

文章编号 1006-8147(2014)05-0375-04

论 著

## 经直肠超声造影诊断前列腺癌的临床分析

王超,余泉峰,徐勇,张志宏,乔宝民,刘冉录

(天津医科大学第二医院泌尿外科,天津市泌尿外科研究所,天津 300211)

**摘要** 目的:探讨经直肠超声造影(CE-TRUS)在前列腺癌(PCa)早期诊断方面的特点及其局限性。方法:对128例前列腺特异性抗原(PSA)和/或直肠指检(DRE)异常的患者,分别进行经直肠超声(TRUS)和CE-TRUS检查,其结果再与穿刺活检或根治手术后病理结果进行对比,同时对CE-TRUS异常区域进行靶向穿刺活检的阳性率与系统穿刺活检进行比较。结果:128例可疑患者中有56例被确诊为PCa,CE-TRUS异常的有54例,其中有46例为PCa,敏感性为82.1%,而TRUS的敏感性仅为64.3%,CE-TRUS检查仅出现8例假阳性和10例假阴性,其假阳性主要是由于良性前列腺增生和急、慢性前列腺炎引起的,而假阴性则主要是由于原发灶位于外周带和移行带的较低PSA水平患者、小体积癌灶、中高分化肿瘤而导致的。对于CE-TRUS异常的54个病例进行靶向穿刺活检的阳性率为77.4%,远高于系统随机的穿刺活检。CE-TRUS的诊断阳性率与PSA水平有明显相关。结论:对于可疑PCa患者,临床上可以利用CE-TRUS靶向穿刺活检来提高其诊断能力,但也需要充分考虑系统穿刺活检在诊断PCa方面的优势。

**关键词** 前列腺癌;经直肠超声造影;穿刺活检

中图分类号 R737.25

文献标志码 A

### Clinical analysis of contrast-enhanced transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostate cancer

WANG Chao, YU Quan-feng, XU Yong, ZHANG Zhi-hong, QIAO Bao-min, LIU Ran-lu

(Department of Urology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Urology, Tianjin 300211, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the role of contrast-enhanced transrectal ultrasonography (CE-TRUS) for diagnosing prostate cancer.

**Methods:** A hundred and twenty-eight cases with abnormal prostate-specific antigen (PSA) and/or digital rectal examination (DRE) were examined by TRUS and CRTRUS respectively, and the results were compared with those by pathology of biopsy or radical retro-public prostatectomy. The targeted biopsy in abnormal CE-TRUS areas was also compared to systematic biopsy. **Results:** Among 128 subjects diagnosed with PCa, 54 cases had abnormal CE-TRUS performance, including 46 cases of PCa with 82.1% sensitivity. And the sensitivity of TRUS was only 64.3%. Eight false-positive and ten false-negative findings from CE-TRUS were observed. The false-positive was mainly due to BPH, urgent/chronic prostatitis, while the false-negative was mainly due to the original site located in the peripheral zone or transitional zone with low PSA levels, small volume and high differentiation. In furthermore, the positive rate of targeted biopsy was much higher than that in the system random biopsy in those cases. Significant correlation between the cancer detection rate with CE-TRUS and serum PSA levels were also found. **Conclusion:** CE-TRUS with targeted biopsy can be used to improve the clinical detection rate of prostate cancer. And systematic biopsy should not be excluded due to the unsatisfied false-positive and false-negative compared to targeted biopsy.

**Key words** prostate cancer; contrast-enhanced transrectal ultrasonography; biopsy

前列腺癌(PCa)在西方国家是老年男性一种常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,而在中国以前被认为是一种发病率较低的肿瘤,但从1994-2009年以来,PCa的发病率、死亡率每年分别以13.4%、1.8%的速度增长<sup>[2]</sup>。故在中国对于PCa的早期准确诊断已经作为一个首要的任务来完成。经直肠超声(TRUS)一直被作为PCa的检测和引导穿刺活检技术而广泛使用,但其诊断PCa的敏感性和准确性却不尽让人满意<sup>[3]</sup>。而

经直肠超声造影(CE-TRUS)则可以根据PCa在新生血管造影剂灌注方面的特点更好地进行检测。有文献报道称,使用CE-TRUS进行靶向穿刺活检可以增加PCa的诊断阳性率<sup>[4]</sup>。然而目前罕见报道PCa发生的部位与CE-TRUS的假阳性和假阴性的关系,另外也少见报道CE-TRUS诊断阳性率与前列腺特异性抗原(PSA)水平的关系。本研究通过CE-TRUS与TRUS对比,评价CE-TRUS在PCa诊断能力和靶向穿刺活检方面的优越性,提高PCa早期诊断能力。

### 1 资料和方法

1.1 临床资料 回顾性分析128例可疑PCa患者,

基金项目 天津市科技计划项目(12ZCDZSY16300; 11ZCGYSY02300)

作者简介 王超(1988-),男,硕士在读,研究方向:泌尿系统肿瘤;通信作者:余泉峰, E-mail: dayuquanfeng@163.com。

平均年龄为 71.9 岁,其 PSA 大于等于 4.0 ng/mL,和/或直肠指检(DRE)异常。其中 103 例仅有 PSA 升高,7 例仅有 DRE 异常,18 例两者皆异常。按 PSA 水平将患者分为两组:一组为 PSA 小于 10 ng/mL,另一组为大于等于 10 ng/mL,平均在 10.7 ng/mL。

**1.2 仪器和方法** 采用 Philips iU-22、GE-LOGIQ5 彩色超声诊断仪,配置有直肠凸阵探头和直肠双平面探头,机械指数是 0.06。超声造影剂为意大利 Bracco 公司的 Sono Vue。

嘱患者左侧卧位,常规消毒铺巾,先行二维灰阶及多普勒超声常规检查前列腺,观察前列腺整体及内部回声情况,发现结节或可疑病灶区域,确定病灶部位、范围大小、内部回声、多普勒血流分布情况,初步确定超声造影要重点观察的区域。我们认为的可疑结节存在以下特点:(1) 在外周带出现低回声结节或不规则缺血性改变;(2) 外周带不对称的血流改变。之后选定可疑结节最佳扫描切面和最大径切面,固定探头位置,切换置 CE-TRUS 状态,用 5 mL 生理盐水溶解 Sono Vue,充分振荡至混合均匀,抽取 2.4 mL,经肘静脉以团注方式注入体内,随即用 5 mL 生理盐水冲洗。即刻观察结节的增强方式和周围组织的灌注情况,固定探头直至造影剂完全排泄,拔出探头后嘱患者稍作休息,将储存的超声造影图像进行分析,并记录可疑部位与周围组织的时间-强度曲线形态及各项参数及微血管成像过程。

**1.3 前列腺穿刺活检和病理分析** 系统随机穿刺活检共 12 针,其中 6 针在两侧外周带的基底部、中部、尖部,4 针在两侧外周带边缘,2 针在两侧移行带。对于 CE-TRUS 异常的区域可以再增加 1~2 针穿刺活检。分别将标本装进有标签的 10%甲醛溶液中。病理结果包括良性前列腺增生(BPH)、急、慢性前列腺炎、肿瘤及其病理分级和 Gleason 评分等信息。而对于行根治性前列腺切除术的患者,其病理标本还用于检测肿瘤的位置、大小及 Gleason 评分。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 11.0 统计软件进行统计学处理,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

本研究 128 例患者超声造影检查均能耐受,无一例发生超声造影有关的过敏、不适及其他并发症。

**2.1 结果概述** 病理确诊 56 例 PCa 患者,Gleason 评分平均为 6.9 分,72 例为 BPH。PCa 病例中有 54 例是通过穿刺活检病理确诊,2 例则是由于穿刺活检阴性后通过经尿道前列腺电切术(TURP)获得病

理诊断。确诊后有 12 例接受耻骨后根治性前列腺切除术(RRP),11 例接受腹腔镜根治性前列腺切除术(LRP),23 例接受粒子植入内放疗,9 例接受激素治疗,1 例进行密切监测。72 例 BPH 患者中,有 7 例伴有急性前列腺炎,13 例伴有慢性前列腺炎,2 例伴有炎性肉芽肿。

对于接受 TRUS 检查者,有 60 例出现异常,仅有 36 例最后被确诊为 PCa,假阳性和假阴性分别为 24 例、20 例。而 CE-TRUS 发现 54 例异常,并在其引导下进行靶向穿刺活检有 46 例被确诊为 PCa,8 例为 BPH,8 例假阳性和 10 例假阴性,其敏感性、特异性和准确性分别为 82.1%、88.9%、87.5%,与 TRUS 相比差异有统计学意义(表 1)。

表 1 比较 TRUS 和 CE-TRUS 在诊断 PCa 方面的差异

Tab 1 Comparison of TRUS with CE-TRUS in the diagnose of prostate cancer

方法	病理诊断/n		诊断能力/%		
	恶性	良性	敏感性	特异性	准确性
TRUS					
恶性	36	24	64.30	66.70	65.70
良性	20	48			
CE-TRUS					
恶性	46	8	82.10	88.90	87.50
良性	10	64			
P			0.033	<0.001	<0.001

**2.2 CE-TRUS 诊断结果分析** 在 CE-TRUS 异常的 54 例患者中,有 32 例 PCa 和 7 例 BPH 患者是在外周带显示快进快出明显增强现象,13 例 PCa 和 1 例 BPH 患者在强化高峰来临之前没有出现典型的强化现象,只可见不对称的微血管在外周带密集分布,另 1 例 PCa 患者则是在闪烁再灌注之后才出现了明显的强化现象。而 8 例假阳性患者最终分别被确诊为急性炎性肉芽肿 2 例,BPH 伴慢性炎症 2 例,单纯 BPH 4 例。

CE-TRUS 诊断为 BPH 的患者共有 74 例,均于外周带出现非典型强化,而在移行带出现明显强化,其中 64 例被确诊的 BPH,10 例为 PCa,并且在接受闪烁再灌注后仍未确诊,其平均年龄为 72.7 岁(59~85 岁),前列腺体积为 68.9 mL(33.2~138.3 mL),PSA 水平平均小于等于 10 ng/mL,大多数(8/10)患者 DRE 都无异常,并且大多数患者(7/10)的病灶是集中于外周带的微小癌灶,并伴有较低的 Gleason 评分(表 2)。

对 54 例 CE-TRUS 异常患者进行了靶向穿刺活检,共 84 针(24 例-1 针,30 例-2 针),其中有 65

表2 10例CE-TRUS漏诊的PCa患者临床和病理特点

Tab 2 Clinical and pathological characteristics of eleven patients with prostate cancer missed by CE-TRUS

序号	年龄/岁	前列腺体积/mm <sup>3</sup>	DRE	PSA/(ng/mL)	病理结果		
					部位	大小/cm	Gleason 评分
1	67	67.2	正常	9.3	外周带中部	0.3*0.4*0.6	6
2	76	78.2	正常	4.8	外周带中部	0.4*0.4*0.5	7
3	72	69.2	正常	10.2	外周带中部	0.5*0.4*0.2	5
4	82	112.3	异常	8.3	外周带尖部	0.3*0.6*0.7	4
5	73	71.2	正常	10.8	移行带中部	0.2*0.3*0.5	6
6	68	66.3	正常	22.7	移行带中部	0.4*0.6*0.2	5
7	78	72.4	异常	7.6	外周带尖部	0.7*0.2*0.3	6
8	75	78.3	正常	11.2	外周带底部	0.3*0.4*0.6	7
9	72	68.4	正常	10.2	外周带中部	0.4*0.4*0.3	4
10	75	70.4	正常	10.3	外周带中部	0.4*0.2*0.3	5

针可见癌灶,阳性率为77.4%,而进行系统穿刺活检的阳性率仅有48.6%,两者差异有统计学意义。说明CE-TRUS靶向穿刺活检对PCa的诊断阳性率明显高于系统穿刺活检。

2.3 PSA水平与CE-TRUS的关系 PSA水平低于10 ng/mL而被确诊为PCa的患者有13例CE-TRUS阳性率为21.7%(13/60),而PSA水平大于等于10 ng/mL的PCa患者有33例,阳性率为48.5%(33/68),两者差异有统计学意义。说明CE-TRUS的诊断阳性率与不同的PSA水平有明显的相关性(表3)。

表3 CE-TRUS对PCa的诊断阳性率与PSA水平的关系(n)

Tab 3 Relationship between diagnose results by CE-TRUS and serum PSA levels(n)

PSA/ (ng/mL)	CE-TRUS			P
	恶性	良性	总计	
<10	13	47	60	0.002
≥10	33	35	68	
总计	46	82		

### 3 讨论

随着中国老龄化及饮食习惯的改变,再加上近年来对PCa的筛查技术的改进,PCa的发病率呈明显增加趋势。但参考当前的筛查标准,部分患者往往需要多次重复穿刺活检才能确诊,况且很多患者被发现时均为局部晚期甚至已经出现全身转移。因此如能早期对PCa精确定位,提高一次穿刺活检的阳性率,能明显减少患者痛苦,并给予患者更多接受根治手术的机会。

本研究发现大多数PCa患者可以根据异常的CE-TRUS表现而被发现,其敏感性为82.1%,而TRUS仅为64.3%。本研究结果与Halpern等<sup>[4]</sup>的结果一致,其报告称CE-TRUS敏感性为65%,特异性为80%,而TRUS分别为38%、83%。另外通过组织

病理学证实,CE-TRUS明显强化的组织中含有较丰富的微血管<sup>[5]</sup>,考虑CE-TRUS对新生微血管的发现有绝对优势,且PCa组织的特征性改变即新生微血管的密集分布,因此其才具有更好的PCa诊断能力<sup>[6]</sup>。

研究表明CE-TRUS同样也存在假阳性的病例,其中4例BPH,2例BPH合并急性前列腺炎及炎性肉芽肿,2例BPH合并慢性前列腺炎,但其假阳性例数比TRUS少的多。之前也有报道称急、慢性前列腺炎是影响CE-TRUS出现假阳性的主要原因<sup>[7]</sup>。对于如何降低CE-TRUS假阳性率,有研究提示CE-TRUS的时间-强度曲线在鉴别肺脏、乳腺及其附件的良恶性病变方面有很大的功效<sup>[8]</sup>,但是目前却没有发现一种客观标准来准确鉴别PCa。对于CE-TRUS的时间-强化曲线的分析将会增加对可疑病灶的PCa鉴别诊断能力,从而避免BPH和前列腺炎的干扰,减少假阳性的出现。

我们的研究发现,假阴性患者主要是低PSA水平、正常DRE、小体积肿瘤、中高分化的肿瘤等,另外假阴性出现与肿瘤的大小和位置有关,考虑可能是早期肿瘤的体积较小,恶性程度也不高<sup>[9]</sup>,并因此具有较少典型的微血管密集分布,从而就不易被CE-TRUS发现<sup>[10]</sup>。但CE-TRUS对一些肿瘤新发血管特别是侵袭性较强的肿瘤有较好的诊断能力。我们还通过组织病理学发现,来源于移行带的肿瘤其微血管的构成与前列腺炎组织很相似,并且移行带的微血管也可以表现出不均匀的明显强化<sup>[11]</sup>,因此通过CE-TRUS就更加不易准确诊断。另外,小体积癌灶可能存在于两个截面之间,或出现延迟强化现象,以至于出现假阴性的可能<sup>[12]</sup>。而针对于肿瘤分化较好或微血管较少的情况,我们将考虑采用闪烁再灌注技术来明确诊断,但其也仅仅鉴别出1例假阴



性的患者,因此考虑闪烁再灌注技术在基底、中间、尖部的3个截面进行检查是不能满足对小癌灶的诊断要求。

自从 Hodge 等<sup>[13]</sup>在 1989 年首次提出 B 超引导 6 针穿刺活检诊断 PCa 以来,为了改进对于 PCa 的诊断能力,系统穿刺活检已经从 6 针增加到 12 针,但依然存在许多假阴性病例,其比例高达 24.9%和 20.6%<sup>[14]</sup>。而通过 CE-TRUS 靶向穿刺活检的出现恰恰弥补了其不足之处,Frauscher 等<sup>[15]</sup>采用 CE-TRUS 靶向穿刺 7 225 次,前列腺癌的检出率为 13.8%(997/7 225),而对照组采用 TRUS 系统穿刺活检 15 400 次,PCa 检出率仅为 5.2%(800/15 400)。同样我们的研究也表明 CE-TRUS 靶向穿刺活检的阳性率(77.4%)比系统穿刺活检(48.6%)要高的多。另外也有报道与系统穿刺活检相比,利用 CE-TRUS 进行靶向穿刺活检可以明显增加其诊断阳性率<sup>[7]</sup>。近来,Halpern 等<sup>[16]</sup>也证实了 CE-TRUS 更加适合于高级别和大体积 PCa 的诊断,而这些往往正是需要临床特别关注和积极治疗的病例。

通过 PSA 筛查说明了 PSA 水平的升高对于诊断 PCa 有一定的指导意义,当 PSA 水平在 4~10 ng/mL 之间,有 22%~27%的可能为 PCa,而当 PSA 水平大于 10 ng/mL,则有 48%~67%的可能为 PCa<sup>[17]</sup>。有研究表明,三维 TRUS 对 PCa 的诊断准确性是随着 PSA 水平的升高而增加,并且在 PSA 水平大于 10 ng/mL 时,结合三维 TRUS 对 PCa 的诊断准确性可以高达 80.6%~88.9%<sup>[18]</sup>。同样我们的研究也表明了 CE-TRUS 的诊断阳性率与 PSA 的水平有明显相关。

总之,利用 CE-TRUS 靶向穿刺活检可以明显增加 PCa 的早期诊断阳性率,且与 PSA 的水平有明显相关性,因此结合 CE-TRUS 靶向穿刺活检和 PSA 筛查对 PCa 早期诊断具有重要意义,值得在临床上推广。

#### 参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011,61(2):69
- [2] Center M M, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. Eur Urol, 2012, 61(6):1079
- [3] Halpern E J, Verkh L, Forsberg F, et al. Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate[J]. AJR Am J Roentgenol, 2000,174(6):1575
- [4] Halpern E J, Rosenberg M, Gomella L G. Prostate cancer: contrast-enhanced us for detection[J]. Radiology, 2001,219(1):219
- [5] Sedelaar J P, van Leenders G J, Hulsbergen-Van DKC, et al. Microvessel density: correlation between contrast ultrasonography and histology of prostate cancer[J]. Eur Urol, 2001,40(3):285
- [6] Wink M H, de la Rosette J J, Grimbergen C A, et al. Transrectal contrast enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer[J]. World J Urol, 2007,25(4):367
- [7] Roy C, Buy X, Lang H, et al. Contrast enhanced color Doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure[J]. J Urol, 2003,170(1):69
- [8] Caproni N, Marchisio F, Pecchi A, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of breast masses: utility of quantitative analysis in comparison with MRI[J]. Eur Radiol, 2010,20(6):1384
- [9] Jack G S, Cookson M S, Coffey C S, et al. Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma: decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumors[J]. J Urol, 2002,168(2):519
- [10] Yi A, Kim J K, Park S H, et al. Contrast-enhanced sonography for prostate cancer detection in patients with indeterminate clinical findings[J]. AJR Am J Roentgenol, 2006,186(5):1431
- [11] Sano F, Terao H, Kawahara T, et al. Contrast-enhanced ultrasonography of the prostate: various imaging findings that indicate prostate cancer[J]. BJU Int, 2011,107(9):1404
- [12] Uemura H, Sano F, Nomiya A, et al. Usefulness of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in imaging and detection of prostate cancer: phase II multicenter clinical trial[J]. World J Urol, 2013,31(5):1123
- [13] Hodge K K, McNeal J E, Terris M K, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate[J]. J Urol, 1989,142(1):71
- [14] Numao N, Kawakami S, Sakura M, et al. Characteristics and clinical significance of prostate cancers missed by initial transrectal 12-core biopsy[J]. BJU Int, 2012,109(5):665
- [15] Frauscher F, Klauser A, Volgger H, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection[J]. J Urol, 2002, 167(4):1648
- [16] Halpern E J, Gomella L G, Forsberg F, et al. Contrast enhanced transrectal ultrasound for the detection of prostate cancer: a randomized, double-blind trial of dutasteride pretreatment[J]. J Urol, 2012,188(5):1739
- [17] Ng T K, Vasileareas D, Mitterdorfer A J, et al. Prostate cancer detection with digital rectal examination, prostate-specific antigen, transrectal ultrasonography and biopsy in clinical urological practice[J]. BJU Int, 2005,95(4):545
- [18] Zhao H X, Zhu Q, Wang Z C. Detection of prostate cancer with three-dimensional transrectal ultrasound: correlation with biopsy results[J]. Br J Radiol, 2012,85(1014):714

(2013-09-10 收稿)