论著

文章编号:1000-5404(2012)15-1548-04

磁共振波谱成像联合直肠指检及血清PSA在前列腺癌诊断中的价值

易 强[1],王庆伟[1],车英玉[2],张玉瑞[1],袁 璞[1],杨小明[1],李 琦[1],杨 阳[1],师 磊[1],宋东奎[1] (450052 郑州,郑州大学第一附属医院:泌尿外科[1],磁共振室[2])

[摘要] **目的** 初步探讨磁共振波谱成像(MRS)联合直肠指检(DRE)与血清前列腺特异抗原(PSA)在前列腺癌诊断中的应用。**方法** 选取血清PSA异常84例男性患者行前列腺MRS和DRE并与病理结果对照。再分析MRS联合DRE及不同水平PSA(低危组4 ng/ml < PSA < 10 ng/ml,中危组10 ng/ml≤PSA≤20 ng/ml和高危组PSA > 20 ng/ml)诊断前列腺癌的灵敏度(Se)、特异度(Sp)和准确度(AR)。**结果** 病理证实前列腺癌41例、非前列腺癌43例(良性增生41例,炎症1例,结核1例)。单纯MRS诊断前列腺癌的Se、Sp和AR分别为85.4%、83.7%和84.5%,与病理诊断有统计学一致性($K=0.69$, $P<0.05$);MRS联合PSA低危组、中危组和高危组诊断的Se、Sp和AR分别为75.0%、90.0%和84.4%,66.7%、73.3%和71.4%,95.7%、87.5%和93.5%;MRS联合DRE诊断Se、Sp和AR分别为88.9%、87.5%和88.6%;MRS同时联合PSA高危组及DRE诊断Se、Sp和AR分别增加至95.7%、100%和95.8%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** MRS诊断前列腺癌具有无创和简便优点,其联合直肠指检及PSA有助于提高诊断的准确性。

[关键词] 磁共振波谱成像;前列腺肿瘤;前列腺特异性抗原;直肠指检

[中图法分类号] R730.4; R737.25 [文献标志码] A

Magnetic resonance spectroscopy combined with serum PSA and digital rectal examination in diagnosis of prostate cancer

Yi Qiang[1], Wang Qingwei[1], Che Yingyu[2], Zhang Yurui[1], Yuan Pu[1], Yang Xiaoming[1], Li Qi[1], Yang Yang[1], Shi Lei[1], Song Dongkui[1] ([1]Department of Urology, [2]Department of MRI, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province, 450052, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the significance of combining magnetic resonance spectroscopy (MRS) with serum level of prostate-specific antigen (PSA) and digital rectal examination (DRE) in the diagnosis of prostate cancer (PCa). **Methods** A total of 84 male patients with abnormal serum PSA level were enrolled and underwent further prostate MRS examination and DRE. The results were contrasted with pathology obtained by prostate biopsy or transurethral resection of the prostate (TURP). The sensitivity, specificity and accuracy of MRS combined with DRE and different serum levels of PSA (low-risk group: 4 ng/ml < PSA < 10ng/ml, moderate-risk group: 10 ng/ml≤PSA≤20 ng/ml, high-risk group: PSA > 20 ng/ml) in the diagnosis of PCa were evaluated. **Results** According to the pathological outcome, 41 cases were identified as PCa, 43 cases were non-prostate cancer (benign prostatic hyperplasia 41 cases, prostatitis 1 case, and tubercular 1 case). MRS had a sensitivity, specificity and accuracy of 85.4%, 83.7% and 84.5% respectively. There was a perfect concordance between MRS and the pathological outcome($K=0.69$, $P<0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of MRS combined serum different levels of PSA were 75.0%, 90.0% and 84.4% in low-risk group, 66.7%, 73.3% and 71.4% in moderate-risk group, and 95.7%, 87.5% and 93.5% in high-risk group. The sensitivity, specificity and accuracy of MRS combined with DRE positive group were 88.9%, 87.5% and 88.6% respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of MRS combined with PSA in high-risk group with DRE positive group at same time were 95.7%, 100% and 95.8% respectively. All the difference of them is significant($P<0.05$). **Conclusion** MRS is non-invasive and convenient in

[基金项目] 国家自然科学基金(30901485);河南省科技攻关项目(72102310106)

[通信作者] 宋东奎,E-mail:dksong@zzu.edu.cn

the diagnosis of PCa, and the efficiency can be improved obviously combing with PSA and DRE.

[**Key words**] magnetic resonance spectroscopy; prostate neoplasms; prostate-specific antigen; digital rectal examination

Supported by the National Natural Science Foundation of China(30901485) and the Tackling Program of Science and Technology Research of Henan Province (72102310106). Corresponding author: Song Dongkui, E-mail: dksong@zzu.edu.cn

前列腺癌在我国发病率逐渐升高,已成为危害老年男性健康的常见恶性肿瘤之一[1]。直肠指检(digital rectal examination, DRE)联合前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen,PSA)检查是目前公认的早期发现前列腺癌最佳的初筛方法[2]。前列腺穿刺活检组织病理仍是诊断前列腺癌金标准,但其存在创伤痛苦和出血、排尿困难、感染甚至脓毒血症等并发症[3]。前列腺磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是一种新兴的能反映前列腺局部代谢情况的无创性检查方法,在前列腺癌的定性、定位、分期及预后评价方面发挥着重要作用;以(胆碱 Cho + 肌酸 Cr)/枸橼酸 Cit 值高于1.09为标准诊断我国男性前列腺癌有较高的准确性,但容易受炎症等外界因素影响[4]。因此,如何提高 MRS 诊断前列腺癌灵敏度和特异度是临床迫切需要解决的问题。本研究通过对 PSA 异常患者进行前列腺 MRS 和 DRE 检查,并与经直肠无痛前列腺穿刺或经尿道前列腺电切术病理结果对照,初步探讨 MRS 联合 DRE 及 PSA 诊断前列腺癌的效能,为临床诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取2009年6月至2011年10月因前列腺增生或超声发现前列腺占位入住我院泌尿外科,查血清总 PSA 异常的男性患者84例,年龄52~96(71±10)岁。PSA 检测标本为血清,采集前2 d患者均无直肠指检、前列腺 B 超、膀胱镜检查、留置尿管,1周内无前列腺按摩、尿路感染、明显急慢性前列腺炎症等外界刺激因素。全部患者于 PSA 检查后1周内行 MRS 检查,且手术或穿刺取得病理时间距 MRS 检查均不超过3周。手术或者活检均在取得患者或其家属同意并签署相应知情同意书后进行。在 MRS 检查后为患者做直肠指检,以直肠指检发现前列腺一侧叶或双侧叶有硬结和(或)组织质地变硬为指检阳性(DRE+),余为 DRE 阴性(DRE-)。根据 PSA 水平将患者分为低危组(4 ng/ml < PSA < 10 ng/ml),中危组(10 ng/ml ≤ PSA ≤ 20 ng/ml)和高危组(PSA > 20 ng/ml)。

1.2 影像学检查方法

MRS 扫描采用德国 SIEMENS Trio Tim 3.0T 磁共振机。由我院磁共振室副主任医师以上医师依据 MRS 表现独立确定诊断报告。MRS 扫描使用 Body 接收线圈。3D MRS 扫描先行 T_2WI 横断位、矢状位及冠状位3方位正交定位扫描,扫描范围包括全部前列腺组织及盆腔。所得图像将作为 MRS 检查的定位像及后处理中与 MRS 谱线图的叠加图。完成上述扫描后,行3D MRS 检查,TR 750 ms,TE 145 ms,Fov 84 mm × 84 mm × 70 mm,激励次数6,分辨率7.0 mm × 7.0 mm × 7.0 mm,依实际情况确定扫描范围,扫描时间约9 min 54 s。使用 Syngo 系统 spectroscopy 后处理软件进行分析,观察感兴趣区的代谢物枸橼酸(Cit)、胆碱(Cho)、肌酸(Cre)波谱图并测定(Cho + Cre)/Cit 值。磁共振医师将感兴趣区代谢物浓度与对侧非病变区对比有无明显升高,再结合感兴趣区(Cho + Cre)/Cit 值对照1.09作出结果判断。

1.3 采集病理标本方法

病理获得方法为 B 超引导下经直肠12针穿刺活检及经尿道前列腺电切术后病理。穿刺活检患者均先行心电图检查、麻醉评估和肠道准备(包括穿刺前3 d开始流质饮食、口服甲硝唑片和左氧氟沙星胶囊及穿刺前2 h行清洁灌肠、并禁食8 h和禁水4 h),然后行静脉麻醉下经直肠超声引导无痛前列腺穿刺术。按照 Raja 等[5]推荐的方法进行经直肠超声引导下无痛12针系统前列腺穿刺术,包括腺体两侧旁正中线底、中和尖部各1针,两侧外周带外侧底、中和尖部各1针。术前合并明显下尿路梗阻症状患者按经尿道前列腺电切术(TURP)切除范围行 TURP 术,取材为电切术后全部腺体标本,术中发现有前列腺组织鱼肉样或与正常前列腺组织明显不同处重点取样。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件,MRS 诊断试验的一致性采用 Kappa 一致性分析,组间比较应用 R × C 表的 χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法。

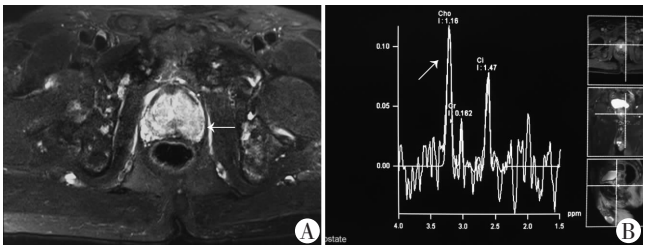
2 结果

84例患者中 MRS 诊断阳性42例,阴性42例。DRE 阳性组44例,DRE 阴性组40例;PSA 高危且 DRE 阳性组为24例。通过经直肠 B 超引导下穿刺活检、经尿道前列腺电切术后病理证实,84例患者中前列腺癌41例,非前列腺癌43例(良性增生41例,普通炎症1例,结核1例)。MRS 诊断的 Se、Sp 及 AR 分别为85.4%、83.7%及84.5%;MRS(DRE+)诊断的 Se、Sp 及 AR 分别为88.9%、87.5%及88.6%;MRS(PSA 低危组)诊断的 Se、Sp 及 AR 分别为75.0%、90.0%、84.4%;MRS(PSA 中危组)诊断的 Se、Sp 及 AR 分别为66.7%、73.3%、71.4%;MRS(PSA 高危组)诊断的 Se、Sp 及 AR 分别为95.7%、87.5%、92.5%;MRS(高危组且 DRE+)诊断的 Se、Sp 及 AR 分别为95.7%、100%、95.8%。不同 PSA 水平组间 MRS 的诊断效能有明显统计学差异,不同 DRE 组间差别亦有统计学差异,MRS 与病理结果有统计学一致性(Kappa = 0.69, P < 0.05);单纯 MRS 组

表1 各组病例数及组内、组间比较

类别	MRS		MRS + PSA						MRS + DRE				MRS + DRE 并 PSA 高危			
	+	−	低危组		中危组		高危组		DRE +		DRE −		DRE +		DRE −	
			+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−
前列腺癌	35	6	9	3	4	2	22	1	32	4	3	2	22	1	0	0
非前列腺癌	7	36	2	18	4	11	1	7	1	7	6	29	0	1	1	6
总计	42	42	32		21		31		44		40		24		7	
χ^2			14.01						37.14							
P			0.001						0.00				0.00			

与 MRS + PSA 高危组($\chi^2 = 5.93$, $P = 0.015$)、与 MRS + DRE 阳性组($\chi^2 = 11.34$, $P = 0.001$)、与 MRS + DRE 阳性并高危组($\chi^2 = 15.64$, $P = 0.000$),差异均有统计学意义。MRS + PSA 高危组、MRS + DRE 阳性组及 MRS + DRE 阳性并 PSA 高危组应用 R × C 表的 χ^2 检验组间两两比较均为 $P > 0.05$,差异无统计学意义。各组的结果如表1所示。MRS 诊断的 Se、Sp 及 AR 均较高并与病理结果对照有较好的一致性(Kappa = 0.69, $P < 0.05$),但仍不尽如人意,不能满足临床诊疗的需要。结合 PSA,3 组内差异有统计学意义($\chi^2 = 14.01$, $P < 0.05$),PSA 高危组 MRS 诊断准确性最高,且较单纯应用 MRS 诊断准确性更高($\chi^2 = 5.93$, $P < 0.05$)。DRE 阳性组诊断准确性明显大于 DRE 阴性组($\chi^2 = 37.14$, $P < 0.05$),MRS 联合 DRE 阳性组能显著提高 MRS 诊断准确性($\chi^2 = 11.34$, $P < 0.05$)。PSA 高危并 DRE 阳性患者组,MRS 的诊断价值最高,特异度及敏感度均达到 90% 以上,且与单纯 MRS 诊断效能差别有统计学意义($\chi^2 = 15.64$, $P < 0.05$),具有很高的诊断准确性。但是 PSA 高危组、DRE 阳性组及 PSA 高危且 DRE 阳性组 3 组间无明显差别($P > 0.05$)。图1所示为一81岁患者,PSA 37.6 ng/ml,肛诊前列腺左侧叶可触及质硬结节,直肠前壁光滑;MRS 扫描见左侧叶感兴趣区 Cho 峰较对侧异常增高,经直肠穿刺活检病理为前列腺腺癌。



A:T_2WI 左侧外周带病变(箭头),骨盆多发异常信号;B:MRS 左侧叶病变区 Cho 峰较对侧异常增高(箭头),cc/c 值为 0.90

图1 PSA 高危并 DRE 阳性患者 MRI 及 MRS 表现

3 讨论

我国高龄男性前列腺恶性肿瘤发病率近年来呈上升趋势[6]。目前临床确诊前列腺癌仍靠经直肠超声引导下前列腺穿刺活检的病理结果,为此术前需做大量的准备工作,如心电图检查、麻醉评估和肠道准备(包括饮食控制、口服抗生素及穿刺前灌肠等),然后进行静脉麻醉下经直肠穿刺活检术。经直肠穿刺活检术是一种有创检查,可出现血尿、便血、感染甚至排尿困难等并发症[3],不仅增加了患者的诊疗风险,还增加了许多额外的费用,致使很多患者对前列腺穿刺活检难以接受。因此如何提高前列腺癌的诊断准确性,减少患者痛苦日趋重要。核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及 MRS 是目前较好的无创诊断前列腺癌的方法,提高其临床诊断准确性意义重大。国外文献[7]报道常规 MRI 诊断前列腺癌的准确性低,特异度在 50% 左右,敏感度为 37% ~96%。

MRS 是近几年发展起来的新技术,它将磁共振现象与组织特定代谢产物结合起来定量分析诊断组织有无病变。枸橼酸盐(Cit)、胆碱(Cho)和肌酸(Cre)是前列腺 MRS 检查中最易观察到的代谢物,也是最有价值的观察指标。正常和良性增生的前列腺组织有合成、储存和分泌 Cit 的能力,因此 Cit 的含量很高;而前列腺癌组织的分泌和浓缩 Cit 的能力减少或丧失,因此 Cit 的含量较低[8]。Cho 主要与细胞膜的合成与降解有关,其含量在组织细胞生长活跃、增殖较快的癌组织里较高,因此癌组织区的 Cho 含量较正常组织明显升高[9]。常用[(Cho + Cre)/Cit, cc/c]值作为前列腺癌诊断指标,并且需结合同一个体前列腺癌区与非癌区代谢物浓度有无明显差别来判断。MRS 从代谢角度显示病灶,与信号的对比无关,提高了前列腺癌诊断的特异性,弥补了常规 MRI 的不足[10]。对于患者来说,MRS 只需检查前保持肠道清洁即可,避免了一系列针对患者的有创操作,不会造成各种并发症,并且检查时间短,不至于使患者产生紧张情绪。

前列腺癌的危险性及侵袭性与血 PSA 水平直接相关[11],随着 PSA 值的升高,前列腺癌的危险性也增加,并且 PSA 水平与病理穿刺结果密切相关[12]。有研究[13]表明 MRS 的代谢结果与 PSA 显著相关,对 PSA

值高的患者行MRS检查具有很大的临床意义。

本研究中MRS对前列腺癌诊断的Se和Sp在低危组、中危组和高危组有明显差异($P<0.05$),其中PSA高危组MRS诊断准确性最高,且较单纯应用MRS诊断准确性要高($P<0.05$)。王洛夫等[14]研究发现,前列腺癌患者DRE阳性率为87.5%,DRE阳性时应高度怀疑前列腺癌可能,需进一步明确诊断。本组前列腺癌患者的DRE阳性率为87.8%(36/41),与文献[14]报道基本一致。DRE阳性患者中MRS对前列腺癌的诊断能达到很好的准确性(Se为88.9%,Sp为87.5%),且明显高于DRE阴性组($P<0.05$)。因此对于DRE阳性的患者MRS检查具有极大的应用价值。研究发现单纯应用MRS诊断的灵敏度与特异度分别为85.4%和83.7%,与文献[4]报道的Se(85.39%)和Sp(81.95%)相近,且与病理结果有良好的吻合性(Kappa=0.69,$P<0.05$)。分别联合PSA和DRE后,以及同时联合PSA高危及DRE阳性组MRS的诊断准确性均较单纯应用MRS明显提高($P<0.05$)。这对临床诊疗方案的制订有重要的参考价值。尤其是对那些DRE阳性临床特征明显或者对经直肠穿刺活检存在恐惧或抗拒心理的患者有很大的帮助,指导其治疗和预后随访。另外,常规12针系统穿刺法前列腺穿刺活检的取材范围有限,对前列腺癌的诊断及病理分级可能有一定的误差[15],而MRS不受范围的限制,可扫描全部腺体,反映整个腺体内各个区域的代谢情况。因此结合DRE及PSA等临床指标利用MRS无创的诊断前列腺癌具有很高的准确性和临床应用价值。另外,MRS联合PSA高危组、DRE阳性组及同时联合2种指标,3组之间的诊断准确性无明显差异($P>0.05$),但灵敏度及特异度明显提高。这表明无论采取哪一种联合方法均能提高诊断的准确性,但具体差异需大样本研究。本研究的主要不足是MRS病例数少,统计差异可能受抽样误差影响。在DRE为阳性且PSA位于高危组时Sp为无100%,过于理想化。值得注意的是MRS并不能作为诊断前列腺癌的金标准,其应用价值在于帮助那些不愿或者无法通过有创检查确诊的患者,并且为那些临床特征明显的前列腺癌患者减少有创检查的痛苦。

总之,联合应用DRE及PSA在敏感性、特异性及准确性上均高于单纯应用MRS检查。因此临床上结合PSA高危及DRE阳性等指标,能显著提高MRS诊断前列腺癌的准确性,是一种值得推广的无创诊断方法。

参考文献:

[1] 孙颖浩. 我国前列腺癌的研究现状[J]. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25(2): 77-80.

[2] Catalona W J, Richie J P, Ahmann F R, *et al*. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6, 630 men[J]. J Urol, 1994, 151(5): 1283-1290.

[3] Challacombe B, Dasgupta P, Patel U, *et al*. Recognizing and managing the complications of prostate biopsy[J]. BJU Int, 2011, 108(8): 1233-1234.

[4] 李飞宇, 王霄英, 肖江喜, 等. 中国男性前列腺癌MRS体素诊断标准[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(5): 833-836.

[5] Raja J, Ramachandran N, Munneke G, *et al*. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer[J]. Clin Radiol, 2006, 61(2): 142-53.

[6] 李鸣. 前列腺癌发病率和影响因素[J]. 中国肿瘤, 2003, 12(12): 688-691.

[7] Kirkham A P, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? [J]. Eur Urol, 2006, 50(6): 1163-1174.

[8] Kurhanewicz J, Vigneron D B, Males R G, *et al*. The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future[J]. Radiol Clin North Am, 2000, 38(1): 115- 138, viii-ix.

[9] Ackerstaff E, Pflug B R, Nelson J B, *et al*. Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells[J]. Cancer Res, 2001, 61(9): 3599-3603.

[10] Bartolozzi C, Crocetti L, Menchi I, *et al*. Endorectal magnetic resonance imaging in local staging of prostate carcinoma[J]. Abdom Imaging, 2001, 26(2): 111-122.

[11] Loeb S, Catalona W J. Prostate-specific antigen in clinical practice [J]. Cancer Lett, 2007, 249(1): 30-39.

[12] 王振华, 魏金星, 张雪培, 等. 老年男性前列腺特异抗原水平与直肠超声引导无痛前列腺穿刺结果的相关性分析[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(9): 15-18.

[13] 赵阳, 韩悦, 白玫, 等. 前列腺癌血清PSA与磁共振波谱变化的相关性研究[J]. 放射学实践, 2009, 24(12): 1324-1326.

[14] 王洛夫, 江军, 靳风烁, 等. 前列腺癌144例临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(11): 1026-1027.

[15] 李贵忠, 曾荔, 张军, 等. 穿刺标本Gleason评分预测前列腺癌分级的准确性评价[J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(12): 821-823.

(**收稿**:2012-01-17;**修回**:2012-03-06)

(编辑 龙 亮)