

超声造影定量分析常规超声检查阴性的前列腺癌外腺区灌注特征

徐光 吴蓉 徐辉雄 郭乐杭 姚明华 王帅 谢娟

【摘要】 目的 探讨超声造影软件 SonoLiver CAP 对常规超声检查阴性的前列腺癌的诊断价值。方法 对 82 例血清前列腺特异性抗原 (PSA) 升高 (≥ 4.00 ng/ml) 而常规超声检查阴性的患者在穿刺前行经直肠前列腺超声造影检查, 观察前列腺最大横切面下双侧外腺区的灌注模式, 并对双侧外腺利用 SonoLiver CAP 软件做灌注时间-强度曲线, 分析比较双侧外腺的造影参数差异。结果 82 例患者穿刺病理诊断为前列腺癌患者 33 例, 前列腺增生者 49 例。双侧外腺区均穿刺阳性的前列腺癌及前列腺增生组, 双侧外腺超声造影各参数比较 (IMAX、RT、TTP 和 mTT) 未见显著差异; Gleason 评分 < 7 的单侧外腺区穿刺阳性的前列腺癌, 双侧外腺超声造影各参数间 (IMAX、RT、TTP 和 mTT) 未见显著差异; Gleason 评分 = 7 的单侧外腺穿刺阳性的前列腺癌, 癌灶侧外腺 RT 和 TTP 均显著低于对侧正常外腺区, IMAX 和 mTT 双侧外腺未见显著差异。结论 采用 SonoLiver CAP 超声造影定量分析软件, 对常规超声检查阴性的前列腺癌, 能更好地反映前列腺癌双侧外腺区灌注特征, 具有一定的临床应用价值。

【关键词】 前列腺肿瘤; 超声造影成像技术; 定量分析

Quantitative analysis with contrast-enhanced ultrasonography in evaluating perfusion characteristics of outer gland of prostate cancer in patients with negative finding by conventional ultrasound XU Guang, WU Rong, XU Hui-xiong, GUO Le-hang, YAO Ming-hua, WANG Shuai, XIE Juan. Department of Ultrasound in Medicine, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China
Corresponding author: WU Rong, Email: rong7111@hotmail.com

【Abstract】 Objective To analysis the perfusion characteristics of bilateral outer gland of prostate cancer in patients with negative finding by conventional ultrasound via SonoLiver CAP software on the maximum transverse section. **Methods** Eighty-two patients with serum prostate-specific antigen levels ≥ 4.00 ng/ml but no foci found by conventional ultrasound were evaluated with contrast-enhanced ultrasound before transrectal prostate biopsy. On the maximum transverse section of prostate, perfusion patterns of bilateral outer gland and quantitative analysis parameters of time-intensity curve (TIC) produced by SonoLiver CAP software were observed and compared. **Results** 33 cases of prostate cancer were confirmed by pathology, the other 49 was benign prostatic hyperplasia. On the maximum transverse section of prostate, for prostate cancer with positive foci in bilateral outer gland and benign prostatic hyperplasia, the quantitative parameters of bilateral outer gland (IMAX, RT, TTP, and mTT) were not significantly different; for prostate cancer with positive foci in one side of outer gland and Gleason score < 7 , the quantitative parameters of bilateral outer gland (IMAX, RT, TTP, and mTT) were not significantly different; and for prostate cancer with positive foci in one side of outer gland and Gleason score = 7, RT and TTP of positive foci side of outer gland were significantly lower than the contralateral normal gland outside, IMAX and mTT of both sides had no significantly differences. **Conclusion** On the maximum transverse section of prostate, using SonoLiver CAP software to analyse the perfusion characteristics of bilateral outer gland of prostate cancer, can better reflect the perfusion characteristics of bilateral outer gland and provide help for the diagnosis of prostate cancer.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Contrast-enhanced ultrasound imaging technology; Quantitative analysis

前列腺癌 (prostate cancer) 是男性常见恶性肿瘤之一, 2012 年美国新发前列腺癌患者 241 740 例, 前列腺癌的死亡人数高达 28 170 例^[1]。前列腺癌严重威胁男性生命健康。目前, 前列腺癌的常规检查项目为前列腺特异性抗原检测, 直肠指检和经直肠超声检查等。由于简便、费用较低等优点, 这些检查项目被广泛应用于前列腺癌早期筛查, 但是这些项目及临床检测前列腺癌的诊断效果并不太理想^[2-3]。

超声造影成像技术 (contrast-enhanced ultrasound imaging, CEUS) 作为一种新型的成像技术, 能实时动态的观察组织或病灶的血管微灌注情况。与其他肿瘤一样, 前列腺癌的发生和进展会诱导新生微血管形成^[4]。而常规灰阶超声不能显示前列腺癌的新生微血管情况, CEUS 除了能显示低流速及细小的血流外, 利用 SonoLiver CAP 软件还可以客观的评价前列腺病变内血流的定量参数变化情况。

以往多有研究前列腺良恶性结节的超声造影表现和定量参数分析^[5-6]。然而, 前列腺癌不像其他肿瘤一样具有典型的圆形结节病灶^[7], 超过 85% 的前列腺癌患者为多灶性病变。此外临床 T2 期的癌及 85% 的细针活检诊断的未触及肿块的癌 (T1c 期) 主要发生在外周带; 对于这些前列腺癌在常规超声上较难发现典型的结节, 因此本研究采用 SonoLiver CAP 定量分析软件, 对于常规超声检查阴性的前列腺癌。在前列腺最大横切面下, 分析前列腺癌双侧外腺区灌注特征, 探讨超声造影软件 SonoLiver CAP 对常规超声检查阴性的前列腺癌的诊断价值。

资料与方法

一、研究对象

回顾性分析 2012 年 3 月至 2013 年 5 月 PSA 升高 (≥ 4.00 ng/ml) 患者 82 例常规超声检查阴性, 而前列腺穿刺活检证实为前列腺癌的病例 33 例及前列腺增生病例 49 例。患者均签订知情同意书, 术前进行超声造影检查。患者中位年龄 64 岁 (33~79 岁), 前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 中位值 10.9 ng/ml (4.2~100 ng/ml)。33 例前列腺癌按病灶位于外周带位置分为两组: S 组 (阳性穿刺点位于一侧外腺区), D 组 (阳性穿刺点位于两侧外腺区), 对阳性穿刺点位于移行区者未单独分组。

二、仪器和方法

1. 超声检查方法: 使用 GE Healthcare LOGIQ E9 超声诊断仪, 经直肠探头, 频率 5~9 MHz。每位患者固定条件设置 (在 CEUS 过程中保持器条件包括深度、增益、TGC 等不变, 机械指数定为 0.08~0.10)。

检查医师为 1 名具有 3 年以上经直肠超声检查和至少 3 个月前列腺超声造影检查经验的高年资医师。

造影前, 嘱患者排空小便, 患者左侧卧位, 常规超声经直肠对前列腺大小、形态、边界及内部回声情况进行测量观察, 再结合多普勒超声 (CDFI) 检查发现并定位常规超声 (灰阶及 CDFI) 发现的可疑病灶。若有可疑病灶, 首先选择可疑病灶的最大切面进行超声造影检查, 观察病灶增强模式, 然后待造影剂完全消退 (4~5 min) 后, 避开可疑病灶选择前列腺最大切面再次进行超声造影检查, 左右对比, 观察前列腺最大切面下, 双侧外腺区的增强模式。若未发现可疑病灶, 仅选择前列腺最大切面进行超声造影检查, 左右对比, 观察前列腺最大切面下双侧外腺区的增强模式。

超声造影剂 Sono Vue (Bracco, 意大利) 使用前注入生理盐水 5 ml, 振荡均匀后每次用量为 2.4 ml, 经肘部浅静脉团注法注入, 观察时间为 2~5 min, 整个造影过程以 DICOM (digital imaging and communications in medicine) 格式存储于仪器系统工作站内便于后期分析。

2. 前列腺穿刺活检: 采用经会阴穿刺法, 仪器: 日立 8500 彩色超声诊断仪 (日本日立公司), 配置 5.0/7.5 MHz 经直肠双平面探头; Bard 自动活组织检查枪 (美国巴德公司), 18 G 穿刺针, 自动活组织检查枪的射程为 22 mm。

术前均行血、尿常规检查, 排除凝血功能障碍、血尿和尿路感染。抗凝治疗术前停用 7 d 以上。术前嘱患者排空大便, 无需口服抗生素或常规灌肠。患者均取截石位, 臀部垫高, 自行托起阴囊以充分暴露会阴部。安尔碘对会阴区消毒后, 使用 10 ml 2% 利多卡因溶液对会阴区做双侧局部麻醉。随后应用 Bard 自动活组织检查枪以八点穿刺法进行穿刺 (前列腺体积 ≤ 30 ml), 即穿刺点为前列腺双侧外周带各 3 针 (包括前列腺尖部、体部和底部)、移行带各 1 针, 并对可疑结节额外穿刺 2~4 针; 对前列腺体积大于 30 ml 者, 双侧外周带体部各加 1 针; 前列腺体积大于 50 ml 者, 双侧外周带尖部、体部各加 1 针, 将穿刺所得的标本装入含 10% 甲醛溶液的标本瓶中固定并做标记后, 送病理检查。

3. 图像分析: 所有图像均由 1 名 SonoLiver CAP 软件操作培训 1 个月以上的医师进行脱机分析, 主要分析前列腺最大切面下双侧外腺区的定量参数差异。将 S 组阳性穿刺点一侧外腺作为病灶区, 另一侧作为参考区; D 组及前列腺增生组将左侧外腺作为病灶区, 右侧外腺作为参考区, 先行运动补偿, 之后进行时间

强度曲线分析,得到动态血管模式(dynamic vascular pattern, DVP)曲线和时间强度曲线,记录各时间强度曲线的峰值强度(maximum intensity, IMAX)、上升时间(rise time, RT)、达峰时间(time to peak, TTP)和平均渡越时间(mean transit time, mTT); mTT定义为病灶IMAX下降一半所需的时间,拟合百分比(Quality of Fit, QOF)均大于75%将所得数据存入Excel表格中并保存时间强度曲线。

4. 统计学分析:采用SPSS 17.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对所有病例符合正态分布的定量参数采用配对t检验,不符合正态分布的定量参数采用两独立样本的秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

82例患者,共穿刺745针。穿刺阳性针数共126针:位于左侧外腺尖、体、底部阳性针数为17、32、9针;右侧外腺尖、体、底部阳性针数为16、35、13针;4针位于内腺。

S组患者14例,5例阳性穿刺点位于左侧外腺区,9例阳性穿刺点位于右侧外腺区。患者2例Gleason评分=4分,7例Gleason评分=6分,5例Gleason评分=7分。超声造影剂动态灌注图像示:8例癌灶侧较对侧外腺区早期增强;2例左右对比早期灌注未见明显差异;4例癌灶侧较对侧外腺区晚期增强;S组患者超声造影时间-强度定量参数见表1。

表1 S组(阳性穿刺点位于一侧外腺区)患者前列腺外腺超声造影时间-强度定量参数情况($\bar{x} \pm s$)

Gleason 评分	例数	定量参数	Pca 阳性侧	Pca 阴性侧	P 值
<7	9	IMAX	133.38±54.13	100±0.00	0.101
		RT	14.49±3.57	15.40±4.48	0.173
		TTP	18.69±7.24	20.59±8.97	0.079
		mTT	45.32±10.49	59.24±36.18	0.264
7	5	IMAX	181.44±68.48	100±0.00	0.056
		RT	10.54±3.92	13.32±3.83	0.004
		TTP	11.89±4.81	15.62±4.56	0.000
		mTT	43.11±15.31	80.16±47.71	0.071

D组患者19例,1例Gleason=5分,2例Gleason=6分,10例Gleason=7分,3例Gleason=8分,2例Gleason=9分,1例10分。超声造影剂动态灌注图像示:前列腺最大横切面下左右侧外腺区对比,5例双侧外腺区早期不对称强化,强化不均匀;14例双侧外腺区造影剂进入时间未见差异,呈不均匀强化,其中2例出现无增强区。D组患者超声造影时间-强度定量参数见表2。

前列腺增生组患者49例,超声造影剂动态灌注图像示:38例左右侧对比双侧外腺灌注未见明显差异;11例单侧外腺区早期灌注。超声造影时间-强度定量参数见表3。

表2 D组(阳性穿刺点位于两侧外腺区)患者前列腺外腺超声造影时间-强度定量参数情况($\bar{x} \pm s$)

Gleason 分级	例数	定量参数	右侧外腺	左侧外腺	P 值
≤7	13	IMAX	105.73±29.54	100±0.00	0.498
		RT	12.91±4.27	11.52±2.67	0.314
		TTP	14.37±4.96	12.51±3.14	0.256
		mTT	44.13±16.74	51.58±34.64	0.357
≥8	6	IMAX	103.27±12.68	100±0.00	0.556
		RT	12.41±3.08	12.25±3.66	0.864
		TTP	12.90±3.68	13.48±3.78	0.509
		mTT	29.65±10.45	35.37±10.78	0.359

表3 前列腺增生者前列腺外腺超声造影时间-强度定量参数情况($\bar{x} \pm s, n=49$)

定量参数	右侧外腺	左侧外腺	P 值
IMAX	115.62±21.54	100±0.00	0.762
RT	11.54±3.32	13.11±2.42	0.516
TTP	13.49±4.45	12.79±3.38	0.314
mTT	46.25±19.64	49.61±32.55	0.428

讨 论

早在1993年Slonim提出了多点随机穿刺,即除了对可疑病灶穿刺以外,还应前列腺底、体、尖部分别穿刺,结果表明,19%常规超声检查阴性的前列腺被穿刺活检证实为前列腺癌,而以往也有较多文献^[8-10]对此进行了研究。超声造影在显示组织微小血管和组织灌注检测与定量参数分析方面具有其他检测方法(如CT、MRI等)无法比拟的优点。随着CEUS的迅速发展,SonoVue等造影剂的引入和SonoLiverCAP等参数分析软件的应用,CEUS也常被用来定量评价组织血流灌注和声学多参数分析。本研究采用超声造影软件SonoLiverCAP,对常规超声检查阴性的前列腺癌,在最大横切面下,对前列腺外腺正常组织侧与病灶侧的增强模式和定量参数进行了研究。结果显示,对于单侧外腺前列腺癌患者,左右对比,57.1%(8/14)癌灶侧外腺早期增强(图1);28.6%(4/14)癌灶侧外腺晚期增强,穿刺病理阳性针数均小于3针;14.3%(2/14)左右侧造影剂早期灌注未见明显差异,穿刺病理均为仅1针阳性。这可能与弥漫性前列腺癌组织内微血管的数量较前列腺良性组织显著增多有关^[11],而癌灶针数也与造影表现有关。而对于双侧外腺前列腺癌患者,左右对比,73.7%(14/19)早期造影剂灌注未见明显差异,仅表现为造影中晚期不均匀强化(图2);26.3%(5/19)一侧造影剂早期灌注,

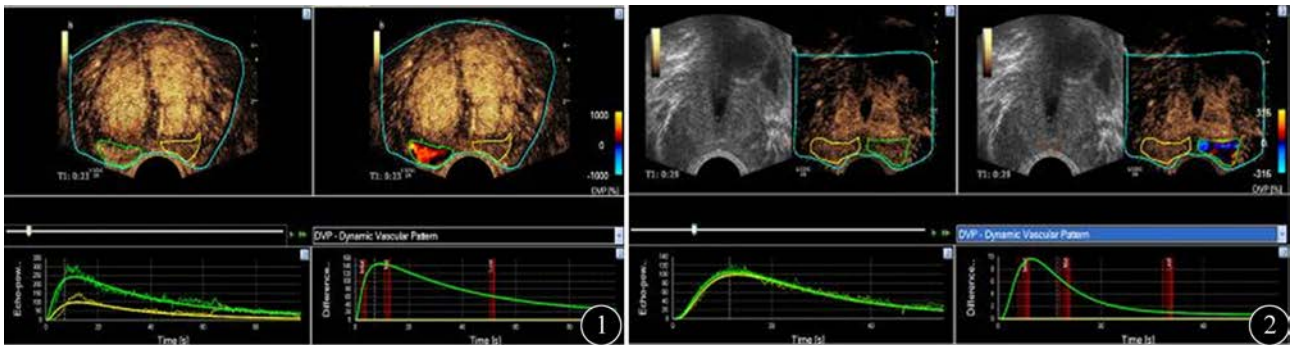


图1 穿刺病理证实右侧外腺存在癌灶, 超声造影图像显示右侧外腺早期增强, DVP原始图直观显示右侧外腺早期增强, 强度高于左侧 图2 穿刺病理证实双侧外腺存在癌灶, DVP原始图直观显示双侧外腺区增强模式相似

病理证实该侧阳性针数均多于对侧。结合 DVP 曲线和时间强度各参数, 能减少诊断者主观性的影响, 更能直观的可重复的了解双侧造影时间、强度的差异 (图 2)。

目前, Gleason 分级是应用最广泛的前列腺癌组织学分级系统, 并且前列腺癌的预后与 Gleason 评分密切相关^[12-13], Gleason 评分介于 8~10 分的前列腺癌更易复发和转移, 而 Gleason 评分 6 分的前列腺癌发展速度和致死率均低于 Gleason 评分 7 分以上的前列腺癌。本研究将 33 例前列腺癌按阳性穿刺点位置和 Gleason 评分分组, 对前列腺最大横切面下, 双侧外腺区超声定量参数进行分析。双侧外腺区均穿刺阳性的前列腺癌, 将左侧外腺区作为参考区, 右侧外腺作为病灶区, 结果表明 Gleason 评分 ≤ 7 组和 Gleason 评分 ≥ 8 组的前列腺癌双侧外腺超声造影各参数间 (IMAX、RT、TTP 和 mTT) 未见显著差异。同样, 在 Gleason 评分 < 7 的单侧外腺区穿刺阳性的前列腺癌组, 超声造影定量参数间也未见显著差异。而对于 Gleason 评分 = 7 的单侧外腺穿刺阳性的前列腺癌, RT 和 TTP 均显著低于对侧正常外腺区, IMAX 和 mTT 双侧外腺未见显著差异。

超声造影引导前列腺穿刺活检可明显提高前列腺癌的诊断敏感性和穿刺活检阳性率, 并能有效地减少穿刺针数和并发症^[14-15], 目前所有的前列腺穿刺活检方针均以双侧配对的系统性穿刺为基础, 在前列腺最大横切面下, 利用单侧外腺区前列腺癌患者左右侧外腺区超声定量参数间存在的差异, 减少 RT 和 TTP 时间较短一侧外腺的穿刺针数, 是否影响前列腺癌穿刺阳性率仍待进一步大样本研究。

以往研究显示^[4], 超声造影对于 Gleason 评分较高的前列腺癌容易检出, 而对低分化癌和浸润范围较广的前列腺癌检查敏感性较低。而本研究证实, 左右侧对比, 分化差的前列腺癌的时间强度参数差异较大。

综上所述, 在前列腺最大横切面下, 比较分析前

列腺癌双侧外腺区超声造影定量参数的差异, 能更好地反映前列腺癌双侧外腺区血流灌注特点, 有助于前列腺癌的诊断和超声引导下前列腺穿刺活检。

参 考 文 献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62: 10-29.
- [2] van TJ, Stalmeier PF, Pasker-de JP, et al. Systematic review of the effect of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64: 534-543.
- [3] Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 8165-8169.
- [4] Strazdina A, Krumina G, Sperga M. The value and limitations of contrast-enhanced ultrasound in detection of prostate cancer. *Anticancer Res*, 2011, 31: 1421-1426.
- [5] Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasound(CE-TRUS) with cadence-contrast pulsesequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urol Oncol*, 2011, 29: 295-301.
- [6] Halpern EJ, Gomella LG, Forsberg F, et al. Contrast enhanced transrectal ultrasound for the detection of prostate cancer: a randomized, double-blind trial of dutasteride pretreatment. *J Urol*, 2012, 188: 1739-1745.
- [7] McNeal JE. Normal anatomy of the prostate and changes in benign prostatic hypertrophy and carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR*, 1988, 9: 329-334.
- [8] Gallina A, Maccagnano C, Suardi N, et al. Unilateral positive biopsies in low risk prostate cancer patients diagnosed with extended transrectal ultrasound-guided biopsy schemes do not predict unilateral prostate cancer at radical prostatectomy. *BJU Int*, 2012, 110: E64-68.
- [9] Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol*, 2012, 62: 902-909.
- [10] Hamann MF, Hamann C, Schenk E, et al. Computer-aided (HistoScanning) biopsies versus conventional transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: do targeted biopsy schemes improve the cancer detection rate. *Urology*, 2013, 81: 370-375.
- [11] Kaygusuz G, Tulunay O, Baltaci S, et al. Microvessel density and regulators of angiogenesis in malignant and nonmalignant prostate tissue. *Int Urol Nephrol*, 2007, 39: 841-850.
- [12] Mitterberger M, Pinggera GM, Horninger W, et al. Comparison of contrast

- enhanced color Doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: impact on Gleason score. J Urol, 2007, 178: 464-468.
- [13] Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3+4=4+3. J Clin Oncol, 2009, 27: 3459-3464.
- [14] Yang JC, Tang J, Li J, et al. Contrast-enhanced gray-scale transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. Acad Radiol, 2008, 15: 1291-1297.
- [15] Sano F, Terao H, Kawahara T, et al. Contrast-enhanced ultrasonography of the prostate: various imaging findings that indicate prostate cancer. BJU Int, 2011, 107: 1404-1410.

(收稿日期: 2013-08-14)
(本文编辑: 张岚)

徐光, 吴蓉, 徐辉雄, 等. 超声造影定量分析常规超声检查阴性的前列腺癌外腺区灌注特征[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(19): 8675-8679.

