

УДК 616.65

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Шатылко Т.В., Седова Л.Н., Королев А.Ю.

Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского, г. Саратов

410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел: (927) 620 49 25,
Эл. почта: shatylko@sar-urolgy.ru, sedovamila@ya.ru, kay1973@bk.ru, dialectic.law@gmail.com

Резюме. Целью настоящего исследования была оценка роли энергетической доплерографии в диагностике и предварительной оценке агрессивности рака предстательной железы. В исследование включены 118 пациентов с подозрением на рак предстательной железы, обусловленным повышением уровня простат-специфического антигена (PSA) до значений более 4.0 нг/мл. Всем пациентам выполнялась трансректальная биопсия предстательной железы с ультразвуковым контролем с целью гистологической верификации диагноза. Выполнялось сканирование простаты с помощью энергетической доплерографии, после чего констатировался один из трех типов васкуляризации ткани железы по Zhao et al. Сопоставлялись результаты доплерографии и гистологического исследования биоптата. У 48 пациентов отмечены нормальные результаты доплерографии простаты. У 55 пациентов кровоток был фокально усилен, что позволило выполнить прицельную биопсию из подозрительного участка. У 15 отмечалось диффузное усиление кровотока. Чувствительность энергетической доплерографии составила 82.4%, специфичность – 70.5%, положительная и отрицательная предиктивная ценность – 66.7% и 72.3% соответственно. Общая точность метода для выявления рака простаты составила 81.1%. Обнаружена взаимосвязь между наблюдаемыми сосудистыми паттернами и суммой баллов Глисона, диссеминацией опухоли, уровнем PSA. Энергетическая доплерография позволяет более эффективно выявлять, определять стадию и прогнозировать агрессивность рака предстательной железы, чем стандартная трансректальная ультрасонография.

Ключевые слова: рак простаты, энергетическая доплерография, трансректальное ультразвуковое исследование, биопсия простаты.

POWER DOPPLER IMAGING IN PATIENTS WITH SUSPECTED PROSTATE CANCER

Shatylko T.V., Sedova L.N., Korolev A.Yu.

Saratov State Medical University, Saratov

Abstract. This study was aimed to evaluate the role of power Doppler imaging in diagnosis of prostate cancer and prediction of its aggressiveness. This study included 118 patients with prostate cancer suspected due to elevation of prostate specific antigen (PSA) values to > 4.0 ng/ml. All patients underwent transrectal prostate biopsy with ultrasound guidance for histological verification. Prostate was scanned in power Doppler mode and one of vascularization patterns was assigned, as described by Zhao et al. Power Doppler imaging results and biopsy results were compared. Forty eight patients had normal results of power Doppler imaging. Fifty five patients had focal enhance-

ment of blood flow, which allowed to perform a targeted biopsy of suspected lesion. Fifteen patients had diffusely enhanced blood flow. Sensitivity of power Doppler imaging was 82.4%, specificity was 70.5%, positive and negative predictive values were 66.7% and 72.3% correspondingly. Overall accuracy for prostate cancer detection was 81.1%. Association between observed vascular patterns and Gleason score, tumor dissemination and PSA level was detected. Power Doppler imaging allows efficient detection, staging and prediction of aggressiveness of prostate cancer, when compared to standard transrectal ultrasound imaging.

Key words: *prostate cancer, power Doppler imaging, transrectal ultrasound, prostate biopsy.*

Введение. Рак предстательной железы является наиболее часто встречающейся недерматологической злокачественной опухолью и одной из ведущих причин онкологической смертности у мужчин. Более чем в 90% случаев рак простаты является локализованным, и основными вариантами вмешательства в этом случае являются радикальная простатэктомия, лучевая терапия и активное наблюдение. [1] В некоторых случаях, например, у пациентов с отягощенным соматическим статусом, предпочтение отдается альтернативным аблативным методикам, таким как ультразвуковая абляция простаты. [2] Рак предстательной железы характеризуется поразительной гетерогенностью клинического течения, которое может быть как медленным, так и крайне агрессивным с большой вероятностью раннего метастазирования. Точная оценка агрессивности опухоли является важной предпосылкой для корректного принятия клинического решения и прогноза. Сумма баллов Глисона по данным гистологического исследования биоптата простаты широко используется для оценки агрессивности рака. В некоторых новых исследованиях продемонстрировано, что узлы рака простаты с высокой суммой баллов по шкале Глисона имеют более развитую сосудистую сеть. [3] Таким образом, неинвазивный метод визуализации, позволяющий оценить микроваскулядность опухоли, может быть полезен в прогнозировании суммы баллов Глисона для рака простаты. [4]

Энергетическая доплерография (ЭДГ; Power Doppler Ultrasound) чувствительна к медленному кровотоку и в меньшей степени зависит от угла направления датчика, чем цветная доплерография; таким образом, состояние мелкокалиберных кровеносных сосудов простаты может быть проанализировано без

искажения интенсивности, зависящего от ориентации кровотока. Допплерометрические методики уже активно изучались в контексте воспалительных заболеваний простаты и синдрома хронической тазовой боли. На наш взгляд, они заслуживают внимания и в дифференциальной диагностике доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. [5]

Целью настоящего исследования была оценка роли энергетической доплерографии в диагностике и предварительной оценке агрессивности рака предстательной железы.

Материалы и методы. В это исследование включена сплошная выборка из 118 пациентов (средний возраст – 61.8 года; от 45 до 80 лет) с подозрением на рак предстательной железы, обусловленным повышением уровня простат-специфического антигена (PSA) до значений более 4.0 нг/мл; все пациенты подвергались пальцевому ректальному исследованию простаты. Всем пациентам выполнялась трансректальная биопсия предстательной железы с целью гистологической верификации диагноза.

Все пациенты обследовались с помощью датчика 8808e 10-5 МГц на аппарате BK Medical Pro Focus 2202. Пациенты находились в декубитальной позиции на левом боку с согнутыми ногами. Ультразвуковой зонд-датчик покрывался стерильной латексной насадкой и помещался в прямую кишку. Производилось сканирование предстательной железы с верхушки до основания. Выполнялась коррекция усиления сигнала при доплерографии, чтобы достичь максимальной чувствительности к кровотоку при минимальных фоновых помехах.

Результаты ультразвукового сканирования считались аномальными, когда в простате наблюдались фокальные гипоэхогенные, гиперэхогенные или изоэхогенные включения, неравномерность капсулы или нечеткая дифференциация между периферической и переходной зонами.

Паттерны распределения сосудов оценивались по классификации Zhao et al. [6]:

I. Равномерное распределение кровотока в периферической и переходной зонах.

II. Асимметричный обильный кровоток с дезорганизацией сосудистого русла в периферической зоне.

III. Диффузно усиленный кровоток с дезорганизацией сосудистого русла в периферической и переходной зонах.

Паттерн I считался нормальным, паттерны II и III считались аномальными. Если при энергетической доплерографии обнаруживаются сосуды, пересекающие капсулу простаты, констатируется экстракапсулярное распространение.

Перед биопсией все пациенты были проинформированы о рисках процедуры с получением информированного согласия в письменной форме. После трансректального ультразвукового исследования с энергетической доплерографией выполнялась биопсия простаты с помощью автоматического устройства с иглой 18G (Bard Magnum). Из каждого подозрительного участка, обнаруженного при энергетической доплерографии, взято по 1-2 столбика ткани, после чего проводилась систематическая биопсия с забором 12 столбиков ткани. При отсутствии изменений при доплерографии выполнялась лишь систематическая биопсия.

Гистологическое исследование выполнялось с помощью стандартных методов подготовки и окрашивания препарата. Использовалась стандартная система оценки Глисона.

Непрерывные переменные обозначаются как арифметическое среднее значение \pm стандартное отклонение. Категориальные переменные докладываются в формате количества наблюдений и частоты. Для статистического анализа использовались t-критерий Стьюдента и тест хи-квадрат Пирсона. Все статистические результаты были представлены в виде отношения вероятностей и 95%-ного доверительного интервала, основанных на двухстороннем тесте. Мы оценивали различия как статистически значимые при значении p менее 0.05.

Результаты. У 55 пациентов произведен дополнительный прицельный забор материала из зоны фокально усиленного кровотока (паттерн II) помимо стандартной систематической биопсии из 12 точек. 63 пациентам выполнялась только систематическая биопсия из-за отсутствия локальных подозрительных

изменений при энергетической доплерографии. Из них у 15 отмечался диффузно усиленный кровоток (паттерн III) или нечеткая дифференциация между периферической зоной и переходной зоной без явных узловых изменений на периферии.

Пациенты были разделены по двум группам: пациенты с раком предстательной железы (57 пациента) и пациенты без гистологических признаков аденокарциномы (61 пациент). Группы существенно отличались по возрасту и среднему значению PSA сыворотки крови ($p < 0.01$ для обоих параметров; таблица 1).

Таблица 1. Возраст и уровень PSA у участников исследования

	Пациенты с раком простаты (n = 57)	Пациенты без рака простаты (n = 61)	p
Возраст в годах	71.4 ± 8.8	56.1 ± 8.1	< 0.01
PSA (нг/мл)	24.4 ± 19.5	8.4 ± 4.3	< 0.01

Двухмерное ультразвуковое исследование в серой шкале имело точность 66.1% для дифференциации между доброкачественной и злокачественной тканью простаты (таблица 2).

Таблица 2. Предиктивные параметры ТРУЗИ и ЭД-ТРУЗИ в диагностике рака простаты

	ТРУЗИ	ТРУЗИ + ЭД
Чувствительность	78.9%	82.4%
Специфичность	54.1%	70.5%
Положительная предиктивная ценность	61.6%	66.7%
Отрицательная предиктивная ценность	73.3%	72.3%
Точность	66.1%	81.1%

Среди пациентов с раком предстательной железы 15 (26.3%) имели паттерн васкуляризации III, а 10 (17.5%) - паттерн I (таблица 3). Между группой без рака простаты и группой с раком простаты была отмечена значительная разница по распределению сосудистых паттернов ($p < 0.01$). Чувствительность энергетической доплерографии составила 82.4%, специфичность – 70.5%, положи-

тельная предиктивная ценность – 66.7%, отрицательная предиктивная ценность – 72.3%; общая точность – 81.1%.

Таблица 3. Взаимосвязь между результатами энергетической доплерографии и гистологического исследования

Гистология	Паттерн васкуляризации			Всего	p
	I	II	III		
ДГПЖ	38	23	0	61	< 0.05
Рак	10	32	15	57	
Всего	48	55	15	118	-

В данном исследовании все пациенты имели уровень PSA выше 4 нг/мл. Среди пациентов с уровнем PSA от 4 до 10 нг/мл у 27 (43.5%) был аномальный сосудистый паттерн простаты (II или III). Среди пациентов с уровнем PSA от 10.1 нг/мл до 20 нг/мл аномальных результатом энергетической доплерографии было 22 (66.7%). У пациентов с уровнем PSA выше 20 нг/мл аномальный паттерн васкуляризации простаты зафиксирован в 21 случае (91.3%) (таблица 4).

Таблица 4. Взаимосвязь между результатами энергетической доплерографии и уровнем PSA

Уровень PSA	Паттерн васкуляризации			Всего	p
	I	II	III		
4-10 нг/мл	35	24	3	62	< 0.05
10.1-20 нг/мл	11	14	8	33	
> 20 нг/мл	2	17	4	23	
Всего	48	55	15	118	-

Все 12 пациентов с суммой баллов Глисона 9-10 имели аномальный паттерн распределения сосудов в простате. Из 13 пациентов с суммой Глисона, равной восьми, 10 имели аномальную васкуляризацию по данным энергетической доплерографии (76.9%). Такой же результат был отмечен у семи из восьми (87.5%) пациентов с суммой Глисона, равной 7 (3 + 4 или 4 + 3), и у 18 из 24 (75%) пациентов с суммой Глисона, равной 3 + 3 (таблица 5).

Таблица 5. Распределение паттернов васкуляризации в зависимости от суммы Глисона

Сумма Глисона	Паттерн васкуляризации			Всего	p
	I	II	III		
6	6	17	1	24	< 0.05
7	1	6	1	8	
8	3	4	6	13	
9	0	5	4	9	
10	0	0	3	3	
Всего	10	32	15	57	-

В данном исследовании 17 пациентов имели метастатический рак простаты. В пяти случаях это были отдалённые метастазы в кости, у одного из этих пациентов дополнительно имелся солитарный метастаз в лёгком. В 12 случаях отмечалось только увеличение регионарных лимфатических узлов. Обратило на себя внимание то, что у всех пациентов с отдалёнными метастазами в кости наблюдался паттерн васкуляризации III. Среди пациентов с подозрением на лимфогенные метастазы только у 4 (33.3%) наблюдался паттерн III (таблица 6).

Таблица 6. Распределение паттернов васкуляризации в зависимости от метастатического статуса

Метастазирование	Паттерн васкуляризации			Всего	p
	I	II	III		
Без подозрения	9	25	6	40	< 0.05
Регионарное	1	7	4	12	
Отдалённое	0	0	5	5	
Всего	10	32	15	57	-

Обсуждение. Одним из наиболее трудных аспектов в ведении пациентов с раком предстательной железы является вариабельность его биологической агрессивности. Рак простаты склонен к высокой васкуляризации из-за опухолевого неоангиогенеза и/или феномена «пробуждения капилляров». Wilson et al. утверждают, что очаги рака простаты с более высоким баллом по Глисону являются более васкулярными. [3] Капиллярная плотность была ассоциирована с

патоморфологической стадией, рецидивным течением заболевания и онкоспецифической выживаемостью в предшествующих исследованиях.

Различные вариации ультрасонографии активно применяются в диагностике рака простаты. [7] Энергетическая доплерография высокочувствительна в плане отображения кровотока, количества, направления и непрерывности сосудов, и эти данные могут быть использованы для дифференциации нормальной и изменённой ткани простаты, например, при раке. Это потенциально улучшает диагностику и стадирование рака простаты по сравнению с обычным ТРУЗИ в серой шкале, особенно при изоэхогенном характере его узлов. [8]

Первые исследования в этой области касались применения цветовой доплерографии, при которой проводился поиск участков с усиленным кровотоком или асимметрии в интенсивности доплеровского сигнала в разных долях простаты.

В этом исследовании энергетическая доплерография имела умеренно высокие диагностические характеристики: чувствительность составила 82.4%, специфичность – 70.5%, общая точность – 81.1%. Эти показатели относительно выше, чем у ТРУЗИ простаты в серой шкале, при которой можно обнаружить гипоехогенные участки или асимметрию железы, но изоэхогенные узлы рака простаты имеют высокую вероятность остаться ненайденными.

Уровень PSA в сыворотке крови определяется в рамках скрининга на рак предстательной железы и косвенно может свидетельствовать о его агрессивности. [9] Margel et al. обнаружили, что возраст и высокая PSA-плотность являются независимыми предикторами патоморфологической прогрессии. [10] Такой же результат был получен в одном из наших исследований, посвящённых применению искусственных нейронных сетей в стратификации риска у пациентов с подозрением на рак простаты. [11] В этом исследовании результаты энергетической доплерографии коррелировали с уровнем PSA. Например, почти у всех пациентов с уровнем PSA выше 20 нг/мл имелись аномалии васкуляризации железы.

Помимо этого, отмечалась чёткая зависимость между паттерном васкуляризации и суммой баллов Глисона. Все пациенты с низкодифференцированным

раком (9-10 по Глисон) имели аномальный паттерн, тогда как в более благоприятных случаях строение сосудистого русла могло быть и нормальным. В исследовании Zhao et al., чьей классификацией паттернов васкуляризации мы пользовались, было показано, что средний балл Глисона в участках с аномальным кровотоком на 1 выше, чем средний балл в участках с нормальным строением сосудов. [6] В этом наше исследование согласуется с результатами предшествующих работ. Интенсивный кровоток в опухоли представляется предиктором агрессивного поведения рака простаты. Наличие низкодифференцированных опухолей с нормальным сосудистым паттерном и высокодифференцированных опухолей с аномальным паттерном может объясняться внутренней гетерогенностью и полифокальностью рака, приводящей к спорным результатам при энергетической доплерографии.

Выявление пациентов с высоким риском метастазирования может помочь в выделении групп, которые могут извлечь пользу от ранних вмешательств, например, от раннего назначения остеотропной терапии. [12] Показаниями к выполнению остеосцинтиграфии могут быть сумма баллов Глисона в биопсийном материале (согласно современным рекомендациям Европейской ассоциации урологов) или принадлежность пациента к группе высокого онкологического риска по NCCN. [13, 14] В нашем исследовании была выявлена взаимосвязь между грубым нарушением васкулярного паттерна простаты и наличием гематогенных метастазов. Такой взаимосвязи с наличием регионарных метастазов в лимфатические узлы не зафиксировано. Доплерографическое определение интенсивности кровотока может быть ассоциировано с активностью ангиогенеза и вероятностью прогрессирования опухоли, влияющей на окончательный прогноз.

Наконец, выявление сосудов, пересекающих простатическую капсулу, может являться прямым признаком прорастания опухоли за пределы органа. К сожалению, в нашем исследовании не выполнялось сравнения результатов энергетической доплерографии с гистологическим исследованием удалённой предстательной железы, поэтому верификация данной гипотезы остаётся предметом для будущих исследований.

Одним из основных ограничений нашего исследования является субъективность интерпретации результатов энергетической доплерографии.

Заключение. Энергетическая доплерография является эффективным инструментом в выявлении, стратификации риска и прогнозировании поведения рака предстательной железы, дополняющим стандартное ТРУЗИ в серой шкале.

Литература

1. Jemal A. et al. Global cancer statistics // CA: A Cancer Journal For Clinicians. – 2011. – Т. 61. – №. 2. – С. 69-90.
2. Попков В. М. и др. Комбинирование трансуретральной резекции и HIFU-абляции простаты при лечении локализованного рака // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10. – №. 3. – С. 450-455.
3. Wilson N. M. et al. Correlation of power Doppler with microvessel density in assessing prostate needle biopsy // Clinical radiology. – 2004. – Т. 59. – №. 10. – С. 946-950.
4. Шатылко Т. В., Королёв А. Ю. Пути совершенствования ранней диагностики рака предстательной железы // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – №. 4. – С. 264.
5. Zhao H. X., Zhu Q., Wang Z. C. Detection of prostate cancer with three-dimensional transrectal ultrasound: correlation with biopsy results // The British Journal of Radiology. – 2014.
6. Коган М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/ хроническом простатите // Урология. – 2011. – №3. – С. 22-27.
7. Аляев Ю. Г. и др. Современные возможности эхолокации локализованного рака предстательной железы // Врач. – 2007. – №. 10. – С. 82-84.
8. Noh T. I. et al. Are hypoechoic lesions on transrectal ultrasonography a marker for clinically significant prostate cancer? // Korean Journal of Urology. – 2013. – Т. 54. – №. 10. – С. 666-670.

9. Шатылко Т. В., Седов Д. С. Серая зона PSA: статистико-математический анализ с применением метода искусственных нейронных сетей // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – №. 4. – С. 417.
10. Margel D. et al. Predictors of pathological progression among men with localized prostate cancer undergoing active surveillance: a sub-analysis of the REDEEM study // The Journal of Urology. – 2013. – Т. 190. – №. 6. – С. 2039-2046.
11. Попков В. М., Шатылко Т. В., Фомкин Р. Н. Прогнозирование результата патогистологического исследования простаты с помощью искусственной нейронной сети // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10. – №. 2. – С. 328-332.
12. Briganti A. et al. Predicting the risk of bone metastasis in prostate cancer // Cancer treatment reviews. – 2014. – Т. 40. – №. 1. – С. 3-11.
13. Mohler J. L. et al. NCCN guidelines on prostate cancer // National Comprehensive Cancer Network Url: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (дата обращения: 25.06.2016)
14. Motten N. et al. EAU guidelines on prostate cancer [Электронный ресурс] // European Association of Urology Url: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (дата обращения: 25.06.2016).

Дата поступления статьи в редакцию: 26.07.2016

— ✦ —