

На правах рукописи

БУРДЕЛОВА Наталия Николаевна

**СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДИК
СОНОЭЛАСТОГРАФИИ И ГИСТОСКАНИРОВАНИЯ ПРИ
ИССЛЕДОВАНИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2017

Работа выполнена в ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (ректор – к.м.н. Е.В. Есин).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Зубарев Александр Васильевич**

Официальные оппоненты:

-доктор медицинских наук, профессор **Амосов Александр Валентинович**,
ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России, лечебный факультет, кафедра
урологии, профессор кафедры

-доктор медицинских наук, профессор **Шолохов Владимир Николаевич**,
НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный
центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение ультразвуковой
диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии,
ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский
онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»
Минздрава России

Защита диссертации состоится « 26 » июня 2017 г. в 13.00 часов на
заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский
научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России по адресу: 117997, г.
Москва, ул. Профсоюзная, 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский
научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Автореферат разослан « » мая 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

З.С. Цаллагова

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Выявление заболеваний предстательной железы на ранних стадиях является весьма актуальной проблемой, поскольку увеличивает шансы на успешное лечение. Наиболее широкое распространение в качестве надежного и не требующего значительных временных затрат диагностического метода при заболеваниях предстательной железы получило ультразвуковое исследование. Однако при стандартном ультразвуковом исследовании не всегда удается достоверно оценить природу гипоэхогенных участков предстательной железы, которые трудно дифференцировать между опухолевыми поражениями и участками локального воспаления ткани при простатитах. Чувствительность и точность стандартного ультразвукового исследования недостаточно высоки, чтобы можно было его использовать изолированно в качестве достоверного и надежного метода диагностики изменений предстательной железы (Зубарев А.В., Фёдорова А.А. 2014; Панфилова Е.А. 2011). В связи с этим, для улучшения ранней и дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы, существует необходимость внедрения в практику новых методик ультразвуковой визуализации, таких, как гистосканирование и соноэластография.

Гистосканирование предстательной железы — это новейшая ультразвуковая методика, где используется компьютерный анализ отраженных нативных УЗ-сигналов от ткани всего объема простаты, что позволяет заподозрить присутствие в железе опухолевых клеток (Ergun D. L. 2014). Информация при гистосканировании основывается на различиях в профиле отраженного от клетки сигнала. Суть методики заключается в трехмерном построении модели предстательной железы с получением поперечных, сагиттальных и коронарных срезов органа, и последующем выявлении участков, подозреваемых на злокачественность. Применение методики гистосканирования позволяет получить точную информацию об объеме железы, более точно установить локализацию опухолевого процесса и выработать оптимальную методику дальнейшего лечения и ведения пациента. Наличие или отсутствие опухолевого процесса может быть установлено в пределах небольшого дискретного объема, составляющего 0,5 куб.см.

Другая современная методика соноэластография дает качественно новую информацию о ткани предстательной железы, позволяя дифференцировать различные по плотности участки на основании различий в характере сдвиговых волн (Азизов А.П., Газимагомедов Г.А., Магомедова Л.Т. 2015). Метод позволяет также оценить степень распространенности опухолевого процесса, получить информацию о степени инвазии за пределы капсулы, что важно для постановки диагноза и выбора дальнейшей тактики лечения.

Нами предпринята попытка рассмотреть перспективы и возможности сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии в диагностике заболеваний предстательной железы. Использование комплексной методики соноэластографии и гистосканирования может иметь большие перспективы в качестве мониторингового метода после проведенного лечения и интервенционных вмешательств на предстательной железе, таких, как дистанционная и брахитерапия, гормональная терапия или радиочастотная абляция, а также для оценки результатов лечения и выявления возможных рецидивов.

Учитывая важность проблемы раннего выявления и лечения заболеваний предстательной железы, а также сложность дифференциальной диагностики различных ее изменений, изучение возможностей сочетанного применения различных методик визуализации при исследовании простаты на сегодняшний день является актуальной научно-практической задачей. Соединение диагностических возможностей этих двух разных высокоинформативных ультразвуковых технологий позволит использовать преимущества каждой из них для выявления патологических изменений в предстательной железе.

Цель настоящего исследования

Определение диагностических возможностей и оценка информативности использования комплексной методики с применением соноэластографии и гистосканирования в диагностике заболеваний предстательной железы.

Задачи исследования

1. Разработать методику комплексного ультразвукового исследования с использованием соноэластографии и гистосканирования.
2. Дать сравнительную оценку диагностической информативности соноэластографии и гистосканирования в диагностике заболеваний предстательной железы.
3. Определить диагностическую ценность сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии в установлении природы выявляемых в серошкальном режиме гипоэхогенных зон.
4. Уточнить показания для проведения комплексного исследования предстательной железы с применением соноэластографии и гистосканирования.

Научная новизна

Впервые на кафедре лучевой диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП

РФ, было проведено углубленное обследование 125 пациентов с различными изменениями предстательной железы с помощью сочетанного применения двух инновационных технологий – гистосканирования и эластографии. На основе анализа полученных результатов произведена оценка диагностических возможностей комплексного использования методик гистосканирования и соноэластографии предстательной железы, сопоставлена их значимость, проанализированы точность и преимущества обеих методик, произведена оценка возможности их сочетанного применения.

В итоге проведенной работы определена прогностическая ценность комплексной методики с применением соноэластографии и гистосканирования; выявлено место применения сочетанных методик в алгоритме современных методов ультразвуковой визуализации в диагностике заболеваний предстательной железы.

Практическая значимость

Полученные в ходе исследования данные позволяют улучшать качество диагностики заболеваний предстательной железы, способствуют выявлению заболеваний на более ранних стадиях, что обеспечивает своевременность проведения лечения. Данные исследования актуальны, как для врачей ультразвуковой диагностики, так и для урологов, онкоурологов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Применение комплексной методики, включающей в себя выполнение гистосканирования и соноэластографии предстательной железы, ведет к повышению информативности дифференциальной диагностики патологических изменений простаты при ультразвуковом исследовании.
2. Предложенную комплексную методику целесообразно включать в диагностический алгоритм при обследовании пациентов с повышенным уровнем ПСА и перед выполнением повторных биопсий предстательной железы.

Реализация работы

Результаты работы внедрены и используются в научной, педагогической и консультативной деятельности кабинетов кафедры лучевой диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ (зав. кафедрой д.м.н., профессор Зубарев А.В.), в отделении урологии ФГБУ КБ №1 Волынская УДП РФ (зав. отделением к.м.н. Сальникова С.В.), в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «ЦКБП» УДП РФ (зав. отделением к.м.н. Маркина Н.Ю.), при обучении клинических ординаторов и аспирантов, а

также на циклах усовершенствования врачей ультразвуковой диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ.

Апробация диссертации

Материалы диссертационной работы представлены на научно-практической конференции «Редкие наблюдения и ошибки инструментальной диагностики» (2012г., Москва), II Всероссийском научно-практическом конгрессе «Рентгенология в России. Перспективы развития» с международным участием (2012г., Москва), Европейском Конгрессе Радиологов ECR 2012 (2012г., Австрия, г. Вена), VII конгрессе Российского общества онкоурологов (2012г., Москва) международном конгрессе федерации Ультразвука в медицине и биологии WFUMB (2013г., Бразилия, Сан-Паулу), конгрессе Российской ассоциации Радиологов (2015г., Москва).

Апробация диссертации состоялась 20.12.16г. на совместной научно-практической конференции кафедры лучевой диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 2 в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК МОиН РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах машинописного текста и состоит из введения 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Диссертация иллюстрирована 21 рисунками, 10 таблицами, 6 диаграммами. Список литературы включает 88 источников, из них 20 отечественных и 68 зарубежных авторов.

Содержание работы

Материалы и методы

Настоящая работа основана на проспективном анализе результатов комплексного трансректального ультразвукового исследования с применением методик В-режима, соноэластографии и гистосканирования. За период с января 2013 г. по октябрь 2015 г. на базе кафедры лучевой диагностики ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ было обследовано 125 пациентов, находящихся на лечении в отделении урологии ФГБУ ЦКБ Управления делами Президента РФ с поликлиникой и ФГБУ КБ№1 Волынская. Все пациенты были направлены в урологические отделения для выполнения биопсии простаты.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнестических данных, выполнение пальцевого ректального исследования и анализ крови на ПСА. При сборе анамнеза было выявлено, что 17 (13,6%) больных были ранее оперированы по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Трансуретральная резекция производилась 13 (10,4%) пациентам, аденомэктомия - 4 (3,2%). Также было выявлено, что 16 больных имели в анамнезе биопсии предстательной железы по поводу повышения ПСА. Из них однократные биопсии были выполнены 8 (6,4%) пациентам, двукратные - 6 (4,8%), трехкратные - 2 (1,6%), 109 (87,2%) больных анамнестических данных о проведении биопсийных вмешательств не имели.

Отметим, что при формировании клинического материала с целью получения наиболее однородных данных нами были исключены из исследования те пациенты, которые:

- проходили лечение по поводу РПЖ (как на момент настоящего исследования, так и в анамнезе);
- имели уровень ПСА, превышающий порог 50,0 нг/мл;
- имели клиническую картину инфравезикальной обструкции, острого простатита.

Средний возраст обследованных пациентов варьировал в пределах $67,41 \pm 7,19$ (медиана 66) лет и колебался от 49 до 90 лет. Средний уровень общего ПСА крови обследованных больных составил $9,52 \pm 4,48$ (медиана 7,2) нг/мл (от 3,69 до 32,0 нг/мл). Ввиду того, что анализ крови на соотношение общего к свободному ПСА производился не всем обследованным пациентам, его результаты при проведении статистического анализа нами не учитывались. Минимальный объем предстательной железы по данным серошкальной волюметрии составил 23,0 куб.см, максимальный – 177,3 куб.см., в среднем составляя $68,07 \pm 24,26$ (медиана 61,07) куб.см.

Ультразвуковое исследование было комплексным. Среди методик визуализации нами были использованы: стандартное исследование в В-режиме, соноэластография и гистосканирование.

Для определения диагностической ценности методик соноэластографии и гистосканирования у пациентов с ДГПЖ нами были отобраны и исследованы две группы больных с различными объемами предстательной железы.

Объем простаты у больных первой группы в среднем достигал $44,02 \pm 8,07$ (медиана 42,0) куб.см. (от 23,0 куб.см. до 60,0 куб.см.). Средний возраст пациентов этой группы составлял $66,83 \pm 7,05$ (медиана 66,0) лет, и варьировал в пределах от 49 до 85 лет. Уровень общего ПСА в среднем равнялся $8,3 \pm 3,39$ (медиана 6,38) нг/мл (от 3,69 нг/мл до 25,9 нг/мл).

Объем предстательной железы у пациентов второй группы в среднем был $90,27 \pm 21,38$ (медиана 83,8) куб. см (от 57,3 куб.см. до 177,3 куб.см.). Возраст больных второй группы колебался в пределах от 50 до 90 лет, в среднем составляя $67,93 \pm 7,32$ (медиана 67) лет. средний уровень ПСА – $10,65 \pm 5,29$ (медиана 8,18) нг/мл (от 3,9 нг/мл до 32,0 нг/мл).

Всем 125 пациентам, включенным в настоящее исследование, выполнялись трансректальные мультифокальные биопсии предстательной железы под УЗ-навигацией. Таким образом, верификационным методом в нашем исследовании являлись данные гистологического исследования. Диагностическая точность гистологического исследования была принята за 100%. Основанием к проведению биопсии являлись повышение уровня общего ПСА крови (>4 нг/мл) и наличие зон уплотнений при пальцевом ректальном исследовании, а также очаговые изменения, обнаруженные при проведении комплексного УЗИ.

Результаты стандартного УЗИ, соноэластографии и гистосканирования были сопоставлены с патоморфологическими результатами проведенных биопсий. Локализация пораженных опухолью участков простаты сопоставлялась путем наложения диагностических изображений на морфологические срезы железы с помощью специальной сетки с шагом 5 мм.

Число радикальных простатэктомий у включенных в исследование больных составило 11. В связи с малым числом выполненных хирургических вмешательств проведение статистического анализа, посвященного оценке информативности методик при сопоставлении с результатами РПЭ, мы сочли нецелесообразным.

Результаты исследования

Особенности сочетания методик соноэластографии и гистосканирования у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и простатитом

С целью оценки диагностических возможностей сочетанного использования обеих методик у пациентов с ДГПЖ было исследовано 125 пациентов с различными объемами предстательной железы, разделенных на 2 группы в зависимости от объема простаты. В первую группу было включено 60 (48%) больных с объемом простаты менее 60,0 куб.см. Вторую группу исследуемых составили 65 (52%) пациентов с объемом простаты более 60,0 куб.см. Подобное разделение на группы было продиктовано нашим интересом к сравнительному анализу показателей информативности соноэластографии и гистосканирования у пациентов с различными объемами предстательной железы, а также при ДГПЖ.

Эхографически гиперплазия переходных зон была выявлена у всех 125 (100%) пациентов, у 17 (13,6%) человек – с формированием т.н. «средней доли» (у 3 больных первой группы и у 14 пациентов второй группы). У 13 (10,4%) человек объем аденоматозной ткани не превышал 10,0 куб.см. Эхографические признаки хронического простатита были выявлены в 79 (63,2%) случаях. Из них у 64 пациентов при исследовании в В-режиме отмечалось наличие участков фиброза с кальцинацией (расположенных по ходу простатического отдела уретры, а также на границе центральной и периферической части предстательной железы) наряду с диффузными

изменениями ткани простаты в периферических отделах различной степени выраженности; в 23 из 64 случаев структура периферической части была представлена мелкосотовым рисунком паренхимы. У остальных 9 пациентов эхографически определялись единичные мелкие кальцинаты в парауретральной области. Участки сниженной эхогенности в В-режиме, подозрительные на опухолевые, определялись у 70 (56%) из 125 больных. В 79,57% случаев гипоэхогенные зоны локализовались только в периферической части железы, в 20,43% случаях – визуализировались также и в центральной зоне.

При исследовании в режиме соноэластографии в общей сложности было выявлено 83 участка повышенной плотности, которые имели равномерное синее окрашивание: 41 участок лоцировался у пациентов первой группы, 42 участка - у пациентов второй группы. Следует отметить, что все выявленные нами участки повышенной плотности локализовались в периферической части предстательной железы. В остальных случаях устойчиво плотные участки не определялись, периферическая часть характеризовалась равномерным эластичным окрашиванием. Центральная часть, представленная гиперплазированной тканью, при выполнении соноэластографии во всех случаях имела смешанно-плотные либо диффузно-плотные характеристики, что не позволяло на этом фоне выявить локальные участки высокой плотности, подозрительные на наличие неопластических изменений (Рис1).

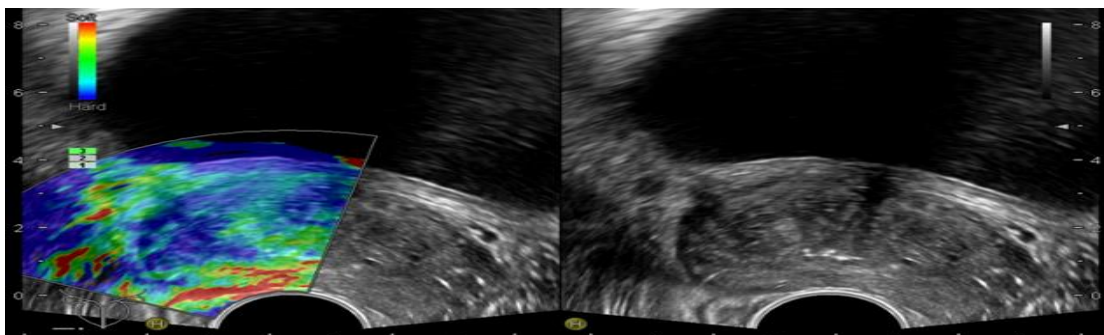


Рис. 1. Диффузно-плотное окрашивание центральной части предстательной железы в режиме соноэластографии

По данным гистосканирования подозрительные на неопластические изменения участки (участки сигнала патологической интенсивности), отображающиеся на трехмерной модели предстательной железы в виде зон красного цвета, определялись у 40 пациентов первой группы и у 40 больных второй группы. Участки сигнала патологической интенсивности в центральных отделах простаты определялись у 12 (15%) из 125 пациентов. Суммарное количество выявленных патологических зон составило 109: у больных первой группы выявлялось 50 участков сигнала патологической интенсивности (7 из которых распространялись на центральную часть железы), у пациентов второй группы 59 (6 из которых распространялись на центральную часть).

Полученные диагностические заключения были сопоставлены с гистологическими данными биопсийных исследований. В результате, у пациентов первой группы, с объемом простаты менее 60,0 куб.см., число истинно положительных результатов при гистосканировании составило 31, истинно отрицательных – 18, ложноположительных – 9, а ложноотрицательных – 2. При соноэластографии в 22 случаях получены истинно положительные заключения, в 15 – истинно отрицательные, в 11 – ложноположительные, в 12 – ложноотрицательные.

Сравнительная информативность соноэластографии и гистосканирования у пациентов 1 группы с объемом простаты менее 60,0 куб.см., приведена в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели информативности методик гистосканирования и соноэластографии у пациентов первой группы с объемом простаты менее 60,0 куб.см. (n=60).

Методика \ Показатель	Гистосканирование	Соноэластография	P
Чувствительность	93,9%	64,7%	0,0001*
Специфичность	66,6%	57,69%	0,31
Точность	81,66%	61,66%	0,015*
ППТ	77,5%	66,66%	0,19
ОПТ	90,0%	55,55%	<0,0001*

Сравнительная информативность двух методик у пациентов 2 группы отражена в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели информативности методик гистосканирования и соноэластографии у пациентов второй группы с объемом простаты более 60,0 куб.см. (n=65).

Методика \ Показатель	Гистосканирование	Соноэластография	P
Чувствительность	84,0%	68%	0,03*
Специфичность	52,5%	60%	0,39
Точность	64,6%	63,07%	0,86
ППТ	52,5%	51,51%	0,91
ОПТ	84,0%	75,0%	0,2

*Примечание к таблицам: ППТ – положительный предсказательный тест; ОПТ – отрицательный предсказательный тест. *различия достоверны*

При обследовании пациентов второй группы, у которых объем предстательной железы превышал 60,0 куб. см., по данным

гистосканирования было получено 21 истинно положительных, 21 истинно отрицательных, 19 ложноположительных и 4 ложноотрицательных заключений. По данным соноэластографии было установлено 17 истинно положительных, 24 истинно отрицательных, 16 ложноположительных и 8 ложноотрицательных заключений.

По данным проведенного статистического анализа результатов гистосканирования чувствительность ($p=0,0001$), точность ($p=0,015$) и ОПТ ($<0,0001$) методики при обследовании пациентов с объемом ПЖ менее 60,0 куб.см достоверно превышают аналогичные диагностические показатели соноэластографии: чувствительность 93,90% - 64,70%, точность 81,66% - 61,66% и отрицательный прогностический тест 90,0% - 55,5% соответственно. Специфичность и положительный прогностический тест, определенные разными методами, достоверно не отличались (p соответственно 0,31 и 0,19). У пациентов с объемом простаты более 60,0 куб.см. показатели информативности гистосканирования также оказались выше, чем при проведении соноэластографии. Так, чувствительность и отрицательный прогностический тест гистосканирования составили 84,0%, соноэластографии - 68,0 и 75,0% соответственно. Различия по показателю чувствительности оказались достоверны ($p=0,03$), по отрицательному предсказательному тесту - недостоверными ($p=0,2$).

Аденокарцинома была диагностирована у 58 (46,4%) из 125 больных: высокодифференцированная у 12 (9,6%), умеренно дифференцированная у 33 человек (26,4%), низкодифференцированная у 13 (10,4%). У 67 (53,6%) пациентов диагноз РПЖ верифицирован не был. У 3 пациентов было установлено наличие простатической интраэпителиальной гиперплазии низкой (2,4%), в 19 (15,2%) средней и в 6 (4,8%) - высокой степени. Железисто-стромальная гиперплазия была выявлена в 39 (31,57%) наблюдениях.

Учитывая трудности дифференциальной диагностики патологических изменений в центральной и переходной зонах ПЖ в серошкальном режиме и режиме соноэластографии, мы решили проанализировать диагностическую эффективность методики гистосканирования в выявлении патологических очагов, локализующихся в центральной части в структуре аденоматозной ткани. Как отмечалось ранее, участки измененной эхогенности в центральной части в В-режиме визуализировались в 19 случаях (всего таких участков было выявлено 22), участки сигнала патологической интенсивности при гистосканировании - у 12 пациентов (в общей сложности было выявлено 13 участков). По данным соноэластографии у обследованных больных в центральной части железы подозрительных зон не выявлено. Соответственно схеме выполнения биопсии простаты, область предстательной железы была нами условно разделена на 2 зоны, где 2,3,4,7,8, столбики соответствовали центральной части, а 1,5,6,9,10,12 столбики - периферической (Рис 2).

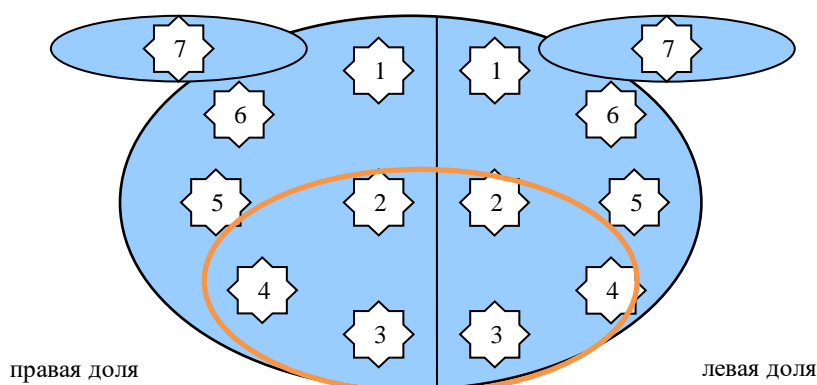


Рис. 2. Схематическое изображение деления области предстательной железы на центральную и периферическую зоны.

При сопоставлении результатов исследования в В-режиме с патоморфологическим заключением, наличие клеток аденокарциномы в биоптатах, полученных из центральной части, подтвердилось в 9 из 19 случаев при выявлении патологических изменений в центральной части по данным В-режима и в 10 из 12 случаев при выявлении патологических участков по данным гистосканирования. Локализация участков, подтвержденных на наличие РПЖ, и визуализируемых в В-режиме и режиме гистосканирования, совпала у 7 пациентов. Таким образом, если характер изменений в центральной части простаты на фоне аденоматозной ткани по данным гистосканирования был правильно интерпретирован в 83,33% случаев, по данным В-режима – в 47,37% случаев, то результаты соноэластографии не имели диагностической ценности.

Гистологическая картина простатита различной степени выраженности наблюдалась у 93 (74,4%) из 125 пациентов. Хронический неактивный простатит был выявлен у 77 (61,6%) больных, активный хронический простатит у 16 (12,8%) человек. В 32 (25,6%) случаях явления простатита в столбиках ткани, согласно гистологическим, заключениям обнаружены не были.

Таблица 3.

Соотношение диагностических заключений при отсутствии либо присутствии явлений простатита по данным гистологического заключения. Примечание: ГС – гистосканирование, СЭГ – соноэластография, ИП – истинноположительный результат, ИО – истинноотрицательный результат, ЛП – ложноположительный результат, ЛО – ложноотрицательный результат

Гистологическое заключение	Количество пациентов, абс. (%)	ИП		ИО		ЛП		ЛО	
		ГС	СЭГ	ГС	СЭГ	ГС	СЭГ	ГС	СЭГ
Хронический неактивный простатит	77 (61,6%)	30	19	27	27	17	17	3	14
Хронический активный простатит	16 (12,8%)	3	4	5	6	6	5	2	1
Явления простатита отсутствуют	32 (25,6%)	19	16	7	6	5	6	1	4

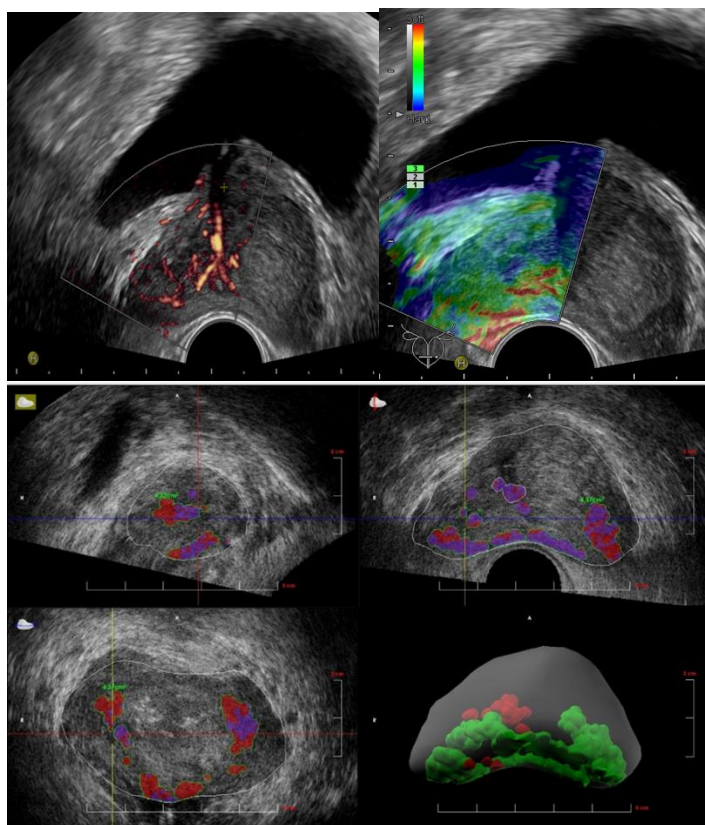
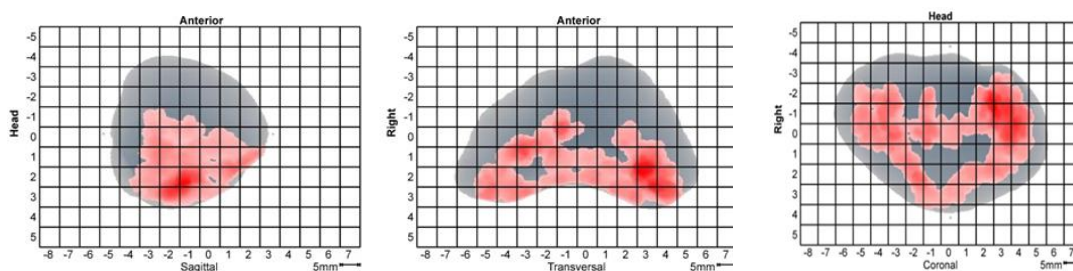


Рис.3. Пациент К., 62 года. ПСА 4,8 нг/мл, подозрение на РПЖ.
 Гистологическое заключение: картина железисто-стромальной гиперплазии и выраженного активного хронического простатита.
 А – гипоэхогенный участок в периферическом отделе правой доли ПЖ, визуализируемый в В-режиме, с выраженным усилением васкуляризации при УЗ-ангиографии;
 Б – эластографическое изображение простаты – гипоэхогенный участок в периферической части левой доли имеет преимущественно эластичные характеристики;
 В – участок сигнала патологической интенсивности в периферической части обеих долей ПЖ объемом 4,37 куб.см;
 Г – отображение патологического участка на координатной сетке.



Таким образом, в результате верификации результатов ультразвуковых методик с гистологическими заключениями у пациентов с простатитами, выявлены некоторые ограничения использования гистосканирования и соноэластографии. Так, при наличии активного воспалительного процесса в предстательной железе проведение гистосканирования в ряде случаев не позволило достоверно дифференцировать воспалительные и опухолевые изменения, отображая измененные ткани простаты как подозрительные на опухолевый процесс. А наличие неактивного хронического простатита могло привести к получению значительного числа ложноотрицательных заключений при выполнении соноэластографии.

Возможности сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии в диагностике рака предстательной железы

Исходя из задач настоящего исследования, был проведен статистический анализ диагностической информативности методик гистосканирования и

соноэластографии. Для этого было обследовано 125 пациентов с подозрением на рак предстательной железы.

Выполнение комплексного ультразвукового обследования предстательной железы, включающего в себя исследование в В-режиме, режиме УЗ-ангиографии, соноэластографии и гистосканирования, показало, что при исследовании в режиме серой шкалы участки измененной эхогенности были выявлены у 70 (56%) пациентов; общее число установленных патологических зон в серошкальном режиме составило 93. При исследовании в режиме соноэластографии в общей сложности было обнаружено 83 участка повышенной плотности, подозрительные на наличие неопластических изменений. По данным гистосканирования участки сигнала патологической интенсивности определялись у 80-ти пациентов; суммарное количество выявленных патологических зон составило 109.

В результате, число истинно положительных заключений при применении технологии соноэластографии было 39 из 125, что составило 31,2% от общего числа наблюдений. Истинно отрицательные заключения были получены в 39 из 125 наблюдений (31,2%). У 27 (21,6%) больных были зафиксированы ложноположительные заключения о наличии неопластических изменений ткани простаты, а ложноотрицательные у 20 (16%) пациентов.

Таблица 4.

Соотношение типов соноэластографических изображений и полученных статистических наблюдений.

Результат Тип эластограммы	ИП	ИО	ЛП	ЛО
эластичный	-	39	-	20
смешанный-плотный	6	-	14	-
плотный	33	-	13	-

Примечание: ИП – истинно положительный результат; ИО – истинно отрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат.

При сопоставлении и анализе эластографических изображений и типов соноэластограмм, полученных в проекции участков РПЖ, подтвержденных гистологическим исследованием, оказалось, что участки опухолевого генеза в нашем исследовании у 33 (84,62%) больных картировались устойчиво плотным типом соноэластограммы, и 6 (15,38%) – смешанно-плотным типом. Все 20 (100%) ложноотрицательных и 39 (100%) истинно отрицательных результатов были ассоциированы с наличием эластичных зон при соноэластографии. Среди полученных нами ложноположительных заключений у 14 (51,85%) пациентов гистологически подтвержденные зоны РПЖ картировались смешанно-плотным типом

соноэластограммы, и в 13 (48,15%) случаях – устойчиво плотным типом картирования. Частота выявления эластографических типов у больных с подозрением на РПЖ представлена в таблице 3.

При использовании методики гистосканирования характер изменений ткани предстательной железы был правильно интерпретирован в 52 (41,6%) из 125 наблюдений, составивших истинно положительные заключения. Истинно отрицательных заключений при гистосканировании было получено 39 (31,2% от общего числа наблюдений), ложноположительных – 28 (22,4%), ложноотрицательных – 6 (4,8%). Исходя из вышеприведенных данных, можно заключить, что при гистосканировании было получено больше истинно положительных результатов, нежели при применении методики соноэластографии. Число истинно отрицательных и ложноположительных наблюдений по данным гистосканирования и соноэластографии было приблизительно равным, и составило 39/39 и 28/27 соответственно. В то же время, при гистосканировании ложноотрицательные наблюдения были зафиксированы всего у 6 больных, а при соноэластографии их число достигло 20.

Диагностическая информативность и эффективность использования методик в диагностике РПЖ приведены в таблице 5.

Таблица 5.

Показатели информативности методик гистосканирования и соноэластографии в диагностике РПЖ у всех обследованных пациентов (n=125).

Методика	Гистосканирование	Соноэластография	P
Показатель			
Чувствительность	89,65%	66,1%	<0,0001*
Специфичность	58,21%	59,09%	0,89
Точность	72,8%	62,4%	0,079
ППТ	65,0%	59,09%	0,34
ОПТ	86,66%	66,1%	0,0001*

Примечание: ППТ – положительный предсказательный тест; ОПТ – отрицательный предсказательный тест.

**различия достоверны*

Оценивая информативность сочетанного использования обеих методик и учитывая полученные статистические результаты каждой из них, верные диагностические заключения были получены в 105 наблюдениях (из них число истинно положительных заключений составило 54, истинно отрицательных - 51). Ошибочных заключений было 20 (из них ложноположительных 16, ложноотрицательных 4). Включение в диагностический комплекс методики соноэластографии дало возможность

избежать получения ошибочного заключения в 14 случаях (в 12 случаях позволив сократить количество ложноположительных и в 2 – ложноотрицательных результатов, полученных при гистосканировании), значительно повысив специфичность и точность метода. В результате, сочетанное применение обеих методик показало более высокие диагностические результаты, нежели изолированное использование соноэластографии и гистосканирования в диагностике РПЖ (Таблица 6). Таким образом, при изучении сочетанных показателей, таких как специфичность, точность, ППТ и ОПТ, перечисленные показатели достоверно точнее ($p < 0,05$), чем эти же показатели при оценке одним из методов. Чувствительность и ОПТ достоверно не отличаются от сочетанных показателей.

Таблица 6.

Показатели информативности сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии у всех обследованных пациентов (n=125).

Показатель	Сочетанное применение соноэластографии и гистосканирования			P	
	СЭГ+ГС (1)	ГС (2)	СЭГ (3)	1 и 2	1 и 3
Чувствительность	93,1%	89,65%	66,1%	0,33	<0,0001*
Специфичность	76,1%	58,21%	59,03%	0,003*	0,004*
Точность	84%	72,8%	62,4%	0,03*	0,0001*
ППТ	77,1%	65,0%	59,09%	0,035*	0,002*
ОПТ	92,7%	86,66%	61,1%	0,117	<0,0001*

Примечание: ППТ – положительный предсказательный тест; ОПТ – отрицательный предсказательный тест.

**различия достоверны*

С целью определения показаний для проведения комплексного исследования, а также для установления места этого исследования в диагностическом алгоритме при диагностике заболеваний предстательной железы мы решили провести более прицельный анализ диагностических возможностей обеих методик. Для оценки диагностической ценности сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии в установлении природы выявляемых в серошкальном режиме гипоэхогенных зон, было решено дополнительно сопоставить результаты всех трех выполненных нами ультразвуковых исследований: В-режима, гистосканирования и соноэластографии.

В стандартном В-режиме у 70 (56%) пациентов были выявлены участки измененной эхо-структуры. Таким образом, нами была отдельно проанализирована группа из 70-ти пациентов.

При соноэластографии зоны повышенной плотности, подозрительные в отношении неопластического процесса, определялись у 62 (88,57%) из 70-ти пациентов, имевших очаговые изменения в В-режиме. У 8 (11,42%) больных при эластографии визуализируемые в В-режиме участки измененной эхогенности демонстрировали характеристики нормальной эластичности.

По результатам гистосканирования участки сигнала патологической интенсивности, превышающие референсный предел 0,5 куб.см., визуализировались у 55 из 70 (78,57%) пациентов с эхо-структурными изменениями ткани простаты. У 15 (21,43%) из 70-ти больных участков сигнала патологической интенсивности не определялось.

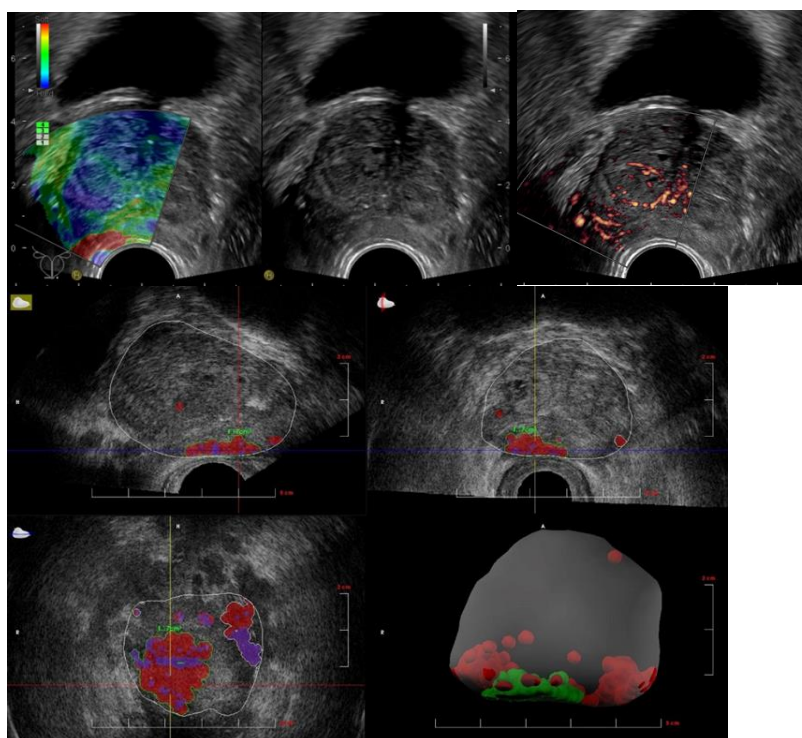


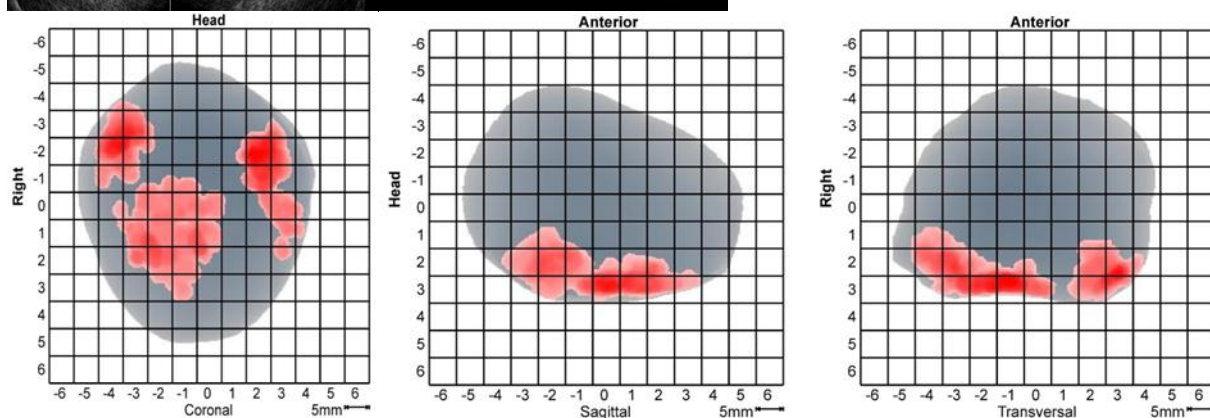
Рис. 4. Пациент П., 80 лет. ПСА 9,2 нг/мл, подозрение на РПЖ. Гистологическое заключение: в верхушке предстательной железы, правой и левой долях, инфильтративный рост аденокарциномы. Сумма Глисона 2+4=6 баллов

А – плотный участок в периферическом отделе правой доли ПЖ при соноэластографии;

Б, В – гипозоногенный гиперваскулярный участок в правой доле ПЖ при исследовании в В-режиме и режиме УЗ-ангиографии;

Г – участки сигнала патологической интенсивности объемами 1,9, 0,86 и 0,84 куб.см. в периферической части обеих долей ПЖ по данным гистосканирования.

Д – отображение патологического участков на координатной сетке.



При сопоставлении данных В-режима с результатами гистологического исследования наличие РПЖ было подтверждено у 41(58,57%) из 70

пациентов (Рис 4). У остальных 29 (41,43%) результаты исследования в В-режиме оказались ложноположительными.

Истинно положительные результаты при использовании методики соноэластографии наблюдались у 38 (54,28%) из 70 пациентов, ложноположительные – у 24 (34,28%). Истинно отрицательные заключения были зафиксированы у 5 (7,14%) пациентов, а результаты В-режима у этих больных были ложноположительными. Ложноотрицательных заключений при соноэластографии было получено 3 (4,3%). По данным В-режима у этих пациентов заключения были истинно положительными.

Диагностические заключения при гистосканировании распределились следующим образом: число истинно положительных результатов составило 39 (55,71%), истинно отрицательных – 17 (24,29%), ложноположительных – 12 (17,14%), ложноотрицательных – 2 (2,86%). При выявлении истинно положительных результатов по данным гистосканирования, в В-режиме диагностические результаты оказались ложноположительными; ложноотрицательные – истинно положительными (Таблица 7).

Таблица 7. Соотношение диагностических результатов, полученных по результатам выполнения методик В-режима, соноэластографии и гистосканирования у пациентов с очаговыми изменениями в серой шкале.

Методика	ИП	ИО	ЛП	ЛО
В-режим	41	-	29	-
Соноэластография	38	5	24	3
Гистосканирование	39	12	17	2

Примечание: ИП – истинно положительный результат; ИО – истинно отрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат.

Было установлено, что применение методики соноэластографии при анализе представленной группы пациентов с эхографическими изменениями в серой шкале дало возможность в 43 (61,43%) случаях правильно интерпретировать природу гипоехогенного участка, а в В-режиме верное заключение было получено у 41 (58,57%) больного. Наряду с этим, применение соноэластографии позволило снизить количество ложноположительных результатов, полученных в В-режиме на 5 (7,14%), и полученных при гистосканировании на 5 (7,14%). У 3 (4,28%) больных результаты соноэластографии оказались ошибочными. Однако применение соноэластографии позволило правильно выявить наличие РПЖ в 2 (1,43%) ложноотрицательных случаях, полученных при гистосканировании.

Применение методики гистосканирования продемонстрировало наиболее высокую диагностическую информативность в дифференциальной диагностике гипоехогенных зон. Так, исходя из проведенного статистического анализа, характер эхоструктурных изменений по данным

гистосканирования был правильно расценен у 56 (80%) больных, что составило на 13 (18,57%) пациентов больше чем при использовании методики соноэластографии и на 15 (21,43%) случаев больше, чем при исследовании в В-режиме. Важно отметить, что использование гистосканирования сократило количество ложноположительных результатов, полученных при исследовании в В-режиме, на 12 (17,14%), и полученных при соноэластографии – на 10 (14,28%), выявив у данных пациентов отсутствие патологических изменений в структуре ткани предстательной железы. Помимо этого, во всех 3 ложноотрицательных случаях, выявленных при соноэластографии, по данным гистосканирования и В-режима определялись участки с подозрением на неопластический процесс.

На основании данных, полученных в настоящем исследовании, нами были определены основные показания для проведения комплексного ультразвукового исследования с применением соноэластографии и гистосканирования:

- обследование пациентов с сомнительными значениями общего ПСА, в особенности при его значениях, лежащих в пределах т.н. «серой зоны»;
- исследование пациентов с неоднократными биопсиями в анамнезе с целью более точной локализации патологических изменений, в особенности у пациентов с ДГПЖ;
- выполнение комплексной методики у пациентов с сомнительными результатами В-режима и других методик визуализации;
- проведение дифференциальной диагностики доброкачественных (в т. ч. воспалительных) и злокачественных изменений ПЖ.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика комплексного ультразвукового исследования с использованием методик соноэластографии и гистосканирования позволяет провести комплексную оценку изменений ткани предстательной железы, не требует больших временных затрат.
2. Информативность гистосканирования в диагностике заболеваний предстательной железы достоверно ($p < 0,05$) выше соноэластографии: чувствительность гистосканирования составляет 89,65%, точность 72,8%, предсказуемость положительного теста 65,0%, предсказуемость отрицательного теста 86,66%. Включение соноэластографии в диагностический комплекс позволяет повысить чувствительность метода до 93,1%, специфичность до 76,1%, точность до 84%, предсказуемость положительного теста до 77,1%, предсказуемость отрицательного теста до 92,7%.
3. Сочетанное применение соноэластографии и гистосканирования позволяет снизить количество ложноположительных и ложноотрицательных заключений при обследовании пациентов с очаговыми изменениями ткани простаты. Обе методики являются

высокочувствительными (92,68% и 95,12%) в дифференциальной диагностике гипоехогенных зон, выявляемых в В-режиме, однако низко специфичными.

4. Проведение предложенного комплексного ультразвукового исследования показано пациентам с подозрением на РПЖ с целью определения и уточнения локализации опухолевых изменений.

Практические рекомендации

1. Комплексное ультразвуковое исследование, включающее в себя соноэластографию и гистосканирование, целесообразно проводить у пациентов с подозрением на РПЖ (в особенности перед выполнением повторных биопсий у пациентов с повышенным уровнем ПСА и сомнительных результатах ПРИ) и дифференциальной диагностики гипоехогенных зон неясной природы, выявляемых в В-режиме.
2. Исследование следует начинать с режима серой шкалы для оценки эхографических изменений и дальнейшей правильной интерпретации трехмерных изображений при гистосканировании. При выявлении участков сигнала патологической интенсивности при гистосканировании, рекомендуется использовать режим соноэластографии, позволяющий оценить плотностные характеристики подозрительных на опухоль зон. При отсутствии таких изменений, производить стандартную оценку плотности ткани центральной и периферической части простаты в режиме СЭГ.
3. Полученные ультразвуковые данные (В-режима, соноэластографии и гистосканирования) необходимо оценивать комплексно. Выполнение предложенного комплексного исследования не требует значительных временных затрат и может быть включено в стандартный алгоритм ультразвукового исследования пациентов с подозрением на РПЖ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **Зубарев А.В., Алферов С.М., Федорова А.А., Емельянова Е.Ю., Бурделова Н.Н., Чуркина С.О., Пономаренко И.А., Сочетанное использование технологии гистосканирования и соноэластографии в диагностике рака предстательной железы// Медицинская визуализация - 2012. -N 4. -С.55-64**
2. Бурделова Н.Н., Фёдорова А.А., Емельянова Е.Ю., Алферов С.М., Зубарев А.В. Локализация неопроцесса в предстательной железе с помощью технологии гистосканирования// Материалы конгресса российской ассоциации радиологов – М., 2012 - Вестник РАР 2012

3. Фёдорова А.А., Емельянова Е.Ю., Бурделова Н.Н., Алферов С.М., Зубарев А.В. Место гистосканирования в алгоритме ультразвукового обследования у пациентов с подозрением на рак предстательной железы // Материалы конгресса российской ассоциации радиологов.- Вестник РАР.- 2012– С.
4. Fedorova A., Burdelova N., Emelyanova E., Churkina S., Ponomarenko I., Alferov S., Zubarev A. First experience of combining use of histoscanning and sonoelastography in prostate cancer // ECR 2012, electronic poster
5. Зубарев А.В., С.М. Алферов, А.А. Фёдорова, Е.Ю. Емельянова, Н.Н. Бурделова, И.А. Пономаренко. Первые результаты применения технологии гистосканирования и соноэластографии в динамическом наблюдении пациентов после проведения гормональной и лучевой терапии // Материалы VII Конгресса Российского общества онкоурологов. - М., 2012.- С. 52
6. Burdelova N., Emelyanova E., Sazonova N., Zubarev A., Alferov S., Ponomarenko I. Localization of cancer in prostate gland using innovative ultrasound method – Histoscanning// abstract Ultrasound in Medicine and Biology. – 2013. - Vol. 39. - Issue 5.- Supplement, Page S65
7. Зубарев А.В., Алферов С.М., Фёдорова А.А., Емельянова Е.Ю., Бурделова Н.Н., Пономаренко И.А. Первые результаты применения технологии гистосканирования и соноэластографии в динамическом наблюдении пациентов после проведения гормональной и лучевой терапии// Материалы VII Конгресса Российского общества онкоурологов. – М., 2012.- С. 52
8. Burdelova N., Fedorova A., Emelyanova E., Sazonova N., Zubarev A., Alferov S, Ponomarenko I. Localization of cancer in prostate gland using innovative ultrasound method – Histoscanning// abstract Ultrasound in Medicine and Biology Vol. 39, Issue 5, Supplement, Page S65 May 2013
9. Бурделова Н.Н., Федорова А.А., Зубарев А.В. Сочетанное применение методик соноэластографии и гистосканирования в дифференциальной диагностике гипоэхогенных участков предстательной железы// Материалы конгресса российской ассоциации радиологов.- Вестник РАР.- 2015.- С.
- 10.Зубарев А.В., Бояринцев В.В., Фёдорова А.А., Сальникова С.В., Бурделова Н.Н., Емельянова Е.Ю., Павловичев А.А. Инновационная ультразвуковая технология – гистосканирование для поиска рака простаты. // Кремлевская медицина клинический вестник.- 2016.- № 1.- С. 20-26**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГС - гистосканирование

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

КУБ. СМ. – кубический сантиметр

ОПТ – отрицательный предсказательный тест

ПЖ – предстательная железа

ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия

ППТ- положительный предсказательный тест

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА- простатспецифический антиген

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

СЭГ – соноэластография

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ТУР – трансуретральная резекция

ЭГ - эластография