

На правах рукописи

Аскерова Нурия Нураддин кызы

**УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С КОНТРАСТНЫМ
УСИЛЕНИЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

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

Москва - 2019

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: член – корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **Кармазановский Григорий Григорьевич**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Синюкова Галина Тимофеевна**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение ультразвуковой диагностики, заведующая отделением;

- доктор медицинских наук **Степанов Станислав Олегович**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение ультразвуковой диагностики, заведующий отделением.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится «24» июня 2019 г. в 16.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86).

Автореферат разослан « __ » мая 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность изучаемой проблемы

Ультразвуковое исследование является наиболее доступным, среди имеющегося на сегодняшний день арсенала методов диагностики. При первичном исследовании органов брюшной полости УЗИ позволяет выявить очаговую патологию. Проведение же дифференциальной диагностики образований зачастую представляет сложности, и пациентов отправляют на КТ и/или МРТ для дообследования. Активное применение контрастного вещества второго поколения (Соновью, Бракко, Италия) за рубежом позволило повысить значимость ультразвукового метода при исследовании органов брюшной полости, в особенности, поджелудочной железы (Correas J. M. et al., 2001, von Herbay A., 2010). Преимуществом гексафторида серы является циркуляция строго в кровеносном русле, не диффундируя в межклеточное пространство, что позволяет более детально в режиме реального времени оценить характеристику контрастирования как опухоли, так и интактной паренхимы железы (D'Onofrio M. et al., 2014). Элиминация контрастного вещества, представляющего собой микропузырьки инертного газа, осуществляется легкими с выдыхаемым воздухом, что имеет немало важное преимущество, по сравнению с контрастными веществами, применяемыми для КТ/МРТ – исследований, которые могут быть нефротоксичными (Petelska A. D. et al., 2012, Larsson M. K. et al., 2014). Благодаря этому открывается возможность проведения исследования у пациентов с хронической почечной недостаточностью, с аллергией на йодсодержащие вещества, которым противопоказаны КТ/МРТ исследования с контрастным усилением.

В диагностике протоковой аденокарциномы, как наиболее злокачественного гистологического типа среди опухолей поджелудочной железы, использование контрастного усиления повысило точность ультразвукового метода до 87,8%, а в диагностике солидных опухолей ПЖ – вплоть до 91,7% (Gong T. et al., 2012, D'Onofrio M. et al., 2012).

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением занимает немаловажное место и в диагностике функционирующих нейроэндокринных опухолей малых размеров. Данное преимущество обусловлено исследованием паренхимы железы в режиме реального времени, благодаря чему в раннюю артериальную фазу удастся визуализировать гиперконтрастные образования.

Также в последнее время отмечается тенденция к усовершенствованию УЗИ с контрастным усилением путем применения количественного анализа кривых «время – интенсивность» (TIC – анализа). Немногочисленные работы посвящены применению данной методики при дифференциальной диагностике очаговой патологии поджелудочной железы. Аналогичная картина наблюдается с использованием ИОУЗИ с контрастным усилением в панкреатологии. Описаны лишь единичные пилотные исследования. Однако, проанализировав данные работы, не удастся получить однозначных утверждений о практической значимости ультразвукового исследования поджелудочной железы с применением контрастного усиления.

Противоречивость литературных данных, отсутствие четких дифференциально – диагностических критериев опухолей ПЖ при УЗИ с контрастным усилением (в особенности при количественном анализе кривых «время – интенсивность»), отсутствие систематизации, а также сохраняющаяся актуальность применения гексафторида серы, обусловили необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолей поджелудочной железы на основании ультразвуковых перфузионных изображений и параметров кривых «время-интенсивность» сигнала.

Задачи исследования

1. Разработать оптимальную методику ультразвукового исследования с контрастным усилением для проведения качественной и количественной оценки перфузионного ультразвукового изображения опухолей поджелудочной железы.

2. Определить критерии первичной и дифференциальной диагностики гипо-, изо- и гиперконтрастных образований поджелудочной железы на основании данных ультразвукового исследования с контрастным усилением.

3. Оценить информативность ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолей поджелудочной железы.

4. Определить дифференциально-диагностические критерии опухолевого и воспалительного процессов в ткани поджелудочной железы на основании данных ультразвуковых перфузионных изображений и кривых «время – интенсивность» сигнала при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением.

5. Оценить возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в определении инвазии опухоли в окружающие структуры.

Научная новизна

Впервые в отечественном исследовании разработан и описан метод проведения анализа кривых «время – интенсивность» (ТИС – анализа) при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании поджелудочной железы с контрастным усилением.

Впервые описаны типы перфузионных ультразвуковых изображений протоковых аденокарцином поджелудочной железы. Полученные данные сопоставлены с результатами морфологического исследования.

Впервые доказана эффективность применения параметров кривых «время – интенсивность»: показатель интенсивности, время максимального накопления контрастного вещества, площадь под кривой, время до начала контрастирования, время накопления и вымывания контрастного вещества, что позволило проводить дифференциальную диагностику опухолей поджелудочной железы, в том числе протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита, и тем самым объективизировать данные ультразвукового исследования с контрастным усилением.

Впервые изучены возможности интраоперационного ультразвукового исследования образований поджелудочной железы с контрастным усилением при открытых, лапароскопических и робот – ассистированных операциях.

Практическая значимость

Разработан, стандартизирован и внедрен в клиническую практику протокол ультразвукового исследования с контрастным усилением у больных опухолями поджелудочной железы.

Представлены методические рекомендации по применению ультразвукового контрастного препарата и проведению до- и интраоперационного ультразвукового исследования с контрастным усилением.

Разработан протокол количественного анализа кривых «время – интенсивность» для оценки перфузии солидных опухолей поджелудочной железы.

Положения, выносимые на защиту

1. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением позволяет проводить более детальную оценку параметров перфузии опухоли поджелудочной железы в режиме реального времени, тем самым улучшая качество ультразвуковой диагностики и, в некоторых случаях, способно заменять контрастное усиление при компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии.

2. Интраоперационное ультразвуковое исследование с контрастным усилением позволяет улучшить качество исследования при проведении топической диагностики изоэхогенных нейроэндокринных опухолей, а также при определении границ опухолей, что оптимизирует тактику хирургического лечения.

3. Количественный анализ перфузии (TIC-анализ) при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением показал высокую эффективность при дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита.

Апробация работы

Основные положения и материалы диссертации представлены в виде устного доклада на втором симпозиуме «Инновационные технологии диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта» 2 декабря 2015 года, Москва; научно-практической конференции «Редкие наблюдения и ошибки в ультразвуковой диагностике» 27 апреля 2016 года, Москва; третьем съезде Общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов – гастроэнтерологов» 3 ноября 2016 года, Геленджик; третьей Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» 25 ноября 2016 года, Москва; десятом Юбилейном всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов 24 мая 2016 года, Москва, двадцать второй Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе 3 октября 2016 года, Москва; Невском радиологическом форуме 21 апреля 2017 года, Санкт – Петербург; заседании РОО «МОРС» 28 ноября 2017 года, Москва; и постерных докладов на десятом Юбилейном всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов 24 мая 2016 года, Москва; на международном конгрессе ECR - 2017 года и ECR - 2019 года, Вена.

Апробация диссертационного исследования проведена на расширенном заседании совместной научно – практической конференции отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; кафедры лучевой диагностики Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; кафедры лучевой диагностики стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологического университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России 26 июня 2018 года, протокол №1.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные и оптимизированные протоколы ультразвукового исследования поджелудочной железы с контрастным усилением используются в качестве стандартных в отделении рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 9 работ, из них 6 статей в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах компьютерного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 8 отечественных и 141 зарубежных источников. Представленный материал иллюстрирован 36 рисунками, 16 таблицами, 3 схемами и 2 диаграммами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

В соответствии с поставленными задачами настоящее исследование было запланировано как проспективное, включающее 64 пациента с образованиями поджелудочной железы (ПЖ), находившихся на лечении в отделе абдоминальной хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в период с февраля 2015 года по ноябрь 2017 года. Мужчин было 26 (40%), женщин – 38 (60%) человек. Средний возраст пациентов составил $53 \pm 10,8$ лет (от 23 до 77 лет). Всем пациентам на дооперационном этапе выполняли комплексное трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) ПЖ;

мультиспиральную компьютерную томографию с контрастным усилением (КУ) и магнитно-резонансную томографию с КУ; гистологическое исследование материала. Комплексное трансабдоминальное УЗИ ПЖ включало в себя: сканирование в режиме серой шкалы, цветное доплеровское картирование скоростей кровотока и энергии потока, импульсно-волновое доплеровское сканирование. В процессе работы было проведено 85 УЗИ с КУ и выявлено 65 образований ПЖ. Из них 21 пациенту (30%) дополнительно было проведено интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) ПЖ с КУ.

Было выделено 2 группы наблюдений. В 1 группу вошло 55 больных с солидными образованиями ПЖ, во 2 группу – 10 чел. с кистозными образованиями ПЖ.

УЗИ с КУ проводили в 2 этапа, по разработанной методике. Первым этапом при введении контрастного вещества (КВ) гексафторида серы оценивали локализацию, характер перфузионного изображения очагового образования ПЖ в артериальную (10-30 сек) и венозную (31 – 120-150 сек) фазы КУ, которые сравнивали с перфузионным изображением интактной паренхимы ПЖ. Распространение опухолевого процесса на магистральные сосуды оценивали преимущественно в венозную фазу КУ, когда происходило контрастирование периневральной клетчатки вдоль сосуда. Для проведения УЗИ ПЖ с КУ использовали эхоконтрастный препарат гексафторид серы в двух дозировках: 1,2мл и 2,4мл. В ходе работы было выявлено, что оптимальной дозировкой КВ гексафторида серы для исследования ПЖ является 1,2 мл. Обусловлено это тем, что в некоторых случаях (у пациентов со сниженной массой тела, с нормальной паренхимой ПЖ) наблюдалось чрезмерное «заливание» железы, вследствие чего качество перфузионного изображения железы ухудшалось. Исследование проводили с использованием низкого механического индекса (MI), равного 0,09-0,1 и длилось около двух минут, при необходимости в конце венозной фазы исследовали печень на выявление метастазов. При поиске функционирующих нейроэндокринных опухолей (НЭО) по истечении венозной фазы КУ дополнительно использовали режим «вспышки» («Flash»), что позволяло

разрушить микропузырьки одним нажатием кнопки, после чего вновь наблюдалось поступление оставшихся микропузырьков в сосуды образования.

В случаях, когда затруднялось определение границ опухоли при КУ, дополнительно использовали режим максимального усиления контуров («Max Enhance»), что позволяло перейти к визуализации с высоким МП, благодаря чему происходило суммирование всех сигналов от микропузырьков в образовании.

По завершению первого этапа исследования выявленные солидные образования разделили на подгруппы: 1.1. – гипоконтрастные (накапливали КВ менее интенсивно, чем интактная паренхима ПЖ), 1.2. – изоконтрастные (накапливали КВ идентично интактной паренхиме ПЖ), 1.3. – гиперконтрастные (накапливали КВ интенсивнее, чем интактная паренхима ПЖ). В группу вошло 55 пациентов, средний возраст которых составил 52 ± 4 года, мужчин было 24, женщин – 31.

Во 2 группе определяли ультразвуковую семиотику кистозных опухолей при контрастном усилении. В группу вошло 10 пациентов, средний возраст которых составил 60 ± 9 лет, мужчин было 2 (20%), женщин – 8 (80%).

Вторым этапом по разработанной методике всем пациентам 1 группы (n= 55) после трансабдоминального УЗИ с КУ на аппарате Logic E9 проводили количественный анализ кривых «время – интенсивность» (TIC – анализ). Во время просмотра кинопетли включался режим «TIC – analysis» и выделялись области интереса (ROI), установленные в виде кружка на образовании и на интактной паренхиме железы. После чего автоматически получали кривые «время – интенсивность». Далее выполняли подгонку кривой («Curve Fit») в двух видах: накопление («Wash In») и вымывание («Wash Out») контрастного вещества в области интереса (рис. 1).

В работе нами были исследованы следующие показатели TIC - анализа:

- Время поступления («Arrival time») – время от начала введения КВ до появления первого контрастирования в области интереса - (сек);

- Площадь под кривой («Area under the curve») – площадь под кривой «время- интенсивность» - (дБ*сек);

- Максимальная интенсивность («I_{max}») – показатель максимальной интенсивности сигнала от контрастного вещества в области интереса за все фазы контрастного усиления.

- Время до пика («Time-to-peak») – время, за которое достигалось максимальное накопление КВ в области интереса – (сек);

- Накопление («Wash in») – время, за которое происходило накопление контрастного вещества в области интереса – (сек). Рассчитывали по формуле: $A(1 - \exp(-kt)) + B$, где A – максимальная интенсивность контрастного вещества, B – сигнал от ткани (базовая линия) при отсутствии КВ в заданный начальный момент времени (при $t=0$), k – константа времени;

- Вымывание («Wash out») – время, за которое происходило вымывание контрастного вещества в области интереса - (сек). Рассчитывали по формуле: $A \exp(-kt) + B$, где A – интенсивность сигнала от контрастного вещества, B – интенсивность сигнала от ткани = базовая линия, k – константа времени.

Для определения дифференциально - диагностических критериев полученные данные выписывали в таблицы, цифровые значения опухоли и интактной паренхимы сравнивали между собой, а также проводили сравнение между опухолями.

ИОУЗИ с контрастным усилением проводили также в 2 этапа по разработанной методике: стандартное ИОУЗИ (В-режим, режим ЦДК/ЭДК); ИОУЗИ с КУ. Всего было проведено 21 (25%) ИОУЗИ с КУ. У пациентов с протоковой аденокарциномой (ПА), выявленной при дооперационном обследовании, требовалось оценить местную распространенность опухолевого процесса, что позволяло уточнить границы резекции опухоли. У пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) исследование было ориентировано на топическую диагностику и определение границ образований.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакета

прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США). Для всех полученных количественных параметров были определены: среднее значение, среднеквадратическое отклонение, ошибка среднего, медиана, интерквартильный размах, 95% доверительный интервал. Для качественных данных определяли показатели частоты в (%). Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах изучался вид распределения данных с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При получении $p < 0,05$ нулевая гипотеза отвергалась. При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах использовались методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения данных применялись методы непараметрической статистики – тест Манна-Уитни для сравнения данных в группах. Показатели, изменяющиеся в динамике, оценивались с помощью парного критерия Вилкоксона. Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали метод Хи-квадрат (χ^2), для вычисления которого прибегали к построению таблиц «2x2» и «3x2», Хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность, Хи-квадрат МП (максимального правдоподобия), а также точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия Хи-квадрат (все ожидаемые числа > 5) использовался t-критерий Стьюдента, а для 0% и 100% с поправкой для концевых точек. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

В отношении всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава Российской Федерации (протокол № 012 от 4 декабря 2017 года).

Результаты исследований

По результатам гистологического исследования солидных опухолей **1 группы наблюдения** (n=55) выявлены различные типы опухолей. В подгруппах 1.1 и 1.2 преимущественно выявляли протоковые аденокарциномы ПЖ различной степени дифференцировки, в подгруппе 1.3 – функционирующие и нефункционирующие нейроэндокринные опухоли.

В нашем наблюдении было выявлено 3 типа перфузионных изображений аденокарцином: при 1 типе в 15 (58%) наблюдениях образование оставалось гипоконтрастным все фазы контрастного усиления; при 2 типе в 7 (27%) наблюдениях – образование было изоконтрастным в артериальную фазу и гипоконтрастным в венозную фазу КУ; при 3 типе в 4 (15%) наблюдениях образование сохраняло изоконтрастность во все фазы КУ.

В большинстве случаев (n=6) очаги псевдотуморозного панкреатита были изоконтрастными по отношению к интактной паренхиме ПЖ во все фазы контрастного усиления. В 1 случае очаг был изоконтрастным в артериальную фазу и гипоконтрастным в венозную фазу КУ, в связи с чем образование было расценено нами как протоковая аденокарцинома.

В нашем исследовании все нейроэндокринные опухоли активно накапливали КВ в раннюю артериальную фазу исследования (в среднем, на 10 ± 2 секундах), практически одновременно с началом контрастирования аорты и крупных артериальных стволов. Функционирующие НЭО копили КВ однородно, у нефункционирующих опухолей контрастирование происходило преимущественно по периферии опухоли в виде кольца («rim – like»). Далее в венозную фазу образования сливались с окружающей паренхимой железы, и становились изоконтрастными.

У 7 (33%) пациентов с аденокарциномой ПЖ требовалось оценить местную распространенность опухолевого процесса, что позволяло уточнить границы резекции опухоли. В 2 случаях распространение опухолевого процесса по данным ИОУЗИ с КУ было на 20-25% больше, чем при стандартном ИОУЗИ.

У 12 (57%) пациентов с НЭО ПЖ исследование было ориентировано на топическую диагностику и определение границ образований. В 2 случаях при ИОУЗИ с КУ выявлено по одному дополнительному гиперконтрастному образованию, которое четко не визуализировалось при стандартном ИОУЗИ (рис.1). Наши данные подтвердились при гистологическом исследовании.

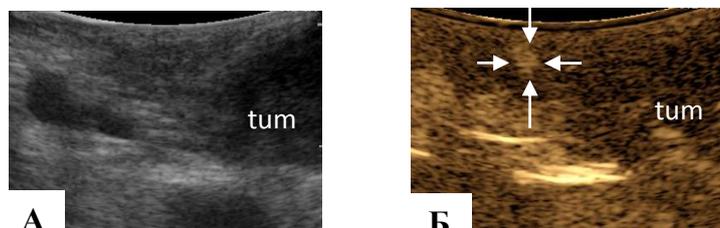


Рисунок 1 - Перфузионное изображение нейроэндокринной опухоли Grade 1 при интраоперационном ультразвуковом исследовании с контрастным усилением. А. В – режим исследования. В хвосте ПЖ определяется гипоехогенное образование (tum); Б. Контрастное усиление, артериальная фаза. В хвосте ПЖ определяется изоконтрастное образование с гиперконтрастным ободком по периферии (tum). На границе тела и хвоста железы определяется гиперконтрастное образование размером около 5 мм (указано стрелками)

В двух случаях ИОУЗИ с контрастным усилением позволило определить границы образований, изоэхогенных при стандартном ИОУЗИ (рис. 2).

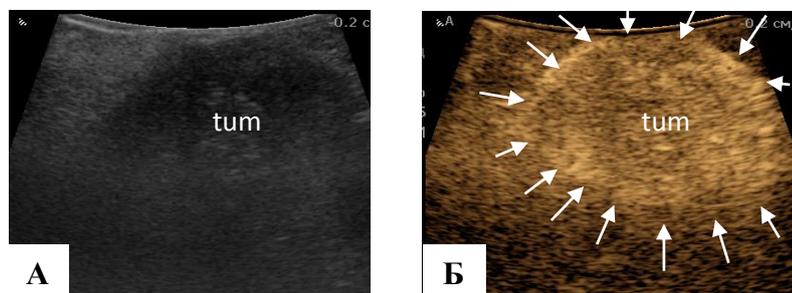


Рисунок 2 - Перфузионное изображение нейроэндокринной опухоли Grade 2 при лапароскопическом интраоперационном ультразвуковом исследовании с контрастным усилением. А. В – режим исследования. В хвосте ПЖ определяется гипоехогенное образование (tum) с нечеткими неровными контурами; Б. Контрастное усиление, артериальная фаза. Образование (tum) активно коптит контрастное вещество, преимущественно по периферии по типу «кольца» («rim-like») (указано стрелками)

Для проведения дифференциальной диагностики аденокарцином ПЖ, нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита (ХП) вычислили показатели ТПС – анализа, данные приведены в табл. 1.

Таблица 1 - Усредненные абсолютные значения показателей ТИС – анализа аденокарцином (АК), нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита (ХП)

Область интереса(ROI)	n	АТ (сек)	IMAX (дБ)	TTP (сек)	AUC (дБ*сек)	Wash in (сек)	Wash out (сек)
АК	26	20,9±4,5	13,2±4,5	49,1±2,4	617,1±31,4	48±6,2	58,7±5,6
НЭО:	17						
- G1	9	10,1±0,8	35,7±3,6	17,1±2,6	1315,9±27,01	23,1±1,4	73,4±1,6
- G2	8	12,2±0,5	28,8±2,2	23,4±1,9	1265,9±51,1	25,9±1,1	73,3±1,6
ХП	7	12±1,4	19,6±1,2	29,4±1,8	989±45,7	48,9±3,02	72,4±3,8

*АТ – arrival time (время от момента введения контрастного вещества до появления контрастирования), Imax – maximal intensity (максимальная интенсивность), TTP – time-to-peak (время до пика интенсивности), AUC – area under the curve (площадь под кривой), Wash in - накопление контрастного вещества, Wash out – вымывание контрастного вещества

В нашей работе наиболее частые ошибки дифференциальной диагностики были при выявлении аденокарцином поджелудочной железы в подгруппе 1.2 (изоконтрастные опухоли), когда данные образования расценивали как псевдотуморозную форму хронического панкреатита. Поэтому мы сравнили показатели кривых «время – интенсивность» гипоконтрастных аденокарцином ПЖ (подгруппа 1.1, n=15) и изоконтрастных аденокарцином ПЖ (подгруппа 1.2, n=11), сводные данные представили в табл. 2.

Таблица 2 - Сопоставление усредненных показателей кривых «время – интенсивность» аденокарцином ПЖ в подгруппах 1.1 (n=15) и 1.2 (n=11)

Под-ли	АТ (сек)	Imax (дБ)	TTP (сек)	AUC (дБ*сек)	Wash in (сек)	Wash out (сек)	IMAX (%)
Под. 1.1.	24,8±2,5	9,7±3,2	50,1±1,8	609±36,7	51,3±5,9	59,1±6	43,1±13,2
Под.1.2.	15,4±3,0	17,1±3,9	47,1±3,5	633,8±39,9	43,7±10,2	58,9±9,9	76,3±15,4
	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p>0,05	p≤0,05	p>0,05	p<0,01

Как видно из таблицы 2 достоверные отличия (p<0,01) получены по всем показателям, кроме AUC (площадь под кривой) и Wash out (вымывание).

При сравнении нейроэндокринных опухолей различной степени дифференцировки получили параметры ТИС – анализа, представленные в табл. 3.

Таблица 3 - Усредненные абсолютные значения параметров кривых «время – интенсивность» нейроэндокринных опухолей в зависимости от степени злокачественности (Grade) и интактной паренхимы ПЖ

Область интереса (ROI)	n	AT(сек)	Imax (дБ)	TTP (сек)	AUC (дБ*сек)	Wash in(сек)	Wash out (сек)
НЭО: - G1	7	10,1±0,8	35,7±3,6	17,1±2,6	1315,9±27,01	23,1±1,4	73,4±1,6
- G2		12,2±0,5	28,8±2,2	23,4±1,9	1265,9±51,1	25,9±1,1	73,3±1,6
интактная паренхима	7	12,8±1,3	22,6±2,9	23,6±1,6	1162,9±43,1	43,9±2,7	64±2,6

*AT – arrival time (время от момента введения контрастного вещества до появления контрастирования), Imax – maximal intensity (максимальная интенсивность), TTP – time-to-peak (время до пика интенсивности), AUC – area under the curve (площадь под кривой), Wash in - накопление контрастного вещества, Wash out – вымывание контрастного вещества

При выполнении статистического анализа сравнили данные параметров TIS – анализа аденокарцином, нейроэндокринных опухолей Grade 2 (НЭО G2) и псевдотуморозной формы хронического панкреатита и представили в диагр. 1.

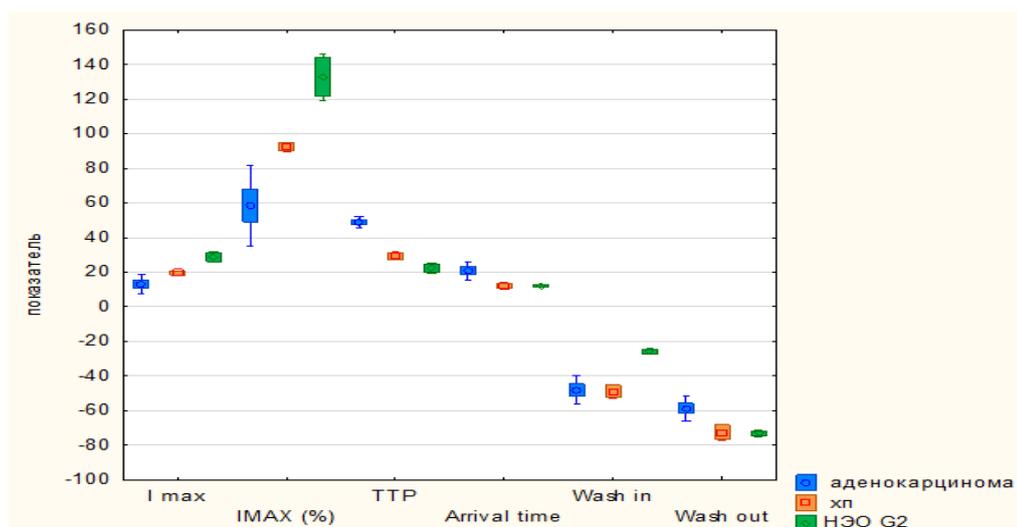
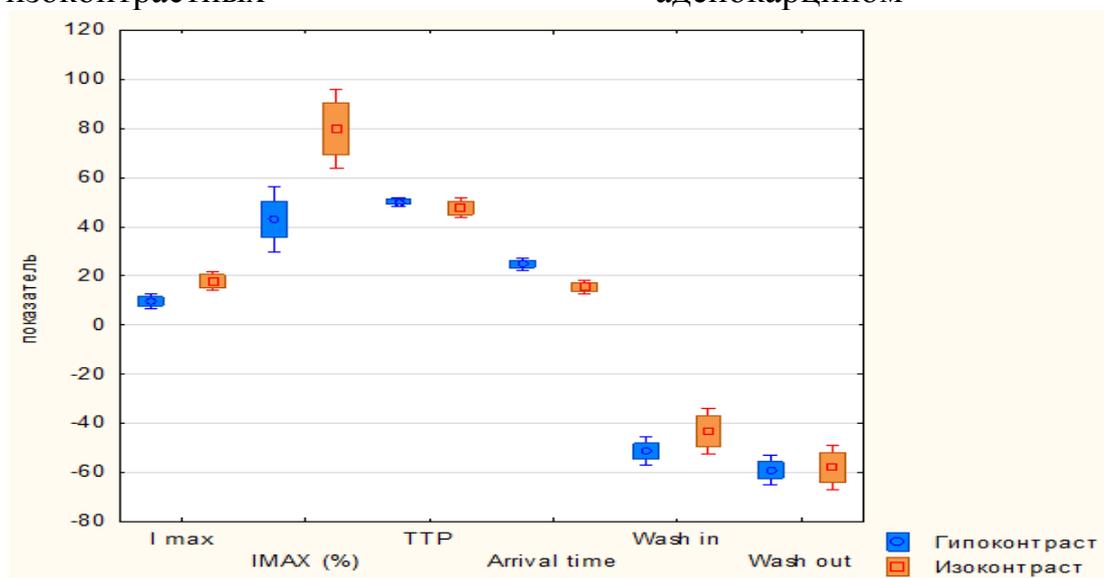


Диаграмма 1 - Сравнение показателей TIS – анализа у аденокарцином ПЖ, псевдотуморозной формы хронического панкреатита и нейроэндокринных опухолей Grade 2

Достоверные отличия ($p < 0,01$) между аденокарциномой, псевдотуморозным панкреатитом и НЭО G2 получили по показателям «Imax», «IMAX (%)», «TTP». Показатель «Arrival time» достоверно ($p < 0,01$) отличал аденокарциномы от псевдотуморозного панкреатита и НЭО G2, «wash in» достоверно ($p < 0,01$) отличал НЭО G2 от аденокарциномы и псевдотуморозного панкреатита, а «wash out» достоверно ($p < 0,01$) позволял отличать аденокарциномы от псевдотуморозного панкреатита и НЭО G2.

В случае же гипоконтрастных и изоконтрастных аденокарцином ПЖ для сравнения показателей ТИС – анализа полученные данные привели в диагр. 2

Диаграмма 2. Сравнение показателей ТИС – анализа у гипоконтрастных и изоконтрастных аденокарцином ПЖ



Из диаграммы 2 видно, что для сравнения показателей ТИС-анализа между гипоконтрастными и изоконтрастными аденокарциномами наиболее информативными оказались: «Imax», «IMAX(%)», «TTP», «Arrival time», «Wash in» ($P < 0,01$). Показатель «Wash out» являлся не достоверным.

При сравнительном анализе данных ТИС – анализа нами показано, что для проведения дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита наиболее достоверными являются показатели «Imax», «TTP», «AT», «wash out» ($p < 0,01$).

Во 2 группе наблюдения выявлены дифференциально - диагностические критерии кистозных опухолей ПЖ. Накопление контрастного вещества капсулой и, самое важное, внутренними включениями (перегородки и узелки в стенках) является диагностическим признаком муцинозной цистаденомы, как потенциально злокачественного новообразования. Данные критерии позволили отличить кистозные опухоли поджелудочной железы от псевдокист.

Мы рассчитали показатели чувствительности, точности и специфичности дооперационных методов диагностики в выявлении аденокарцином поджелудочной железы (табл. 4) и нейроэндокринных опухолей (табл. 5).

Таблица 4 - Диагностическая информативность в дифференциальной диагностике аденокарциномы ПЖ

Метод исследования	МСКТ	МРТ	УЗИ	УЗИ с КУ
Чувствительность	95,83%	83,33%	84,62%	96,15%
Специфичность	96,43%	98,3%	96,43%	96,55%
Точность	96,15%	86,67%	90,74%	96,36%
ППЗ*	95,83%	98,3%	95,65%	96,15%
ОПЗ*	96,43%	60%	87,10%	96,55%

*ППЗ – Положительное прогностическое значение – вероятность обнаружения болезни у лиц с положительным результатом теста; ОПЗ – Отрицательное прогностическое значение – вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста

Как видно из таблицы 4, в нашем исследовании наибольшей чувствительностью и точностью в диагностике аденокарциномы поджелудочной железы обладало ультразвуковое исследование с контрастным усилением, а наибольшей специфичностью – магнитно-резонансная томография.

Таблица 5 - Диагностическая информативность в диагностике нейроэндокринных опухолей ПЖ

Метод исследования	МСКТ	МРТ	УЗИ	УЗИ с КУ
Чувствительность	85,71%	98,77%	66,67%	98,86%
Специфичность	38,46%	27,27%	27,27%	46,67%
Точность	55%	50%	45%	52,38%
ППЗ*	42,86%	38,46%	42,86%	47,37%
ОПЗ*	83,33%	98,5%	50%	97,89%

*ППЗ – Положительное прогностическое значение – вероятность обнаружения болезни у лиц с положительным результатом теста; ОПЗ – Отрицательное прогностическое значение – вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста

Из таблицы 5 видно, что ультразвуковое исследование с контрастным усилением обладало наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике нейроэндокринных опухолей ПЖ, однако точность данного метода несколько уступала МСКТ.

Таким образом, в результате проведения настоящего исследования была показана целесообразность проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением у пациентов с опухолями поджелудочной железы, а также дополнения обследования применением количественного анализа перфузии (с построением кривых «время-интенсивность») для дифференциальной диагностики выявленных опухолей, в особенности протоковых аденокарцином и псевдотуморозной формы хронического панкреатита. При интраоперационном

ультразвуковом исследовании целесообразно использование контрастного усиления для проведения топической диагностики изоэхогенных функционирующих нейроэндокринных опухолей, оценке границ опухолевого процесса у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы при определении объема оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением, включающее подбор дозировки и способ введения контрастного вещества гексафторида серы, проведение анализа кривых «время – интенсивность» (ТИС-анализа), позволяет получить оптимальные перфузионные изображения образований, вычислить количественные показатели опухолей и интактной паренхимы поджелудочной железы, что способствует стандартизации протоколов ультразвукового исследования.

2. На основании перфузионных изображений и кривых «время – интенсивность» сигнала возможна диагностика и дифференциальная диагностика опухолей ПЖ с оценкой характера накопления контрастного вещества и определения максимальной интенсивности сигнала (IMAX).

Гипоконтрастные образования накапливают контрастное вещество менее интенсивно, чем интактная паренхима ПЖ; максимальная интенсивность сигнала (IMAX) < 90%. Изоконтрастные образования накапливают контрастное вещество идентично интактной паренхиме ПЖ; максимальная интенсивность сигнала (IMAX) варьируется в пределах 90 - 110%. Гиперконтрастные образования накапливают контрастное вещество интенсивнее, чем интактная паренхима ПЖ; максимальная интенсивность сигнала (IMAX) > 110%.

3. Точность и специфичность ультразвукового исследования с контрастным усилением при выявлении аденокарциномы поджелудочной железы равна 96,36% и 96,15%, соответственно. При диагностике нейроэндокринных опухолей применение гексафторида серы увеличило чувствительность УЗИ до

98,86%. Данный метод целесообразно применять в качестве уточняющего, для дифференциальной диагностики опухолевого и воспалительного процессов в ПЖ при наличии спорных диагностических вопросов при оценке по другим методам лучевого исследования, а также при наличии противопоказаний к КТ/МРТ исследованиям.

4. На основании данных перфузионных изображений и анализа кривых «время – интенсивность» сигнала при УЗИ с контрастным усилением можно констатировать, что чаще наблюдается преимущественно 1 тип перфузионного изображения (опухоль чаще гипоконтрастна во все фазы контрастного усиления) и более длительное время поступления контрастного вещества до начала контрастирования (Arrival time) ($20,9 \pm 4,5$ сек), а также низкая максимальная интенсивность сигнала (I_{max}) от контрастного вещества ($13,2 \pm 4,5$ дБ) и более продолжительное время до пика контрастирования (Time-to-peak) ($49,1 \pm 2,4$ сек),

при этом площадь под кривой (Area under the curve) при опухолевом процессе меньше ($617,1 \pm 31,4$ дБ*сек), также отмечено быстрое вымывание (Wash out) контрастного вещества ($58,7 \pm 5,6$ сек).

5. Применение ультразвукового исследования с контрастным усилением в 29% случаев позволило выявить на 20-25% больший объем опухолевой инвазии, чем при стандартном ультразвуковом исследовании.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для эффективного проведения ультразвукового исследования поджелудочной железы с контрастным усилением целесообразно учитывать следующее:

- 1) достаточно вводить 1,2 мл гексафторида серы;
- 2) во избежание чрезмерного разрушения микропузырьков контрастного вещества рекомендуем встряхивать раствор энергично, но поэтапно, выдерживая паузы по 2 секунды, до получения однородной консистенции;

3) при проведении ультразвукового исследования с контрастным усилением рекомендуем нахождение врача и медицинской сестры по разные стороны от пациента во избежание неудобств, связанных с введением контрастного вещества и проведением исследования;

4) при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением необходимо соблюдать точную последовательность действий: сначала болюсно ввести готовую суспензию контрастного вещества в свободный конец периферического катетера, затем через дополнительный инъекционный порт катетера вводить физиологический раствор. Разница между двумя действиями не должна составлять более 2 секунд;

5) для корректировки смещения области интереса рекомендуем проведение анализа кривых «время – интенсивность» (ТИС – анализа) с использованием режима «Захват кинопетли» («Cine capture»), который позволяет суммировать все изображения на записанной кинопетле, а также более четко определять миграцию микропузырьков гексафторида серы сосудами опухоли.

2. Для проведения достоверной дифференциальной диагностики гипо-, изо- и гиперконтрастных образований ПЖ необходимо применять количественный анализ перфузии (ТИС – анализ).

3. Для повышения информативности ультразвукового исследования в топической диагностике нейроэндокринных опухолей, а также при определении границ опухолевого процесса рекомендуем проведение ИОУЗИ с контрастным усилением. При операциях на поджелудочной железе по поводу нейроэндокринных опухолей исследовать железу предпочтительно в артериальную фазу контрастного усиления. Для уточнения границ опухолевого процесса при контрастном усилении оценивать область интереса необходимо в артериальную и венозную фазы.

4. При выявлении гипо- и изоконтрастных образований следует думать, в первую очередь, об аденокарциноме поджелудочной железы. При выявлении гиперконтрастных образований - о нейроэндокринных опухолях. Для получения характерных показателей кривых «время – интенсивность» сигнала целесообразно

дополнять исследование применением количественного анализа перфузии образований.

5. Оценивать опухолевую инвазию в магистральные сосуды целесообразно в венозную фазу контрастного усиления.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аскерова Н. Н., Кармазановский Г. Г. Контрастное усиление изображения препаратом SonoVue®: пути усовершенствования ультразвуковой диагностики очаговой патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства //Медицинская визуализация. – 2015. – №. 1. – С. 115-125.
2. Кармазановский Г. Г., Степанова Ю. А., Аскерова Н. Н. История развития контрастного усиления при ультразвуковом исследовании //Медицинская визуализация. – 2015. – №. 2. – С. 110-119.
3. Ветшева Н. Н., Кубышкин В. А., Кармазановский Г. Г., Тимина И. Е., Аскерова Н. Н. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике заболеваний поджелудочной железы //Медицинская визуализация. – 2015. – №. 6. – С. 85-92.
4. Кармазановский Г. Г., Ветшева Н.Н., Карельская И.А., Кригер А.Г., Смирнов А.В., Белоусова Е.Л., Аскерова Н.Н., Калинин Д.В. Лучевая диагностика инсулином и незидиобластома при синдроме органического гиперинсулинизма //Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – №. 3. – С. 53-60.
5. Аскерова Н. Н., Аскерова А.Н., Степанова Ю.А., Ветшева Н.Н., Глотов А.В. Ошибка в дифференциальной диагностике кистозного образования поджелудочной железы при применении ультразвукового контраста (клиническое наблюдение) //Медицинская визуализация. – 2017. – №. 1. – С. 29-35.

6. Аскерова Н. Н., Степанова Ю. А., Тимина И. Е. Количественный анализ перфузии и анализ кривой времени интенсивности (ТИС-анализ) при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых образований поджелудочной железы. Первые результаты // Медицинская визуализация. – 2017. – №. 3. – С. 82-87.
7. Аскерова Н.Н., Ветшева Н.Н., Степанова Ю.А., Жаворонкова О.И.. Очаговые образования поджелудочной железы: возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике и дифференциальной диагностике// Вестник хирургической гастроэнтерологии – 2016. - №3. – С. 87-88.
8. Аскерова Н.Н., Ветшева Н.Н., Степанова Ю.А. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике аденокарциномы и нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы // Материалы Невского радиологического форума. – СПб. – 2017. – С. 221.
9. Аскерова Н.Н. Возможности интраоперационного ультразвукового исследования с контрастным усилением при хирургическом лечении больных с образованиями поджелудочной железы // Материалы III Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии». – Москва. - 2016. - С. 21-22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИОУЗИ - интраоперационное ультразвуковое исследование

КВ - контрастное вещество

КУ - контрастное усиление

НЭО – нейроэндокринная опухоль

ПЖ - поджелудочная железа

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХП - хронический панкреатит

ЦДК - цветное доплеровское картирование

ЭОДС – энергия отраженного доплеровского сигнала

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

АТ - arrival time - время от момента введения контрастного вещества до появления признаков контрастирования

AUC - area under the curve - площадь под кривой «время – интенсивность»

Curve Fit – подгонка кривой

Flash – режим «вспышка», при котором достигается одномоментное разрушение микропузырьков

I_{max} - maximal intensity - максимальная интенсивность контрастирования (%)

IMAX – maximal intensity - максимальная интенсивность контрастирования (дБ)

Max enhance – maximal enhance – максимальное усиление

MI – mechanical index – механический индекс

ROI - region of interest - область интереса

TIC - time intensity curve – анализ кривых «время – интенсивность»

TTP – time to peak - время достижения пика контрастного усиления

VMS – vena mesenterica superior – верхняя брыжеечная вена

Wash in - накопление контрастного вещества

Wash out - вымывание контрастного вещества