}{\text{МТТ}_{\text{эталонная зона}}}$$

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

$$\text{индекс ТРН} = \frac{\text{ТРН}_{\text{зона интереса}}}{\text{ТРН}_{\text{эталонная зона}}}$$

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

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

Окончательный диагноз у всех пациентов был верифицирован с помощью трансректальной биопсии ПЖ под ультразвуковым контролем, которая выполнялась под местной анестезией 1%-ным раствором лидокаина и (или) гелем “Катеджель”. Прицельная биопсия осуществлялась с забором от одного до четырех образцов из гипоэхогенных очагов – зон интереса, предварительно выбранных для количественного анализа КУ. Системная биопсия ПЖ проводилась по 12-точечному протоколу. Каждый биоптат маркировался в соответствии с местом забора образца. Патологоанатомическое исследование проводилось по стандартному протоколу с определением суммы Глисона в каждом из столбиков с наличием РПЖ.

При анализе результатов исследования значения индексов, полученные в подозрительном очаге, сопоставлялись с данными прицельной биопсии этого очага. В соответствии с морфологическими данными были выделены две группы очагов: 30 очагов в группе “РПЖ” (основная группа) и 45 очагов в группе “не РПЖ” (группа сравнения). В группе “РПЖ” в 6 (20,0%) случаях была выявлена сумма Глисона 6, в 13 (43,3%) – сумма Глисона 7 (3 + 4), в 3 (10,0%) – сумма Глисона 7 (4 + 3), в 6 (20,0%) – сумма Глисона 8 и в 2 (6,7%) – сумма Глисона 9.

Статистическая обработка количественных параметров проведена с помощью программы MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software Ltd., Belgium; 2020). Количественные данные проверялись на нормальность распределения, после чего было принято решение о представлении количественных данных в виде медианы,  $M$  (среднее значение)  $\pm \sigma$  (стандартное отклонение), интерквартильного размаха (25–75-й процентиля), 2,5–97,5-го перцентилей и минимального – максимального значений. Для сравнения количественных параметров, не подчиняющихся нормальному распределению, 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  $P \leq 0,05$ . На основании ретроспективной оценки результатов исследования (выделение групп на основе результирующего фактора) проводился ROC-анализ. ROC-анализ осуществлялся относительно очагов, а не пациентов. Информативность количественных тестов характеризовали предоставлением значений площади под кривой (area under curve – AUC), чувствительности, специфичности, предсказательной ценно-

сти 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  $AUC \geq 0,9$ , хорошие – при  $0,8 \leq AUC < 0,9$ , приемлемые – при  $0,7 \leq AUC < 0,8$  [26]. 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

Относительные количественные параметры ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием представлены в табл. 1. Достоверные различия в группах “РПЖ” и “не РПЖ” получены по таким параметрам, как индекс WIR, индекс PI (оба параметра различались при  $P < 0,0001$ ), индекс ТТР ( $P = 0,0008$ ), индекс RT ( $P = 0,0248$ ). Интересно, что при сравнении аналогичных абсолютных параметров в зонах интереса были получены достоверные различия также по WIR ( $P = 0,0026$ ) и RT ( $P = 0,0047$ ) [25].

Таблица 1. Количественные параметры (индексы) ТРУЗИ ПЖ с КУ в обеих группах ( $n = 75$ )

Параметры	Медиана	$M \pm \sigma$	25–75-й процентиля	2,5–97,5-й процентиля	Минимальное – максимальное значения
Основная группа ( $n = 30$ )					
Индекс WIR*	1,922	$2,009 \pm 1,027$	1,456–2,419	0,634–5,067	0,617–5,496
Индекс ТТР**	0,882	$0,883 \pm 0,142$	0,803–0,946	0,628–1,267	0,626–1,329
Индекс PI*	1,435	$1,519 \pm 0,436$	1,194–1,656	0,679–2,534	0,545–2,560
Индекс МТТ	0,996	$1,068 \pm 0,417$	0,777–1,267	0,592–2,414	0,584–2,680
Индекс ТРН	0,976	$1,078 \pm 0,428$	0,782–1,251	0,562–2,355	0,547–2,558
Индекс RT***	0,757	$0,902 \pm 0,407$	0,672–1,115	0,420–2,024	0,416–2,077
Группа сравнения ( $n = 45$ )					
Индекс WIR	0,973	$1,102 \pm 0,495$	0,758–1,318	0,435–2,509	0,371–2,750
Индекс ТТР	0,969	$0,988 \pm 0,138$	0,896–1,062	0,715–1,314	0,673–1,360
Индекс PI	1,022	$1,028 \pm 0,195$	0,963–1,105	0,496–1,528	0,462–1,529
Индекс МТТ	1,009	$1,032 \pm 0,261$	0,916–1,117	0,557–1,742	0,540–1,971
Индекс ТРН	0,976	$1,078 \pm 0,428$	0,782–1,251	0,562–2,355	0,547–2,558
Индекс RT	1,053	$1,062 \pm 0,353$	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  $P = 0,0248$ .

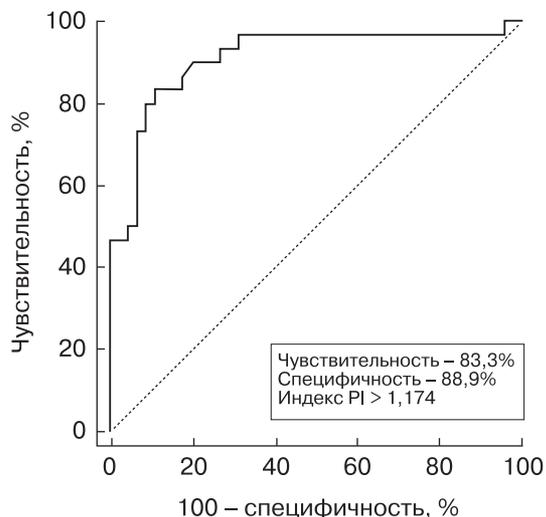


Рис. 3. ROC-кривая индекса PI в диагностике РПЖ (AUC – 0,910).

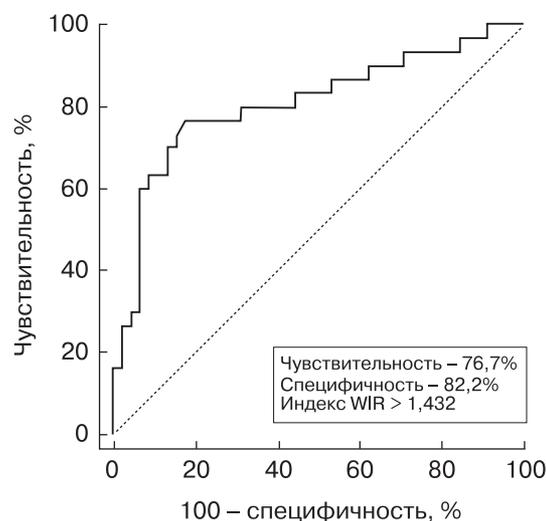


Рис. 4. ROC-кривая индекса WIR в диагностике РПЖ (AUC – 0,808).

При проведении корреляционного анализа относительных количественных параметров ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием, с одной стороны, и суммы Глисона в зоне интереса (прицельная биопсия), с другой стороны, достоверная умеренной силы корреляция получена только для индекса PI ( $r_s = 0,394$ ,  $P = 0,0311$ ). Данный результат практически полностью совпал с результатом оценки связи с суммой Глисона соответствующего абсолютного параметра – PI в зоне интереса ( $r_s = 0,378$ ,

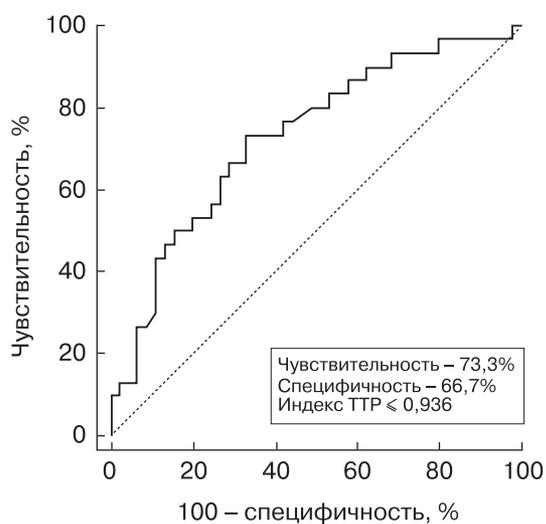


Рис. 5. ROC-кривая индекса TTP в диагностике РПЖ (AUC – 0,729).

$P = 0,0393$ ) [25]. Заметные же достоверные корреляции с суммой Глисона таких абсолютных параметров, как WIR в зоне интереса ( $r_s = 0,521$ ,  $P = 0,0032$ ) и TTP в зоне интереса ( $r_s = -0,503$ ,  $P = 0,0046$ ) [25], не нашли подтверждения при анализе соответствующих относительных параметров.

При проведении ROC-анализа относительных количественных параметров ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием, по которым при сравнении двух групп определялись достоверные различия, получены следующие результаты. Тест “индекс PI > 1,174 – РПЖ” характеризуется чувствительностью 83,3%, специфичностью 88,9%, предсказательной ценностью положительного теста 83,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 88,9%, AUC 0,910 (рис. 3).

Тест “индекс WIR > 1,432 – РПЖ” характеризуется чувствительностью 76,7%, специфичностью 82,2%, предсказательной ценностью положительного теста 74,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 84,1%, AUC 0,808 (рис. 4).

Тест “индекс TTP ≤ 0,936 – РПЖ” характеризуется чувствительностью 73,3%, специфичностью 66,7%, предсказательной ценностью положительного теста 59,5%, предсказательной ценностью отрицательного теста 78,9%, AUC 0,729 (рис. 5).

Тест “индекс RT ≤ 0,892 – РПЖ” характеризуется чувствительностью 70,0%, спе-

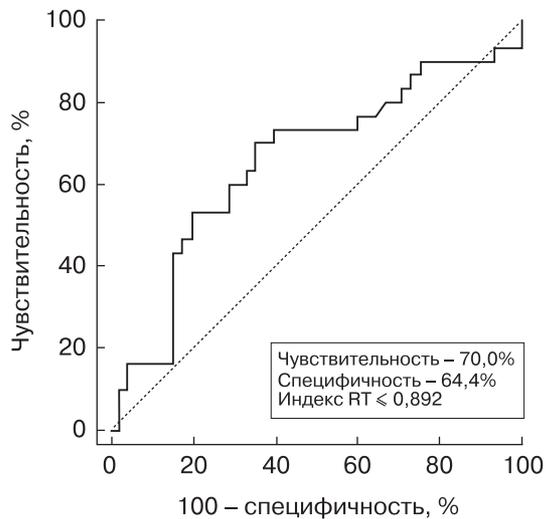


Рис. 6. ROC-кривая индекса RT в диагностике РПЖ (AUC – 0,654).

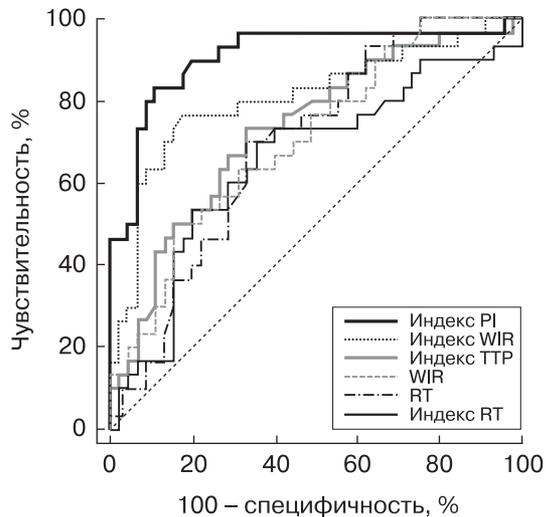


Рис. 7. Сравнение ROC-кривых абсолютных [25] и относительных параметров ТРУЗИ ПЖ с КУ в диагностике РПЖ.

Таблица 2. AUC тестов, основанных на использовании абсолютных [25] и относительных параметров ТРУЗИ ПЖ с КУ в диагностике РПЖ

Параметры	AUC	m	95%-й ДИ
Индекс PI	0,910	0,0385	0,821–0,964
Индекс WIR	0,808	0,0556	0,700–0,890
Индекс ТТР	0,729	0,0602	0,613–0,825
WIR	0,706	0,0605	0,590–0,806
RT	0,694	0,0606	0,577–0,795
Индекс RT	0,654	0,0678	0,535–0,760

Примечание: параметры расположены в порядке убывания значений AUC соответствующих тестов.

цифичностью 64,4%, предсказательной ценностью положительного теста 56,8%, предсказательной ценностью отрицательного теста 76,3%, AUC 0,654 (рис. 6).

Результаты сравнения ROC-кривых наиболее информативных тестов, основанных на использовании абсолютных [25] и относительных параметров ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием, представлены в табл. 2 и на рис. 7. AUC теста с индексом PI достоверно выше AUC всех остальных тестов ( $P = 0,0011-0,0444$ ). Кроме того, AUC теста с индексом WIR достоверно выше AUC тестов с индексом ТТР ( $P = 0,0218$ ) и индексом RT ( $P = 0,0006$ ); AUC теста с индексом ТТР достоверно выше AUC теста с индексом RT ( $P = 0,0274$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нескольких исследованиях были проведены сравнения значений абсолютных параметров контрастирования, полученных при анализе кривых “время–интенсивность”, между очагами РПЖ и очагами с отсутствием злокачественного поражения [18, 20, 27]. Так, Y. Zhu et al. (2010) [18] в качестве наиболее значимых абсолютных количественных показателей предложили: 1) время поступления (arrival time, AT, с) – интервал времени от момента введения ультразвукового контрастного препарата до момента, когда интенсивность сигнала в зоне интереса возрастала до 20% от пиковой (в нашей работе данный параметр не оценивался ни в виде абсолютного значения, ни в виде соответствующего индекса); 2) ТТР (с); 3) PI (дБ). Периферические опухоли высокой степени злокачественности имели более высокие значения PI ( $9,16 \pm 3,57$  дБ против  $5,78 \pm 2,49$  дБ) и более низкие значения AT ( $20,75 \pm 4,40$  с против  $24,48 \pm 6,95$  с) и ТТР ( $27,59 \pm 5,74$  с против  $32,27 \pm 8,68$  с), чем очаги без подтвержденного РПЖ ( $P < 0,05$ ) (здесь и далее количественные данные в работе представлены в виде  $M \pm \sigma$ ). При этом параметры контрастирования опухолей низкой степени злокачественности (AT –  $24,13 \pm 6,25$  с, ТТР –  $31,36 \pm 7,83$  с) значимо не отличались от таковых в доброкачественных очагах ( $P > 0,05$ ), за исключением достоверно более высоких значений PI ( $7,02 \pm 3,45$  дБ) ( $P = 0,022$ ) [18].

A.D.J. Baur et al. (2018) [20] анализировали 11 параметров кривой “время–интенсивность” подозрительных периферических очагов у 92 пациентов. Было обнаружено, что из всех показателей только параметр ТТР продемонстрировал достоверные различия ( $P = 0,05$ ) между группами доброкачественных очагов и очагов РПЖ. По результатам ROC-анализа был предложен информативный тест “ТТР  $< 12,86$  с – РПЖ” с чувствительностью 69,0%, специфичностью 63,3%, предсказательной ценностью положительного теста 64,5%, предсказательной ценностью отрицательного теста 67,9%, AUC 0,650. Еще раз отметим, что ни АТ, ни РІ, ни другие абсолютные показатели значимых различий не продемонстрировали [20].

Интересные данные, оценивающие влияние различных факторов на степень КУ в подозрительных на РПЖ участках, были опубликованы J. Jiang et al. (2012) [27] на основе анализа 139 пациентов с подозрением на наличие РПЖ. Среднее значение РІ в злокачественных очагах было достоверно выше, чем в доброкачественных ( $9,82 \pm 3,73$  дБ против  $7,51 \pm 2,97$  дБ) ( $P < 0,001$ ) (здесь и далее количественные данные в работе представлены в виде  $M \pm \sigma$ ). Факторами, влияющими на значения РІ, были: (1) локализация опухолевых очагов и (2) их оценка по шкале Глисона. При этом локализация очага оказала более сильное влияние на РІ по сравнению с суммой Глисона ( $P = 0,000$  и  $P = 0,040$  соответственно). Кроме того, РІ опухолей диаметром  $> 5$  мм была значительно выше, чем опухолей диаметром  $\leq 5$  мм ( $9,28 \pm 2,46$  дБ против  $6,69 \pm 2,65$  дБ) ( $P < 0,001$ ). Авторами был сделан вывод, что очаги РПЖ с более высокой оценкой по шкале Глисона, большего размера, расположенные в латеральных отделах периферической зоны, с большей вероятностью будут демонстрировать высокие значения РІ. Однако очаги с более низкими значениями РІ, расположенные в медиальных отделах периферической зоны, также следует рассматривать как подозрительные на РПЖ [27].

В предыдущей нашей работе [25] абсолютными параметрами КУ, по которым были выявлены достоверные различия при сравнении зон интереса между группами очагов “РПЖ” и “не РПЖ”, явились WIR ( $P = 0,0026$ ) и RT ( $P = 0,0047$ ). Тест “WIR  $>$

2,114 дБ/с – РПЖ” характеризовался чувствительностью 50,0%, специфичностью 84,4%, предсказательной ценностью положительного теста 68,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 71,7%, AUC 0,706. Тест “RT  $\leq 6,718$  с – РПЖ” характеризовался чувствительностью 70,0%, специфичностью 66,7%, предсказательной ценностью положительного теста 58,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 76,9%, AUC 0,694 [25].

Гипотезой настоящего исследования было предположение, что, если исключить индивидуальные различия между пациентами, влияющие на фоновую изменчивость контрастирования тканей (связанные с параметрами гемодинамики, конституцией пациентов, объемом ПЖ и т.д.), диагностическая точность показателей контрастирования в выявлении РПЖ может улучшиться. В данной работе параметры контрастирования подозрительных очагов сравнивались с параметрами контрастирования эталонной зоны (участка неизменной паренхимы железы или участка с доброкачественными изменениями по данным ТРУЗИ) путем вычисления индексов.

Надо отметить, что одной из первых публикаций, в которых проводилась оценка относительных параметров (индексов) кривой “время–интенсивность”, было исследование J. Tang et al. (2007) [21]. При оценке эффективности использования абсолютных параметров КУ у 66 пациентов с гипоехогенными участками в периферической зоне ПЖ значимые различия между доброкачественными и злокачественными очагами были определены только для РІ ( $P = 0,004$ ). Авторы анализировали три показателя: 1) ТТР, 2) РІ и 3) время до начала усиления (time to enhancement, ТТЕ, с). Тест “РІ  $> 9,2$  дБ – РПЖ” характеризовался чувствительностью 65,2%, специфичностью 72,7%, AUC 0,74. Когда авторы применили у этой же группы пациентов относительные параметры (разность ТТР, РІ и ТТЕ соответственно рассчитывали путем вычитания параметров, измеренных в эталонной зоне, из параметров, измеренных в зонах интереса), значимые различия определялись для двух показателей – разности РІ ( $P = 0,02$ ) и разности ТТЕ ( $P = 0,04$ ). При этом оптимальным дискриминационным параметром была разность РІ с чувствительностью

71,4%, специфичностью 81,8%, AUC 0,73 (тест “разность PI > 2,5 дБ – РПЖ”) [21].

В пилотной работе Е.М. Jung et al. (2012) [23] 20 пациентам с РПЖ, верифицированным с помощью биопсии, перед радикальной простатэктомией выполнялось ТРУЗИ с КУ. Результаты анализа перфузии сравнивали с результатами гистологии после операции. Проводилась оценка WIR, RT и МТТ в подозрительных очагах по сравнению с нормальной паренхимой ПЖ путем вычисления их отношений (индексов). Самый высокий уровень выявления РПЖ был получен при использовании индекса WIR (чувствительность – 88%, специфичность – 100%, предсказательная ценность положительного теста – 60%, предсказательная ценность отрицательного теста – 90%) [23]. Два из трех указанных относительных параметров кривой “время–интенсивность” (индекс WIR и индекс RT) показали свою диагностическую эффективность и в нашем исследовании. Однако необходимо отметить, что авторами статьи [23] не приводятся ни стандартные параметры исследуемой группы (уровень ПСА, объем ПЖ, сумма Глисона), ни численные значения абсолютных показателей КУ, ни численные значения относительных показателей КУ, ни пороговые значения тестов, что затрудняет сравнение их результатов с результатами нашей и других работ.

Н. Huang et al. (2016) [24] изучали информативность количественных параметров контрастирования при анализе 134 узлов периферической зоны ПЖ у 132 пациентов с последующим гистологическим подтверждением при помощи биопсии. Были изучены 7 показателей кривой “время–интенсивность”: АТ, PI, МТТ, AUC кривой “время–интенсивность”, время полувыведения (time from peak to one half, ТРН, с), WIR и ТТР. Значения абсолютных параметров PI, AUC кривой “время–интенсивность” ( $P < 0,001$  для обоих параметров), МТТ ( $P = 0,011$ ) и ТРН ( $P = 0,040$ ) злокачественных узлов были достоверно выше, чем в доброкачественных узлах. Относительные количественные параметры были получены путем суммирования показателей контрастирования узлов с показателями контрастирования периферической зоны без признаков РПЖ. Наиболее информативными параметрами в диагностике РПЖ были

сумма PI и сумма AUC кривой “время–интенсивность” (перечисление в порядке информативности). Использование суммы PI значительно улучшило выявляемость РПЖ по сравнению с использованием PI: чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного теста, предсказательная ценность отрицательного теста увеличились с 66,7, 73,7, 64,3 и 75,7% до 79,6, 90,8, 86,0 и 86,3% соответственно. Использование суммы AUC кривой “время–интенсивность” также улучшило выявляемость РПЖ по сравнению с использованием AUC кривой “время–интенсивность”: чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного теста, предсказательная ценность отрицательного теста увеличились с 53,7, 81,6, 67,4 и 71,3% до 72,2, 92,1, 86,7 и 82,4% соответственно [24]. Необходимо отметить, что и в этой работе не даны пороговые значения изучаемых тестов и численные значения сумм параметров, однако численные значения абсолютных параметров представлены в виде  $M \pm \sigma$ .

В нашей работе наиболее информативным относительным параметром был индекс PI, с операционными характеристиками теста, аналогичными полученным Н. Huang et al. [24] (с учетом того, что в работе оценивалась сумма, а не отношение параметров в зонах интереса), и более высокими результатами информативности, чем в исследовании J. Tang et al. [21] (с учетом того, что в работе оценивалась разность, а не отношение параметров в зонах интереса). В нашей работе также доказано, что использование индексов WIR и RT имеет высокую диагностическую информативность, что сходно с выводами, полученными Е.М. Jung et al. [23] (с учетом того, что в работе также оценивалось отношение параметров в зонах интереса). В нашем исследовании еще один параметр (индекс ТТР) продемонстрировал достаточную информативность, в отличие от данных J. Tang et al. [21] и Н. Huang et al. [24]. При ранжировании абсолютных и относительных параметров КУ по информативности (AUC) в нашем исследовании на первое место вышел индекс PI, за ним следуют индекс WIR и индекс ТТР, далее WIR, RT и индекс RT ( $P < 0,05$ ). Причем AUC двух последних параметров  $< 0,7$ .

Что касается выявления возможных корреляций относительных количественных параметров ТРУЗИ с КУ, с одной стороны, и суммы Глисона в зоне интереса, с другой стороны, нами была получена достоверная умеренной силы корреляция только для индекса PI ( $r_s = 0,394$ ,  $P = 0,0311$ ). Такой же тип корреляции оценивался Е.М. Jung et al. [23]. В отличие от наших данных, авторы выявили более значимые корреляции с суммой Глисона, но это касалось других параметров – индекса WIR ( $r_s = 0,728$ ,  $P < 0,05$ ) и индекса МТТ ( $r_s = 0,525$ ,  $P < 0,05$ ). В работе [23] параметр PI ни в абсолютном, ни в относительном применении не рассматривался. Поэтому сравниваемые данные противоречивыми называть нельзя.

## ВЫВОДЫ

1) Относительные параметры (индексы) ТРУЗИ с КУ можно использовать в диагностике РПЖ для характеристики гипоехогенных участков в периферической зоне с последующей прицельной биопсией. Они отличаются большей информативностью, чем абсолютные параметры.

2) При сравнении групп “РПЖ” и “не РПЖ” достоверные различия получены по индексам WIR ( $P < 0,0001$ ), PI ( $P < 0,0001$ ), ТТР ( $P = 0,0008$ ) и RT ( $P = 0,0248$ ).

3) Тест “индекс PI  $> 1,174$  – РПЖ” характеризуется чувствительностью 83,3%, специфичностью 88,9%, предсказательной ценностью положительного теста 83,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 88,9%, AUC 0,910.

4) Тест “индекс WIR  $> 1,432$  – РПЖ” характеризуется чувствительностью 76,7%, специфичностью 82,2%, предсказательной ценностью положительного теста 74,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 84,1%, AUC 0,808.

5) Тест “индекс ТТР  $\leq 0,936$  – РПЖ” характеризуется чувствительностью 73,3%, специфичностью 66,7%, предсказательной ценностью положительного теста 59,5%, предсказательной ценностью отрицательного теста 78,9%, AUC 0,729.

6) Определяется достоверная корреляция умеренной силы между суммой Глисона и индексом PI ( $r_s = 0,394$ ,  $P = 0,0311$ ).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. V. 68. No. 6. P. 394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2020. 239 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2019. 250 с.
4. Miyata Y., Sakai H. Reconsideration of the clinical and histopathological significance of angiogenesis in prostate cancer: usefulness and limitations of microvessel density measurement // *Int. J. Urol.* 2015. V. 22. No. 9. P. 806–815. Doi: 10.1111/iju.12840.
5. Erbersdobler A., Isbarn H., Dix K., Steiner I., Schlomm T., Mirlacher M., Sauter G., Haese A. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study // *World J. Urol.* 2010. V. 28. No. 6. P. 687–692. Doi: 10.1007/s00345-009-0471-4.
6. 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. V. 105. No. 9. P. 1237–1241. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08958.x.
7. Sauvain J.L., Sauvain E., Papavero R., Louis D., Rohmer P. Limiting overdiagnosis of low-risk prostate cancer through an evaluation of the predictive value of transrectal and power Doppler ultrasonography // *J. Ultrasound.* 2016. V. 19. No. 4. P. 275–280. Doi: 10.1007/s40477-016-0218-1.
8. Halpern E.J. Contrast-enhanced ultrasound imaging of prostate cancer // *Rev. Urol.* 2006. V. 8. Suppl. 1. P. S29–S37.
9. 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. V. 89. No. 1060. P. 20150830. Doi: 10.1259/bjr.20150830.
10. Halpern E.J., Verkh L., Forsberg F., Gomella L.G., Mattrey R.F., Goldberg B.B. Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate // *Am. J. Roentgenol.* 2000. V. 174. No. 6. P. 1575–1580. Doi: 10.2214/ajr.174.6.1741575.
11. Halpern E.J., Rosenberg M., Gomella L.G. Prostate cancer: contrast-enhanced us for detection // *Radiology.* 2001. V. 219. No. 1. P. 219–225. Doi: 10.1148/radiology.219.1.r01ap21219.
12. Roy C., Buy X., Lang H., Saussine C., Jacqmin D. Contrast enhanced color Doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure //

- J. Urol. 2003. V. 170. No. 1. P. 69–72.  
Doi: 10.1097/01.ju.0000072342.01573.8d.
13. Mitterberger M.J., Aigner F., Horninger W., Ulmer H., Cavuto S., Halpern E.J., Frauscher F. Comparative efficiency of contrast-enhanced colour Doppler ultrasound targeted versus systematic biopsy for prostate cancer detection // *Eur. Radiol.* 2010. V. 20. No. 1. P. 2791–2796.  
Doi: 10.1007/s00330-010-1860-1.
  14. 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.
  15. Halpern E.J., Gomella L.G., Forsberg F., McCue P.A., Trabulsi E.J. Contrast enhanced transrectal ultrasound for the detection of prostate cancer: a randomized, double-blind trial of dutasteride pretreatment // *J. Urol.* 2012. V. 188. No. 5. P. 1739–1745. Doi: 10.1016/j.juro.2012.07.021.
  16. Cornelis F., Rigou G., Le Bras Y., Coutouly X., Hubrecht R., Yacoub M., Pasticier G., Robert G., Grenier N. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings // *Radiology.* 2013. V. 269. No. 1. P. 159–166.  
Doi: 10.1148/radiol.13122393.
  17. Dietrich C.F., Averkiou M.A., Correas J.M., Lassau N., Leen E., Piscaglia F. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 4. P. 344–351. Doi: 10.1055/s-0032-1313026.
  18. Zhu Y., Chen Y., Jiang J., Wang R., Zhou Y., Zhang H. Contrast-enhanced harmonic ultrasonography for the assessment of prostate cancer aggressiveness: a preliminary study // *Korean J. Radiol.* 2010. V. 11. No. 1. P. 75–83.  
Doi: 10.3348/kjr.2010.11.1.75.
  19. Xu G., Wu J., Yao M.H., Yao X.D., Peng B., Wei Q., Xu H.X., Wu R. Parameters of prostate cancer at contrast-enhanced ultrasound: correlation with prostate cancer risk // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. V. 8. No. 2. P. 2562–2569.
  20. Baur A.D.J., Schwabe J., Rogasch J., Maxeiner A., Penzkofer T., Stephan C., Rudl M., Hamm B., Jung E.M., Fischer T. A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness // *Eur. Radiol.* 2018. V. 28. No. 5. P. 1949–1960. Doi: 10.1007/s00330-017-5192-2.
  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. V. 26. No. 12. P. 1671–1679.  
Doi: 10.7863/jum.2007.26.12.1671.
  22. Valentino M., De Matteis M., Casadio Baleni M., Monteduro F., Paganelli F., Pavlica P., Barozzi L. Contrast-enhanced US of the prostate with time/intensity curves: preliminary results // *J. Ultrasound.* 2008. V. 11. No. 1. P. 8–11.  
Doi: 10.1016/j.jus.2007.10.004.
  23. Jung E.M., Wiggermann P., Greis C., Eder F., Ehrich J., Jung W., Schreyer A.G., Stroszczynski 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. V. 52. No. 2–4. P. 167–177. Doi: 10.3233/CH-2012-1594.
  24. 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. V. 6. P. 38643. Doi: 10.1038/srep38643.
  25. Кадрев А.В., Митькова М.Д., Рязанцев А.А., Камалов А.А., Митьков В.В. Количественный анализ трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы (абсолютные параметры): предварительные результаты // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2020. № 2. С. 13–26. Doi: 10.24835/1607-0771-2020-2-13-26.
  26. Hosmer D.W., Lemeshow S. Assessing the fit of the model // *Applied Logistic Regression.* 2<sup>nd</sup> ed. / Ed. by D.W. Hosmer, S. Lemeshow. NY: John Wiley&Sons, 2000. P. 143–202.
  27. Jiang J., Chen Y.Q., Zhu Y.K., Yao X.H., Qi J. Factors influencing the degree of enhancement of prostate cancer on contrast-enhanced transrectal ultrasonography: correlation with biopsy and radical prostatectomy specimens // *Br. J. Radiol.* 2012. V. 85. No. 1019. P. e979–e986.  
Doi: 10.1259/bjr/63794331.

## REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. V. 68. No. 6. P. 394–424.  
Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Malignant tumours in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: National Medical Research Radiological Center, 2020. 239 p. (Document in Russian)
3. Malignant tumours in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: National Medical Research Radiological Center, 2019. 250 p. (Document in Russian)
4. Miyata Y., Sakai H. Reconsideration of the clinical and histopathological significance of angiogenesis in prostate cancer: usefulness and limitations of microvessel density measurement // *Int. J. Urol.* 2015. V. 22. No. 9. P. 806–815.  
Doi: 10.1111/iju.12840.

5. Erbersdobler A., Isbarn H., Dix K., Steiner I., Schlomm T., Mirlacher M., Sauter G., Haese A. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study // *World J. Urol.* 2010. V. 28. No. 6. P. 687–692. Doi: 10.1007/s00345-009-0471-4.
6. 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. V. 105. No. 9. P. 1237–1241. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08958.x.
7. Sauvain J.L., Sauvain E., Papavero R., Louis D., Rohmer P. Limiting overdiagnosis of low-risk prostate cancer through an evaluation of the predictive value of transrectal and power Doppler ultrasonography // *J. Ultrasound.* 2016. V. 19. No. 4. P. 275–280. Doi: 10.1007/s40477-016-0218-1.
8. Halpern E.J. Contrast-enhanced ultrasound imaging of prostate cancer // *Rev. Urol.* 2006. V. 8. Suppl. 1. P. S29–S37.
9. 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. V. 89. No. 1060. P. 20150830. Doi: 10.1259/bjr.20150830.
10. Halpern E.J., Verkh L., Forsberg F., Gomella L.G., Mattrey R.F., Goldberg B.B. Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate // *Am. J. Roentgenol.* 2000. V. 174. No. 6. P. 1575–1580. Doi: 10.2214/ajr.174.6.1741575.
11. Halpern E.J., Rosenberg M., Gomella L.G. Prostate cancer: contrast-enhanced us for detection // *Radiology.* 2001. V. 219. No. 1. P. 219–225. Doi: 10.1148/radiology.219.1.r01ap21219.
12. Roy C., Buy X., Lang H., Saussine C., Jacqmin D. Contrast enhanced color Doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure // *J. Urol.* 2003. V. 170. No. 1. P. 69–72. Doi: 10.1097/01.ju.0000072342.01573.8d.
13. Mitterberger M.J., Aigner F., Horninger W., Ulmer H., Cavuto S., Halpern E.J., Frauscher F. Comparative efficiency of contrast-enhanced colour Doppler ultrasound targeted versus systematic biopsy for prostate cancer detection // *Eur. Radiol.* 2010. V. 20. No. 1. P. 2791–2796. Doi: 10.1007/s00330-010-1860-1.
14. 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.
15. Halpern E.J., Gomella L.G., Forsberg F., McCue P.A., Trabulsi E.J. Contrast enhanced transrectal ultrasound for the detection of prostate cancer: a randomized, double-blind trial of dutasteride pretreatment // *J. Urol.* 2012. V. 188. No. 5. P. 1739–1745. Doi: 10.1016/j.juro.2012.07.021.
16. Cornelis F., Rigou G., Le Bras Y., Coutouly X., Hubrecht R., Yacoub M., Pasticier G., Robert G., Grenier N. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings // *Radiology.* 2013. V. 269. No. 1. P. 159–166. Doi: 10.1148/radiol.13122393.
17. Dietrich C.F., Averkiou M.A., Correas J.M., Lassau N., Leen E., Piscaglia F. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 4. P. 344–351. Doi: 10.1055/s-0032-1313026.
18. Zhu Y., Chen Y., Jiang J., Wang R., Zhou Y., Zhang H. Contrast-enhanced harmonic ultrasonography for the assessment of prostate cancer aggressiveness: a preliminary study // *Korean J. Radiol.* 2010. V. 11. No. 1. P. 75–83. Doi: 10.3348/kjr.2010.11.1.75.
19. Xu G., Wu J., Yao M.H., Yao X.D., Peng B., Wei Q., Xu H.X., Wu R. Parameters of prostate cancer at contrast-enhanced ultrasound: correlation with prostate cancer risk // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. V. 8. No. 2. P. 2562–2569.
20. Baur A.D.J., Schwabe J., Rogasch J., Maxeiner A., Penzkofer T., Stephan C., Rudl M., Hamm B., Jung E.M., Fischer T. A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness // *Eur. Radiol.* 2018. V. 28. No. 5. P. 1949–1960. Doi: 10.1007/s00330-017-5192-2.
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. V. 26. No. 12. P. 1671–1679. Doi: 10.7863/jum.2007.26.12.1671.
22. Valentino M., De Matteis M., Casadio Baleni M., Monteduro F., Paganelli F., Pavlica P., Barozzi L. Contrast-enhanced US of the prostate with time/intensity curves: preliminary results // *J. Ultrasound.* 2008. V. 11. No. 1. P. 8–11. Doi: 10.1016/j.jus.2007.10.004.
23. Jung E.M., Wiggermann P., Greis C., Eder F., Ehrlich J., Jung W., Schreyer A.G., Stroszczynski 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. V. 52. No. 2–4. P. 167–177. Doi: 10.3233/CH-2012-1594.
24. 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. V. 6. P. 38643. Doi: 10.1038/srep38643.
25. 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: prelimi-

- nary results // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020. No. 2. P. 13–26. Doi: 10.24835/1607-0771-2020-2-13-26. (Article in Russian)
26. Hosmer D.W., Lemeshow S. Assessing the fit of the model // *Applied Logistic Regression*. 2<sup>nd</sup> ed. / Ed. by D.W. Hosmer, S. Lemeshow. NY: John Wiley&Sons, 2000. P. 143–202.
27. Jiang J., Chen Y.Q., Zhu Y.K., Yao X.H., Qi J. Factors influencing the degree of enhancement of prostate cancer on contrast-enhanced transrectal ultrasonography: correlation with biopsy and radical prostatectomy specimens // *Br. J. Radiol.* 2012. V. 85. No. 1019. P. e979–e986. Doi: 10.1259/bjr/63794331.

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

A.V. Kadrev<sup>1,2</sup>, M.D. Mitkova<sup>2</sup>, A.A. Ryazantsev<sup>2</sup>, A.A. Kamalov<sup>1</sup>, V.V. Mitkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, Medical Research and Educational Center, Moscow

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

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

**Objective:** To reveal the most significant relative parameters (indices) of quantitative transrectal contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer using the results of ultrasound guided targeted prostate biopsy.

**Material and methods:** 75 patients with the suspicion for prostate cancer based on results of digital rectal examination and/or increased level of serum total prostate-specific antigen. One of obligatory inclusion criteria to the study was the presence of hypoechoic foci in the peripheral zone of prostate. A targeted ultrasound guided biopsy of hypoechoic foci pre-selected for the quantitative analysis of contrast enhanced ultrasound performed in all patients, as well as systemic prostate biopsy. According to the morphological data, all foci were divided into two groups: main (prostate cancer) group consisted of 30 lesions and control (non-prostate cancer) one consisted of 45 lesions. For transrectal contrast-enhanced ultrasound was utilized ultrasound diagnostic system Epiq 5 (Philips, Netherlands) with a 4–10 MHz intracavitary probe and ultrasound contrast agent Sonovue (Bracco Swiss S.A., Switzerland). With time-intensity curve analysis the following indices (the ratio of the absolute parameter value in the region of interest to the value of same parameter in the reference region) were assessed: WIR (wash-in rate) index, TTP (time to peak) index, PI (peak intensity) index, MTT (mean transit time) index, TPH (time from peak to one half) index, and RT (rise time) index.

**Results:** Significant differences of WIR index ( $P < 0.0001$ ), PI index ( $P < 0.0001$ ), TTP index ( $P = 0.0008$ ), and RT index ( $P = 0.0248$ ) were obtained between the groups. The test “PI index  $> 1.174$  – prostate cancer” was characterized by sensitivity of 83.3%, specificity of 88.9%, positive predictive value of 83.3%, negative predictive value of 88.9%, and AUC of 0.910. The test “WIR index  $> 1.432$  – prostate cancer” was characterized by sensitivity of 76.7%, specificity of 82.2%, positive predictive value of 74.2%, negative predictive value of 84.1%, and AUC of 0.808. The test “TTP index  $\leq 0.936$  – prostate cancer” was characterized by sensitivity of 73.3%, specificity of 66.7%, positive predictive value of 59.5%, negative predictive value of 78.9%, and AUC of 0.729. A significant moderate correlation was determined between the Gleason sum and the PI index ( $r_s = 0.394$ ,  $P = 0.0311$ ).

**Conclusions:** The use of relative parameters (indices) for quantitative transrectal contrast-enhanced ultrasound can improve the accuracy of targeted biopsies in the diagnosis of prostate cancer. The indices show better diagnostic accuracy than absolute quantitative parameters of quantitative transrectal contrast-enhanced ultrasound.

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

**Citation:** 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. No. 3. P. 12–25.

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-3-12-25. (Article in Russian)