УДК 616-073.082.4:616.65-006

Возможности ультразвукового исследования с внутривенным контрастированием в диагностике рака предстательной железы

М.З. Хасанов^{1, 2}, М.Г. Тухбатуллин¹, Н.А. Савельева^{1, 2}, В.А. Хачатурян²

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36 ² Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

Резюме

Цель исследования – изучить возможности контрастно-усиленного УЗИ (КУУЗИ) предстательной железы в диагностике злокачественных образований путем анализа форм кривых «время – интенсивность». Материал и методы. Обследованы 66 пациентов с подозрением на рак предстательной железы (РПЖ). По данным КУУЗИ оценивались формы кривых «время – интенсивность» с выделением четырех типов, полученные результаты сопоставлялись с данными гистологического исследования. Результаты. Для злокачественных очаговых изменений ПЖ чаще был характерен I тип кривой «время – интенсивность» – быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим быстрым вымыванием в течение исследования (85 %). Чувствительность, специфичность, точность данного признака в диагностике РПЖ составили 85, 89 и 86 % соответственно. Заключение. Оценка формы кривой «время – интенсивность» при проведении КУУЗИ ПЖ позволяет проводить дифференциальную диагностику очаговых изменений в ней и определять зону для прицельной биопсии.

Ключевые слова: контрастно-усиленное УЗИ, рак предстательной железы, кривая «время – интенсивность», форма кривой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при благотворительной поддержке ПАО «Лукойл» – ООО «РИТЭК» **Автор** для переписки: Xacahob M.3., e-mail: marat khasan@rambler.ru

Для цитирования: Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А., Хачатурян В.А. Возможности ультразвукового исследования с внутривенным контрастированием в диагностике рака предстательной железы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (2): 66–73. doi: 10.18699/SSMJ20210209

Possibilities of intravenous contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer

M.Z. Khasanov^{1, 2}, M.G. Tukhbatullin¹, N.A. Savelyeva^{1, 2}, V.A. Khachaturyan²

 ¹ Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
 420012, Kazan, Butlerova str., 36
 ² Republican Clinical Oncological Dispensary of Minzdrav of the Republic of Tatarstan
 420029, Kazan, Siberian path, 29

Abstract

Aim of the study was to investigate the possibilities of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of the prostate gland in the diagnosis of malignant tumors by analyzing the shapes of the «time – intensity» curves. Material and methods. Sixty six patients with suspected prostate cancer were examined. According to CEUS data, the shapes of «time – intensity» curves were estimated with the selection of 4 types, the results were compared with the histology data. Results. For malignant focal changes in the pancreas, type I time-intensity curve was more often characteristic – a rapid increase in contrast

from the first seconds, followed by rapid washout during the study (85 %). The sensitivity, specificity, and accuracy of this feature in the diagnosis of prostate cancer were 85, 89 and 86 %, respectively. Conclusion. Evaluation of the shape of the curve «time – intensity» during the CEUS of the prostate gland allows for differential diagnosis of focal changes in the prostate gland and determine the area for targeted biopsy.

Key words: contrast enhanced ultrasound, prostate cancer, time-intensity curve, curve shape.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The work was carried out with the charitable support of «Lukoil» - OOO «RITEK»

Correspondence author: Khasanov M.Z., e-mail: marat_khasan@rambler.ru

Citation: Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G., Savelyeva N.A., Khachaturyan V.A. Possibilities of intravenous contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 66–73. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210209

Введение

Ввиду распространенности рака предстательной железы (РПЖ) заболевание является важнейшей проблемой мирового здравоохранения [1]. Развитие РПЖ в клинически значимую болезнь сопровождается патологическим ангиогенезом, приводящим к увеличению плотности микрососудов [2]. В настоящее время васкуляризация ПЖ чаще оценивается с помощью ультразвуковых допплерографических режимов: цветового и энергетического допплеровского картирования. Эти методы имеют технические ограничения при визуализации кровотока в сосудах с диаметром менее 1 мм [3]. УЗИ с использованием эхоконтрастных препаратов (ЭКП) позволяет оценить кровоток в сосудах малого размера. Значимость контрастно-усиленного УЗИ (КУУЗИ) в диагностике РПЖ отмечена многими исследованиями [4]. Однако Европейская федерация ассоциаций по ультразвуку в медицине и биологии в текущих рекомендациях считает, что КУУЗИ ПЖ в настоящее время не может быть использована для клинического применения [5]. По литературным данным известен способ анализа формы кривой «время – интенсивность» КУУЗИ в дифференциальной диагностике очаговых образований молочных желез [6]. Для опухолевых образований мочевого пузыря отмечена зависимость профиля кривой «время – интенсивность» КУУЗИ от гистологического строения опухоли [7]. Таким образом, изучение возможностей КУУЗИ в диагностике РПЖ является актуальной задачей.

Цель исследования – изучить возможности КУУЗИ ПЖ в диагностике злокачественных образований путем анализа форм кривых «время – интенсивность».

Материал и методы

Работа проводилась на базе ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан при благотворительной поддержке ПАО «Лукойл» – ООО «РИТЭК». В исследование включено 66 пациентов с подозрением на РПЖ согласно следующим критериям: уровень общего простат-специфического антигена (ПСА) более 4 нг/мл, уплотнения по данным пальцевого ректального исследования, очаговые изменения периферической зоны ПЖ по данным УЗИ. Критерии исключения: содержание общего ПСА более 50 нг/мл, наличие генерализованных опухолевых процессов, отказ пациента.

Всем пациентам был сделан анализ крови на общий ПСА, трансректальное УЗИ ПЖ, включающее в себя использование серошкального режима, цветового и энергетического допплеровского картирования, внутривенного контрастирования на ультразвуковых аппаратах Resona 7 (Mindray, Китай), S 40 (Sonoscape, Китай). Учитывая цель исследования, акцент в обследовании ПЖ делался на периферическую зону. По данным серошкального режима оценивались объем ПЖ, размеры очаговых образований периферической зоны ПЖ, их эхогенность, количество и контуры.

С помощью цветового и энергетического допплеровского картирования осуществляли качественную оценку васкуляризации ПЖ. После определения зон интереса проводилось УЗИ с внутривенным контрастным усилением с использованием ЭКП серы гексафторида в количестве 2,4 мл готовой смеси на исследование в одной проекции. ЭКП вводили по стандартной методике, согласно рекомендациям производителя. Визуализация зоны интереса осуществлялась в поперечной плоскости ПЖ. Исследование проводилось на протяжении 180 с при неподвижном положении внутриполостного преобразователя без оказания компрессии на ПЖ. Результаты сохраняли в цифровом формате с последующим анализом, который включал в себя автоматическое построение кривых «время – интенсивность» при помощи программного обеспечения ультразвукового аппарата, где по оси абсцисс отображается время от начала исследования в секундах, а по оси ординат – интенсивность отраженного эхосигнала в децибелах.

У каждого пациента кривые «время – интенсивность» строились в двух зонах интереса (в очаговом образовании периферической зоны и в симметричном участке периферической зоны без видимых изменений), которые выделялись окнами запроса одинакового диаметра (5 мм). Оценивались формы кривых с выделением четырех типов (рис. 1):

I тип – быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим быстрым вымыванием в течение исследования;

II тип – быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим умеренно выраженным вымыванием в течение исследования;

III тип – умеренно выраженное нарастание контрастирования с первых секунд с последующим умеренно выраженным вымыванием в течение исследования;

IV тип – умеренно выраженное нарастание контрастирования с первых секунд с последующей фазой плато в течение исследования.

В завершение всем пациентам была сделана мультифокальная системная биопсия из 12 точек, дополненная при необходимости прицельными заборами ткани. В последующем результаты анализа форм кривых «время – интенсивность» сопоставлялись с данными гистологического исследования.

Выполнено межгрупповое сравнение анализируемых типов кривых «время – интенсивность» с использованием точного критерия Фишера, произведен анализ информативности в диагностике РПЖ с расчетом стандартных параметров (чувствительность, специфичность, предсказательное значение положительного теста, предсказательное значение отрицательного теста, точность). Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты и их обсуждение

По данным биопсии пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – больные с ве-



Puc. 1. Схема типов анализируемых кривых **Fig. 1.** Scheme of the types of analyzed curves

рифицированным РПЖ (*n*=40), 2-я группа (сравнения) – лица с неподтвержденным РПЖ (*n*=26). Из представленных в табл. 1 данных видно, что пациенты исследуемых групп были сопоставимы по объему ПЖ и возрасту. Значимое различие уставлено по максимальным линейным размерам очагов периферических зон и уровню общего ПСА, в 1-й группе они были больше на 5 мм и 3,3 нг/мл соответственно.

Выявлено значимое различие частоты встречаемости форм кривых I, II, III типов, построенных с очаговых образований периферических зон ПЖ. Так, в 1-й группе доминировал I тип кривой «время – интенсивность» (85 %) (рис. 2), в группе сравнения данная форма кривой отмечалась в трех случаях (11,5 %). Для каждого второго очага группы сравнения была характерна форма кривой «время – интенсивность», соответствующая II типу, чуть реже отмечался III тип кривой (31 %) (рис. 3). Для 1-й группы II и III типы кривых были не характерны – 10 и 2 % соответственно (рис. 4). IV тип анализируемых кривых в 1-й группе не отмечался, в группе сравнения обнаружен в двух случаях.

Tubic	1 . 1 <i>unen</i>	i churach	1151105				
Параметр	Группа сравнения			Группа РПЖ			
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
Возраст	66,5	58,0	70,0	68,0	60,5	72,5	0,187
Содержание ПСА, нг/мл	6,5	4,9	8,8	9,8	7,0	17,9	0,005
Объем ПЖ, мл	45,5	35,0	65,0	38,0	33,0	47,0	0,092
Максимальный линейный размер очага периферической зоны (мм)	9,0	7,0	11,0	14,0	10,0	22,0	0,000

Таблица 1. Характеристика пациентов **Table 1**. Patient characteristics

Примечание: Ме – медиана; Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль; p – значимость различий.



зоны правой доли, характеризуется умеренным подъемом и умеренным вымыванием, соответствует III типу кривых. Гистологический результат системной и прицельной биопсий: в левой доле Глисон 4+4 Fig. 2. Prostate cancer. Patient: age 59 years, PSA content 6,45 ng/ml, digital rectal examination: suspicion of the left lobe, gland volume 42 ml. Echograms: a, b – on the periphery of the left lobe of the prostate gland, a hypoechoic focus with a maximum linear size of 22 mm without clear contours, hypervascular in the color Doppler mapping mode; c – CEUS in the mode of plotting time-intensity curves. The pink curve is built from a focal formation of the left lobe, characterized by a rapid rise and rapid washout, corresponds to type I curves. The yellow curve is plotted from the intact peripheral zone of the right lobe, characterized by moderate rise and moderate washout, corresponds to type III of curves. Histological result of systemic and targeted biopsies: in the left lobe Gleason 4 + 4

Таблица 2. Частота типов кривых «время – интенсивность» и допплерографических признаков очаговых образований периферической зоны ПЖ

 Table 2. Frequency of time-intensity curve types and Doppler signs of lesions in the peripheral zone of the prostate

Параметр		Очаги периферической зоны (<i>n</i> =66)				
		Злокачественные (<i>n</i> =40)	Доброкачественные (<i>n</i> =26)	р		
	Ι	34 (85 %)	3 (11,5 %)	< 0,001		
Типы кривых «время – интенсивность»	II	4 (10 %)	13 (50 %)	0,001		
	III	2 (5 %)	8 (31 %)	0,006		
	IV	0 (0 %)	2 (7,5 %)	0,084		
Гиперваскуляризация		14	6	0,303		



умеренным подъемом и умеренным вымыванием, соответствуют III типу кривых. Гистологический результат системной и прицельной биопсий: признаки железисто-стромальной гиперплазии

Fig. 3.Benign prostatic hyperplasia. Patient: age 62, PSA content 10 ng/ml, digital rectal examination: no suspicion, gland volume 49 ml. Echograms: a, b - on the periphery of the left lobe of the prostate gland, a hypoechoic focus with a maximum linear size of 12 mm without clear contours, hypervascular in the color Doppler mapping mode; echogram c - CEUS in the mode of plotting time-intensity curves: the pink curve is plotted from the focal formation of the left lobe, the yellow curve is plotted from the intact peripheral zone of the right lobe. All curves are characterized by moderate rise and moderate washout and correspond to type III curves. Histological result of systemic and targeted biopsies: signs of glandular-stromal hyperplasia

Таблица 3. Информативность I типа кривой «время – интенсивность» и допплеровских режимов в ди	ua-
гностике РПЖ	

Table 3. Informative value of type 1	time-intensity curve and	Doppler modes in	the diagnosis of	prostate cancer
--------------------------------------	--------------------------	------------------	------------------	-----------------

Критерий злокачественности	Se, %	Sp, %	Ac, %	PVP, %	PVN, %
I тип кривой – быстрое нарастание контра- стирования с первых секунд с последующим быстрым вымыванием в течение исследования	85,0	88,5	86,0	91,9	79,3
Гиперваскуляризация по данным допплеров- ских режимов	35,0	76,9	51,5	70,0	43,5

Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность; Ac – точность; PVP – прогностичность положительного результата; PVN – прогностичность отрицательного результата.



с интактной периферической зоны левой доли, характеризуется умеренным подъемом и умеренным вымыванием, соответствует III типу кривых. Гистологический результат системной и прицельной биопсий: в правой доле Глисон 4+5

Fig. 4. Prostate cancer. Patient: age 75 years, PSA content 4.06 ng/ml, digital rectal examination: no suspicion, gland volume 27 ml. Echograms: a, b – on the periphery of the right lobe of the prostate gland, a hypoechoic focus with a maximum linear size of 9 mm without clear contours, hypovascular in the mode of color Doppler mapping; c – CEUS in the mode of plotting time-intensity curves. The pink curve is built from the focal formation of the right lobe, is characterized by a rapid rise and moderate washout, corresponds to type II curves. The yellow curve is built from the intact peripheral zone of the left lobe, is characterized by moderate rise and moderate washout, corresponds to type III curves. Histological result of systemic and targeted biopsies: in the right lobe Gleason 4+5

При оценке информативности критериями злокачественности очагового образования периферической зоны считали (табл. 2) I тип кривой «время - интенсивность» (быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим быстрым вымыванием в течение исследования) и наличие трех и более сосудистых сигналов по данным допплеровских режимов в участке периферической зоны, соответствующих или не соответствующих данным В-режима. Как видно из табл. 3, показатели чувствительности и специфичности I типа кривой в диагностике злокачественных очаговых образований периферической зоны ПЖ были относительно сбалансированы, специфичность несколько выше за счет вклада ложноположительных результатов (3 узла). Из вспомогательных критериев информативности обращают на себя внимание высокие показатели прогностичности положительного результата

за счет большого вклада истинно отрицательных результатов. Малая чувствительность признака гиперваскуляризации по данным допплеровских режимов (35 %) обусловлена вкладом ложноотрицательных результатов (26 узлов). Уровень специфичности почти 77 % обусловлен вкладом ложноположительных результатов (6 узлов). Диагностические критерии гиперваскуляризации по данным допплеровских режимов были малоинформативны.

В нашем исследовании использовался ЭКП серы гексафторид, представляющий собой суспензию микропузырьков, по размерам сопоставимых с эритроцитами (1,9–2,5 мкм), благодаря чему они свободно проходят микроциркуляторное русло. ЭКП циркулирует исключительно в крови и не выходит за пределы сосудистого русла. Учитывая мелкий размер интрапаренхиматозных сосудов ПЖ, визуальная оценка перфузии во время КУУЗИ носит субъективный характер. Количественный анализ перфузии путем построения кривых «время – интенсивность» повышает точность КУУЗИ и уменьшает операторзависимость в интерпретации результатов. Благодаря анатомическим особенностям опухолевых сосудов для раковых очагов ПЖ при КУУЗИ, как правило, характерно быстрое накопление ЭКП и быстрое его вымывание [8]. Этот факт нашел подтверждение в нашем исследовании – для РПЖ был характерен I тип кривой «время – интенсивность» (85 %). Однако размер выборки в настоящей работе не позволяет сделать однозначных выводов и требует подтверждения на большем количестве наблюдений. Окончательный прогноз развития РПЖ основывается на гистологических результатах с оценкой по шкале Глисона [9]. Для злокачественных очагов ПЖ отмечена связь увеличения васкуляризации с более высокими оценками по шкале Глисона и, соответственно, с агрессивностью заболевания [10, 11]. Таким образом, развитие методик визуализации опухолевого ангиогенеза на основе КУУЗИ позволяет произвести прицельный забор, точнее оценить агрессивность опухоли, принять корректное клиническое решение.

Заключение

Проведение КУУЗИ ПЖ позволяет получить специфические формы кривых «время - интенсивность» для РПЖ, позволяющие проводить дифференциальную диагностику очаговых изменений ПЖ и определять зону для прицельной биопсии, в том числе с использованием методик совмещения. Для РПЖ характерен I тип кривой «время – интенсивность» – быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим быстрым вымыванием в течение исследования (85 %). Чувствительность, специфичность, точность оценки формы кривой «время – интенсивность» в диагностике РПЖ составили 85, 89 и 86 % соответственно. Для доброкачественных очаговых изменений периферической зоны ПЖ чаще был характерен II тип кривой «время – интенсивность» - быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим умеренно выраженным вымыванием в течение исследования (50 %).

Список литературы / 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; 68 (6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492

2. Russo G., Mischi M., Scheepens W., de la Rosette J.J., Wijkstra H. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. *BJU Int.* 2012; 110 (11): 794–808. doi: 10.1111/j.1464-410x.2012.11444.x

3. Postema A., Mischi M., de la Rosette J., Wijkstra H. Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer: a systematic review. *World J. Urology.* 2015; 33 (11): 1651–1659. doi: 10.1007/ s00345-015-1523-6

4. Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика рака предстательной железы: обзор литературы. *Поволж. онкол. вестн.* 2018; 33 (1): 68–78.

Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G. Multiparameter ultrasound diagnostics of prostate cancer: literature review. *Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik* = *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2018; 33 (1): 68–78. [In Russian].

5. Sidhu Р., Cantisani V., Dietrich С., Gilja O., Saftoiu A., Bartels E., Bertolotto М., 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 EFSUM B guidelines and recommendations for the clinical practice of Contrast-Ultrasound in non-hepatic Enhanced (CEUS) applications: update 2017 (long version). Ultraschall. Med. 2017; 39 (2): 2-44. doi: 10.1055/a-0586-1107

6. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Зиновьев Г.В. Способ дифференциальной диагностики образований молочной железы и мягких тканей. Пат. 2634783 РФ; Опубл. 03.11.2017.

Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Zinoviev G.V. Method for differential diagnosis of breast and soft tissue formations. Patent 2634783 RF; published 03.11.2017. [In Russian].

7. Drudi F.M., di Leo N., Malpassini F., Antonini F., Corongiu E., Iori F. CEUS in the differentiation between low and high-grade bladder carcinoma. *J. Ultrasound.* 2012; 15 (4): 247–251. doi:10.1016/j.jus.2012.09.002

8. Seitz M., Gratzke C., Schlenker B., Buchner A., Karl A., Roosen A., Bernhard B.S., Patrick J.B., Süleyman E., Christian G.S., Reich O., Tilki D. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2011; 29 (3): 295–301. doi:10.1016/j. urolonc.2009.03.032

9. Pierorazio P.M., Walsh P.C., Partin A.W., Epstein J.I. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU*

Int. 2013; 111 (5): 753–760. doi:10.1111/j.1464-410x.2012.11611.x

10. Wilson N.M., Masoud A.M., Barsoum H.B., Refaat M.M., Moustafa M.I., Kamal T.A. Correlation of power Doppler with microvessel density in assessing prostate needle biopsy. *Clin. Radiol.* 2004; 59 (10): 946–950. doi:10.1016/j.crad.2004.03.021

11. Шатылко Т.В., Седова Л.Н., Королев А.Ю. Применение энергетической допплерографии при

Сведения об авторах

подозрении на рак предстательной железы. *Вестн. урол.* 2016; (3): 17–27. doi: 10.21886/2308-6424-2016-0-3-17-27

Shatylko T.V., Sedova L.N., Korolev A.Yu. Power Doppler imaging in patients with suspected prostate cancer. *Vestnik urologii* = *Urology Bulletin*. 2016; (3): 17–27. [In Russian]. doi: 10.21886/2308-6424-2016-0-3-17-27

Марат Зуфарович Хасанов, ORCID: 0000-0001-5164-4648, e-mail: marat_khasan@rambler.ru **Мунир Габдулфатович Тухбатуллин,** д.м.н., профессор, e-mail: Munir.Tuhbatullin@tatar.ru **Наталия Александровна Савельева**, к.м.н. e-mail: n_savelieva@mail.ru **Виктория Александровна Хачатурян,** e-mail: torya9578@mail.ru

Information about the authors:

Marat Z. Khasanov, ORCID: 0000-0001-5164-4648, e-mail: marat_khasan@rambler.ru Munir G. Tukhbatullin, doctor of medical sciences, professor, e-mail: Munir.Tuhbatullin@tatar.ru Natalia A. Savelyeva, candidate of medical sciences, e-mail: n_savelieva@mail.ru Viktoria A. Khachaturyan, e-mail: torya9578@mail.ru

Поступила в редакцию 09.10.2020 После доработки 29.12.2020 Принята к публикации 17.02.2021 Received 09.10.2020 Revision received 29.12.2020 Accepted 17.02.2021