

И. Е. Сedaков<sup>1,2</sup>, Н. Г. Семикоз<sup>1,2</sup>, А. В. Мотрий<sup>1,2</sup>, А. А. Анищенко<sup>1,2</sup>, О. Н. Маслова<sup>1,2</sup>, А. В. Башеев<sup>1,2</sup>,  
М. О. Мотрий<sup>1</sup>, О. В. Колычева<sup>1,2</sup>

## Использования мультипараметрического трузи для опытов проведения мультифокальной трепан-биопсии предстательной железы на базе РОЦ им. проф. Г. В. Бондаря

1. РОЦ Республиканский онкологический центр им. проф. Г. В. Бондаря МЗ ДНР

2. ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Согласно канцер-регистра Донецкой Народной Республики (ДНР), за последние несколько лет рак предстательной железы занял второе ранговое место, что составило 12% среди ведущих локализаций опухолей в общей структуре онкологических заболеваний у мужчин в 2019 году.

Целью данного исследования явилась необходимость оценки диагностической точности мультипараметрического трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) с добавлением эластографии в реальном времени.

**Материалы и методы.** Были проанализированы результаты мультипараметрического ТРУЗИ, проведенного у 600 последовательно выбранных пациентов мужского пола без существенно отягощенного анамнеза в период 2015–2019 гг., с выраженной очаговой патологией предстательной железы и положительным ответом прицельной пункционной биопсии в составе трансректальной мультифокальной системной пункционной биопсии по 6-точечному протоколу (стандартная секстантная биопсия) с отдельной маркировкой биоптатов.

**Результаты.** Анализ типа опухоли был проведен в 1430 идентифицированных очагах рака в общей сложности из 3600 областей у 600 пациентов. Из 1430 очагов рака 160 (11,2%), 353 (24,7%) и 917 (64,1%) были менее 5, 5–10 и более 10 мм соответственно. Показатель Глисона 3+4 был наиболее распространенным среди обнаруженных онкопатологий, на его долю приходилось 827 из всех 1430 очагов рака (57,9%). Чувствительность составила 88,6% (95% ДИ), специфичность — 97,3% (96% ДИ), положительная прогностическая ценность — 86,3% (95% ДИ) и отрицательная прогностическая ценность составила 97,8% (95% ДИ) ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** ТРУЗИ с эластографией сдвиговой волной продемонстрировало высокую эффективность прогнозирования стадии рака и статуса хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** трансректальное ультразвуковое исследование, рак предстательной железы, мультифокальная трепан-биопсия простаты

По данным мировой медицинской статистики, рак предстательной железы (РПЖ) остается наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у мужчин. В 2018 году зарегистрировано более 165 тыс. новых диагнозов в США и более 450 тыс. в Европе. [1,2] Согласно канцер-регистра Донецкой Народной Республики (ДНР), за последние несколько лет рак предстательной железы занял второе ранговое место, что составило 12% среди ведущих локализаций опухолей в общей структуре онкологических заболеваний у мужчин в 2019 году. [3]

На сегодняшний день в исследовании пациентов с клиническим подозрением на рак предстательной железы, основанном на повышенном уровне простат-специфического антигена (ПСА) и пальцевом ректальном исследовании, применяют стандартный диагностический подход, в значительной степени опирающийся на систематическую 10–12-точечную биопсию. [4] Помимо осложнений, связанных с этой процедурой [5], сообщалось о высоком уровне «ложной» диагностики, гипердиагно-

стике и снижению клинически значимого РПЖ. [6] Учитывая высокий клинический спрос на надежную визуализацию, которая позволяет проводить целевую биопсию, в последние годы многообещающие успехи были достигнуты в мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ). Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, 2019), рекомендуется использовать пре-биопсию МРТ в диагностическом процессе. Однако точная роль МРТ в диагностике ПСА остается неясной. [7] Более того, универсальное широкое использование в практической медицине на данном этапе МРТ в диагностике РПЖ пока кажется маловероятным, учитывая высокую стоимость, как самих томографов, так и самих процедур с их использованием и низкую специфичность с высокими показателями ложных результатов. [8] Ультразвуковые методы, а также их сочетание в мультипараметрическом подходе, приобретают все больший интерес. [9] Несмотря на то, что традиционное трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУ-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов.

Параметры (n=600)	Среднее значение (диапазон)	%
Возраст, годы	64,2 (53-79)	
Уровень ПСА, нг/мл	9,4 (0,9-47)	
Объем простаты, мл	60 (20-207)	
Объем опухоли, мл	20 (10-30)	
Классификация по шкале Глисона		
3+3	18	3
3+4	288	48
4+3	102	17
3+5	60	10
4+4	6	1
4+5 и выше	126	21
Патоморфологическая стадия Т (pT)		
pT2a	30	5
pT2b	6	1
pT2c	300	50
pT3a	192	32
pT3b	66	11
pT4	6	1
Наличие регионарных лимфоузлов		
pN0	528	88
pN1	36	6
pNX	36	6

ЗИ) с учетом данных серошкальной эхографии в качестве метода визуализации играет ограниченную роль в диагностике РПЖ (при этом чувствительность и положительная прогностическая ценность (ППЦ), как сообщается, составляют около 11–35% и 27–57% соответственно), ультразвуковая визуализация дает много преимуществ. [10] Ультразвуковая визуализация широко доступна, портативна, дешевле в использовании, чем МРТ, с дополнительной возможностью визуализации в реальном времени и мониторинга биопсийных игл. Эти преимущества послужили поводом для разработки различных новых методов ультразвука, направленных на увеличение обнаружения РПЖ. В частности, ТРУЗИ с эластографией сдвиговой волной привели к обнадеживающим результатам в недавних исследованиях. [11] Сочетание этих двух параметров позволяет значительно увеличить шансы обнаружения опухолей, визуально не доступных для одного из методов, и различить доброкачественные заболевания простаты, такие как простатит, которые иногда имитируют злокачественные характеристики. Эластография оценивает жесткость ткани вместо эхогенности, что является дополнительным методом обнаружения любых патологических отклонений, которые по каким-либо причинам не были обнаружены посредством обычного ультразвукового исследования.

Таблица 3. AUC\*, пороговые значения, чувствительность и специфичность

AUC	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	p-value (уровень значимости)
0,856	82,64	96,82	67,80	<0,001

\*AUC - (англ. area under ROC curve) - площадь под ROC-кривой

Таблица 2. SWE-показатели\* измерения жесткости доброкачественных и недоброкачественных опухолей в соответствии с показателями по шкале Глисона

Тип опухоли	Среднее значение (диапазон), кПа
Доброкачественные	58,3 (13,7-92,1)
Сумма баллов по шкале Глисона	
6	91,6 (72-177,8)
7	102,3 (69-268,2)
8 и выше	131,8 (59,7-262,5)

\*SWE-показатели – эластометрические показатели

По данным M. Brock, общая чувствительность и специфичность для выявления РПЖ в режиме эластографии были соответственно 60,8 и 68,4% против 15 и 92,3% для серошкальной эхографии. [12]

Ввиду актуальности вопроса, целью данной работы явилась необходимость оценки диагностической точности мультипараметрического ТРУЗИ с добавлением эластографии в реальном времени для улучшения визуализации подозрительных поражений в предстательной железе и обнаружения и локализации клинически значимого рака предстательной железы (РПЖ) в качестве эталонного стандарта.

#### Материалы и методы.

Проспективное исследование проводилось на базе Республиканского онкологического центра им. Проф. Г. В. Бондаря, г. Донецк, ДНР. Были проанализированы результаты мультипараметрического ТРУЗИ, проведенного у 600 последовательно выбранных пациентов мужского пола без существенно отягощенного анамнеза в период 2015–2019 гг., с выраженной очаговой патологией предстательной железы и положительным ответом прицельной пункционной биопсии в составе трансректальной мультифокальной системной пункционной биопсии по 6-точечному протоколу (стандартная секстантная биопсия) с отдельной маркировкой биоптатов (Табл. 1). Схема исследования при подозрении РПЖ включала в себя: определение уровня ПСА, пальцевое ректальное исследование, мультипараметрическое трансректальное ультразвуковое исследование с учетом данных серошкальной эхографии, энергетического доплерографического картирования и эластографии сдвиговой волной с использованием аппарата «Toshiba Aplio 500» с биплановым ректальным датчиком частотой 5–10 МГц и функцией эластографии, а также автоматических биопсийных пистолетов «Bard Magnum» с иглами размерами 18 G 20 см. Визуализация проводилась как в осевой, так

**Таблица 4.** Распределение количества гистологически подтвержденных и SWE-идентифицированных (эластометрических) очагов онкопатологии по размеру и шкале Глисона и чувствительности

Баллы по шкале Глисона	Размер, мм			Общее кол-во, n
	Менее 5	5-10	Более 10	
Кол-во гистологически подтвержденных очагов, n	160	353	917	1430
3+3	92	98	39	229
3+4	50	215	562	827
4+3	11	34	123	168
3+5	0	0	20	20
4+4	0	0	10	10
4+5 и выше	8	6	162	176
Кол-во SWE-идентификаций, n	48	244	846	1138
3+3	25	50	34	109
3+4	14	174	510	698
4+3	6	14	115	135
3+5	0	0	20	20
4+4	0	0	11	11
4+5 и выше	3	5	157	165
Чувствительность, %	30,9	68,5	92,4	79,8

и в поперечной плоскостях от семенных пузырьков до верхушки предстательной железы.

Первичным результатом исследования было определение диагностической точности трансректального УЗИ с эластографией сдвиговой волной для выявления и фенотипирования РПЖ. Вторичным результатом было определение способности метода обнаруживать клинически значимый РПЖ и определять пороговые значения эластометрических показателей. Присутствие клинически значимого РПЖ определялось степенью дифференцировки опухоли по шкале Глисона с суммой баллов более 6 и ее размера 5 мм и более.

Измерение модуля Юнга (кПа) было проведено в каждом узле и зоне поражения. Объем простаты рассчитывали с использованием измерения объема на ультразвуковом аппарате. Любые отклонения в В-режиме были исследованы с помощью биопсии по стандартному протоколу. Предстательная железа была поделена на зоны. Ввиду сложности визуализации центральной и переходной зон, затрудняющих адекватную интерпретацию, исследование было ограничено периферийной зоной, которая обеспечивает превосходную визуализацию поперечной волной.

Уплотнения, идентифицированные в В-режиме, были соотнесены со значениями эластографии сдвиговой волной. Результаты эластографии и биопсии сравнивали для каждого секстанта. Взятый при биопсии материал классифицировали на основе оценки по шкале Глисона. Пороговые значения жесткости опухолевой ткани и окружающих доброкачественных тканей сравнивали с использованием парного критерия Стьюдента. Уровень значимости составил  $p=0,05$  для определения двустороннего значения. Кривые ошибок (ROC — кривая, ROC curve) были построены для значений коэффициента жесткости с последующим применением максимального значения модуля Юнга, указывающего, что чувствительность и специфичность одинаково важны для определения оптимальных значений между злокачественными и доброкачественными тканями. Результаты эластографии сравнивались с результатами гистологического анализа для определения клинически значимого уровня РПЖ.

#### Результаты.

Проведенное проспективное исследование было проведено для 600 пациентов. Средний возраст составил 64,2 года (возрастной диапазон 53–79 лет). Средний уровень ПСА составил 9,4 нг / мл (диапазон

**Таблица 5.** Распределение количества очагов онкопатологии по размеру и баллу Глисона, показаниям значений жесткости и чувствительности

Баллы по шкале Глисона	Значения жесткости ткани по данным эластографии сдвиговой волной для опухолей различных размеров, кПа			
	Менее 5 мм	5-10 мм	Более 10 мм	Медиана, мм
3+3	88,6	87,9	100,4	91,9
3+4	118,5	100,8	102,5	102,4
4+3	120,3	122,5	108,4	110,4
3+5	Не определено	Не определено	113,7	113,7
4+4	Не определено	Не определено	135,2	135,2
4+5 и выше	85,6	132,5	127,2	126,7
Медиана, кПа	95,9	100,1	108,5	106,3

**Таблица 6.** Диагностическая точность выявления клинически значимого рака предстательной железы (сумма баллов по Глисона 6 и более) по результатам эластографии сдвиговой волной сравнивается с гистологическим исследованием. TP, положительный; FN, ложноотрицательный; TN, отрицательный; FP, ложноположительный.



Оценка диагностической точности клинически значимого рака простаты

Чувствительность	TP/(TP+FN)	88,6 % (95% ДИ 85,1-91,6%)
Специфичность	TN/(TN+FP)	97,3% (95% ДИ 96,6-98%)
Положительная прогностическая ценность	TP/(TP+FP)	86,3%(95% ДИ 83-89,1%)
Отрицательная прогностическая ценность	TN/(TN+FN)	97,8% (95% ДИ 97,2-98,3%)
Точность метода	(TP+TN)/(TP+TN+FN+FP)	96% (95% ДИ 95,1-96,7%)



: гистологически подтвержденный рак простаты

: выявленный рак простаты методом трансректального УЗИ с эластографией сдвиговой волной

\*ДИ — доверительный интервал

0,9–47 нг / мл). Только у 18 пациентов (3%) сумма баллов по шкале Глисона (GS) составила 6, у более, чем 50%, сумма баллов составила 7, в том числе 3+4 у 48% и 4+3 у 17%. (таблица 1). При анализе учитывались только усредненные показатели индексации при оценке характеристик эластографии для умереннодифференцированного РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона 6), промежуточной степени дифференцировки (сумма баллов по шкале Глисона 7) или низкодифференцированного РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона 8 и более) (таблица 2). Показатели модуля Юнга, сопоставленные с данными гистологии, выявили значительно более высокие пороговые значения жесткости ткани для низкодифференцированного РПЖ по сравнению с РПЖ умеренной степени дифференцировки. У всех пациентов медианные значения модуля Юнга для доброкачественных опухолей, умеренной, промежуточной или низкой степени дифференцировки составили 58,3; 91,6; 102,3 и 131,8 кПа соответственно. После десятикратной

перекрестной проверки (метод кросс-валидации) максимальный модуль Юнга составил 64,6% с чувствительностью 96,8% и 67,8% специфичности с границей 82,6 кПа для выявления недоброкачественных и доброкачественных тканей с помощью эластографии (p < 0,05, таблица 3).

Анализ типа опухоли был проведен в 1430 идентифицированных очагах рака в общей сложности из 3600 областей у 600 пациентов (Табл. 4). Из 1430 очагов рака 160 (11,2%), 353 (24,7%) и 917 (64,1%) были менее 5, 5–10 и более 10 мм соответственно. Показатель Глисона 3+4 был наиболее распространенным среди обнаруженных онкопатологий, на его долю приходилось 827 из всех 1430 очагов рака (57,9%). В таблице 5 показаны значения жесткости для выявления опухолевых образований. После сравнения по всем размерам всех видов рака не было значимой разницы жесткости тканей по разным размерам очагов. Однако среднее значение жесткости у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона от 6 до 9 увеличи-

лось с 91,9 (3+3) до 126,7 кПа (4+5). Среднее значение жесткости для всех поражений было 106,3 кПа. Таблица 4 также показывает, что чувствительность для пациентов с размером опухоли менее 5 мм была намного ниже, чем чувствительность для пациентов с размером опухоли 5–10 и более 10 мм (30,9% против 68,5% и 92,4% соответственно).

В таблице 6 приведены результаты диагностики клинически значимого рака, а также результаты эластографии по чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности по сравнению с результатами гистологии. Чувствительность составила 88,6% (95% ДИ), специфичность — 97,3% (96% ДИ), положительная прогностическая ценность — 86,3% (95% ДИ) и отрицательная прогностическая ценность составила 97,8% (95% ДИ) ( $p < 0,05$ ).

#### **Выводы.**

Данное исследование продемонстрировало диагностическую эффективность трансректального УЗИ с эластографией сдвиговой волной у пациентов с локализованным клинически значимым РПЖ.

Мы обнаружили, что ТРУЗИ с эластографией сдвиговой волной может идентифицировать РПЖ в сочетании со способностью различать степень дифференцировки РПЖ. Мы также обнаружили, что измерения жесткости ткани (модуль Юнга), изученных на 6 образцах предстательной железы с использованием пограничного значения 82,6 кПа, выявили значительные различия между доброкачественной и злокачественной тканью. Пограничное значение было рассчитано с использованием по методу кросс-валидации. В частности, мы отметили, что клинически значимые показатели (у пациентов с суммой баллов 7 и выше) показали более высокие модули Юнга по сравнению с доброкачественными и незначимыми показателями (у пациентов с суммой баллов 6 и ниже). Также, ТРУЗИ с эластографией сдвиговой волной также продемонстрировало высокую эффективность прогнозирования стадии рака и статуса хирургического вмешательства.

Таким образом, методы слияния трансректального УЗИ с эластографией сдвиговой волной позволяют увеличить частоту обнаружения РПЖ, а также сократить количество биопсий и минимизировать нежелательные последствия.

Данное исследование продемонстрировало сильные диагностические показатели эластографии сдвиговой волной в отношении различных тканей предстательной железы различных областей. Очаги рака могут быть обнаружены с помощью эластографии в реальном времени. С помощью этой методики мы отметили, что доброкачественные ткани имели значительно более низкую жесткость, чем клинически значимые опухоли. Используя данную методику, мы также определили точное значение пороговых значений жесткости для разграничения доброкачественных и недоброкачественных опухолей предстательной железы. Была проведена перекрестная проверка, и среднее значение модуля Юнга составило

82,6 кПа (таблица 3). Соответственно, эти наблюдения имеют весомое значение для терапии пациентов и последующего наблюдения. Надежный протокол современного исследования в сочетании с обнадеживающими результатами подтверждает, что необходимы дальнейшие исследования в этой области.

#### **Список литературы.**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2018) Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 68:7–30
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al (2018) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 103:356–387
3. Sedakov I.E., red. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Doneckoj Narodnoj Respublike v 2018–2019 gg. (zabolevaemost', smertnost', sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju), Vypusk № 3. Ministerstvo zdravooohranenija Doneckoj Narodnoj Respubliki. Respublikanskij Centr organizacii zdravooohranenija, medicinskoj statistiki i informacionnyh tehnologij Doneckij Nacional'nyj medicinskij universitet im. M. Gor'kogo. Respublikanskij onkologicheskij centr im. professora G. V. Bondarja. 2019
4. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ES-TRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618–629. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003
5. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU et al (2013) Systematic review of complications of prostate biopsy. *EurUrol* 64:876–892.
6. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A и др. (2013), Abraham NE, Mendhiratta N, Taneja SS. Patterns of repeat prostate biopsy in contemporary clinical practice. *J Urol.* 2015;193:1178–1184. doi: 10.1016/j.juro.2014.10.084
7. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate Cancer detection compared to standard Transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *EurUrol.* 2015;68:438–450. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.037.
8. Mertan FV, Greer MD, Shih JH, George AK, Kongnyuy M, Muthigi A, et al. Prospective evaluation of the prostate imaging reporting and data system version 2 for prostate Cancer detection. *J Urol.* 2016;196:690–696. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.057.
9. Grey Alistair, Scott Rebecca, Charman Susan, van der Meulen Jan, Frinking Peter, Acher Peter, Liyanage Sidath, Madaan Sanjeev, Constantinescu Gabriel, Shah Bina, Graves Chris Brew, Freeman Alex, Jameson Charles, Ramachandran Navin, Emberton Mark, Arya Mani, Ahmed Hashim U. The CADMUS trial — Multi-parametric ultrasound targeted biopsies compared to multi-parametric MRI targeted biopsies in the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Contemporary Clinical Trials.* 2018;66:86–92. doi: 10.1016/j.cct.2017.10.011.

10. Mannaerts CK, Wildeboer RR, Postema AW, et al. Multiparametric ultrasound: evaluation of grayscale, shear wave elastography and contrast-enhanced ultrasound for prostate cancer detection and localization in correlation to radical prostatectomy specimens. *BMC Urol.* 2018;18:98. doi: 10.1186/s12894-018-0409-5.
11. Harvey H, Morgan V, Fromageau J, et al. Ultrasound shear wave elastography of the normal prostate: interobserver reproducibility and comparison with functional magnetic resonance tissue characteristics. *Ultrason Imaging.* 2018;40:158–170. doi: 10.1177/0161734618754487.
12. Brock M., von Bodman C., Palisaar R.J. et al. The impact of real-time elastography guiding a systematic prostate biopsy to improve cancer detection rate: a prospective study of 353 patients. *J Urol* 2012;187(6):2039–43.

*I. E. Sedakov<sup>1,2</sup>, N. G. Semikoz<sup>1,2</sup>, A. V. Motriy<sup>1,2</sup>, A. A. Anishhenko<sup>1,2</sup>, O. N. Maslova<sup>1,2</sup>, A. V. Basheev<sup>1,2</sup>,  
M. O. Motriy<sup>1</sup>, O. V. Kolycheva<sup>1,2</sup>*

## Uses of multiparameter truzi for realization of multifocal trephine biopsy of prostate experiments on the basis of G.V. Bondar Republican Oncological Center

1. G. V. Bondar Republican Cancer Center

2. State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University»

**Abstract.** According to the cancer registry of the Donetsk People's Republic (DPR), over the past few years prostate cancer has taken the second ranking place which amounted to 12% among the leading tumor locations in the overall structure of oncological diseases in men in 2019. The purpose of this study was the necessity to evaluate the diagnostic accuracy of multiparametric transrectal ultrasound (TRUS) with the addition of elastography in real time.

**Materials and methods.** The results of a multiparametric TRUS performed in 600 consecutively selected male patients without a significantly burdened history in the period 2015–2019, with a pronounced focal pathology of the prostate and a positive response of the targeted core-biopsy as a part of a transrectal multifocal systemic core-biopsy according to the 6-point protocol were analyzed (standard sextant biopsy) with separate biopsy labeling.

**Results.** Tumor type analysis was performed on 1,430 identified cancer foci in a total of 3,600 areas in 600 patients. Out of the 1430 foci of cancer, 160 (11.2%), 353 (24.7%) and 917 (64.1%) were less than 5, 5–10 and more than 10 mm, respectively. The Gleason score 3 + 4 was the most common among the oncological pathologies detected; it accounted for 827 out of all 1430 foci of cancer (57.9%). Sensitivity was 88.6% (95% CI), specificity 97.3% (96% CI), positive value 86.3% (95% CI), and negative value 97.8% (95% CI) (p < 0.05).

**Conclusions.** TRUS with shear wave elastography has demonstrated high efficacy in predicting the stage of cancer and the status of surgery.

**Keywords:** transrectal ultrasound, prostate cancer, multifocal core-biopsy of the prostate