

• 专题论著 •

超声引导下经会阴前列腺癌激光消融(附病例报告)

陈旂旒, 陈磊, 胡兵

上海交通大学附属第六人民医院超声医学科, 上海超声医学研究所, 上海 200233

【摘要】 目的: 初步探讨超声引导下经会阴前列腺癌激光局部消融的治疗技术及其临床疗效。方法: 回顾性分析上海交通大学附属第六人民医院1例前列腺癌患者经会阴局部激光消融的疗效, 并对前列腺癌经会阴激光消融治疗进展进行文献复习。结果: 患者术后无明显并发症, 2年随访期间前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)逐步降至并维持在较低水平, 影像学检查未见明显复发征象。结论: 激光消融治疗前列腺癌前景乐观, 但仍需大样本多中心前瞻性研究对其安全性及疗效进行评价。

【关键词】 激光消融; 前列腺癌; 局部治疗; 超声引导

中图分类号: R445.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2016)02-0137-06

Ultrasound-guided transperineal laser ablation therapy of prostate cancer: a case report and literature review
CHEN Yini, CHEN Lei, HU Bing (Department of Ultrasound in Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Institute of Ultrasound in Medicine, Shanghai 200223, China)

Correspondence to: HU Bing E-mail: binghu_stephen@163.com

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical effect of ultrasound-guided laser ablation therapy of prostate cancer. **Methods:** The data of long-term follow-up of one case of prostate cancer who underwent ultrasound-guided transperineal laser ablation were retrospectively analyzed and the related literatures were reviewed. **Results:** No serious side effects occurred during and after the surgery. During the two-year follow-up, prostate-specific antigen (PSA) level gradually reduced to and maintained at a relatively low level, and the imaging results showed no sign of recurrence. **Conclusion:** Ultrasound-guided laser ablation therapy of prostate cancer is a promising treatment strategy, but large sample, multi-center and prospective studies are still needed to evaluate its safety and efficacy.

【Key words】 Laser ablation; Prostate cancer; Focal therapy; Ultrasound-guided

前列腺癌是老年男性常见恶性肿瘤之一, 在美国其发病率居男性恶性肿瘤第1位^[1]。中国虽处于低发病率国家, 但近年来发病率不断升高。随着前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)筛查的普及及前列腺穿刺技术的不断改进, 前列腺癌患者的早期检出率不断提高, 5年生存率接近100%^[1]。与此同时, 一些可能永远不会出现临床症状的前列腺癌被过度诊断, 部分患者进而被过度治疗。有研究报道, PSA筛查出12~37例癌症患者才能防止1例前列腺癌特异性死亡事件^[2-3]。因此, 美国泌尿协会在2013年更新了PSA筛查指南, 旨在提高中高级前列腺癌的检出率, 在充分发挥其效用的同时, 尽可能减少潜在的不利影响^[2]。但仍有

许多前列腺癌患者被过度治疗。欧洲前列腺癌筛查试验随机研究显示, 约50%手术治疗患者符合临床无症状型疾病(肿瘤体积 $<0.5\text{ cm}^3$, 局限于前列腺包膜内, Gleason评分 ≤ 6 分)^[4]。由于前列腺根治术及放疗具有较高的根治率, 大多数前列腺癌患者选择其作为治疗方案, 而忽略其术后发生率较高的排尿障碍、性功能障碍及肠道相关并发症, 造成部分患者过度治疗。因此, 对于分化良好的前列腺癌患者的治疗目标应从单纯的肿瘤完全切除转向高质量的带瘤生存。

目前, 许多医疗中心在治疗前列腺癌时进行危险度分层, 对不同危险度的患者分别采用主动监测、局部治疗、根治性治疗等不同方

法^[5]。对于符合监测标准的患者进行主动监测，当其出现前列腺癌进展时做进一步治疗。局部治疗是专门针对已知前列腺癌区域的治疗方法，可减少与前列腺癌根治术相关不良反应的发生。由于不同患者的一般情况、基础疾病、肿瘤分期及Gleason评分不同，故局部治疗的目标也不一致，但最大化清除器官中的癌组织及提高术后生活质量是前列腺癌局部治疗的最终目的。前列腺癌局部治疗由于微创安全、耐受性好、并发症少及可重复多次治疗的优点，受到越来越多临床医师和患者的关注。

前列腺癌局部治疗主要包括以下几种方法：冷冻、高强度聚焦超声、放射性粒子、电穿孔、光动力、射频消融和激光诱导间质热疗法(laser-induced interstitial thermal therapy, LITT)。前列腺组织乏血供，有相对高的光吸收率，特别适合激光消融。本研究报道上海交通大学附属第六人民医院1例经会阴前列腺癌局部激光消融患者的疗效观察，并进行前列腺癌经会阴激光消融治疗进展的文献复习。

1 资料和方法

1.1 患者资料

患者，男性，67岁，2009年诊断患有急性非淋巴细胞白血病，化疗后缓解，2013年复发后多次化疗病情缓解，后持续干扰素治疗。2014年3月患者体检发现血清PSA为10.69 μg/L。经直肠前列腺超声检查示前列腺体积增大，右侧周缘区体尖部靠后片状低回声区，大小为12 mm (左右径)×8 mm (前后径)×12 mm (上下径)，超声造影显示快进快退(图1)。MRI增强提示前列腺右侧周围区结节。考虑前列腺癌(图2)，遂行超声引导下穿刺活检，病理结果为右侧周缘区外侧前列腺癌，Gleason评分5+4=9分。骨扫描及胸部增强CT示无骨肺转移。患者由于自身原因拒绝前列腺癌根治术而要求进行局部治疗。故在患者签署知情同意后，予以行超声引导下前列腺癌激光消融治疗。

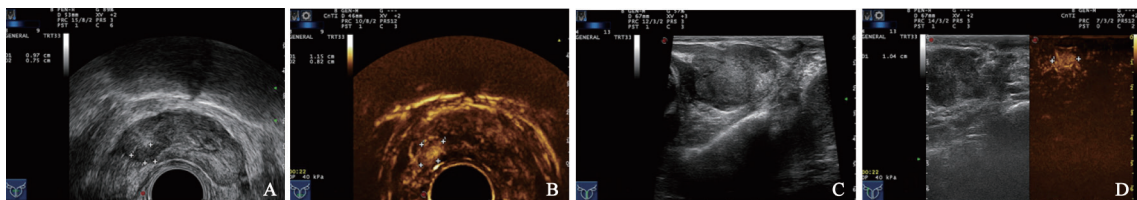


图1 经直肠前列腺超声声像图

A: 横切灰阶声像图，示前列腺右侧周缘区低回声区；B: 横切超声造影，示前列腺右侧周缘区低回声区相应部位组织呈早期高灌注；C: 纵切灰阶声像图，示前列腺右侧周缘区低回声区；D: 纵切超声造影，示前列腺右侧周缘区低回声区相应部位组织呈早期高灌注

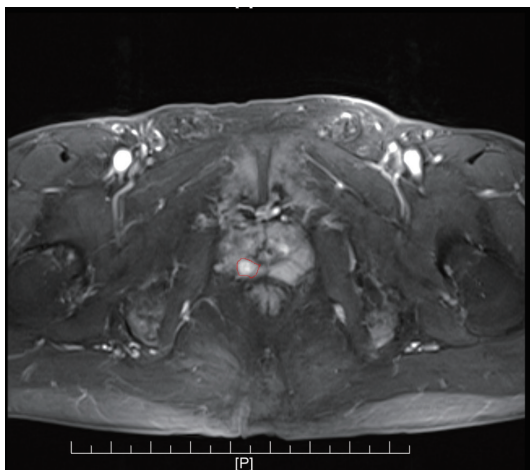


图2 前列腺癌激光消融治疗前MRI增强T1WI前列腺右侧周缘区局部呈高信号(红色线条勾勒处)

1.2 仪器和设备

采用意大利ESAOTE EchoLaserX4一体化超声诊断及激光消融系统。其中超声仪为MyLabTM Twice, TRT33双平面直肠探头(中心频率7.5/5.0 MHz), 用于常规超声检查、术中引导及手术前后造影评估疗效。激光消融仪为EchoLaser X4型, 发射钕钇激光(Nd:YAG laser), 波长1 064 nm, 可支持1~4根光纤同时消融, 光纤直径为300 μm。治疗过程中使用辅助进针支架、步进器及粒子植入模板。

1.3 方法和步骤

在本医疗中心, 对欲行激光消融治疗前列腺癌的患者均行超声引导下前列腺穿刺, 病理

提示前列腺癌的患者术前均行前列腺MRI增强及超声造影检查,明确病灶位置,制订消融方案。患者静脉麻醉后在超声实时监控下行激光消融术,麻醉医师全程监测生命体征。术中患者采用膀胱截石位,垫高臀部,托起阴囊。使用双平面直肠超声探头置入肛管用以引导经会阴穿刺及布针。常规消毒、铺巾后,从尿道插入三腔导尿管留置,备低温平衡液,用于消融时持续灌洗尿道和膀胱,以保护这些器官。运用粒子植入模板及固定步进器辅助布针。单根光纤的消融范围在1 cm左右,通过4根光纤同时发射产生的协同作用可明显扩大消融范围。按预先设定的方案,一次将所有空间位点的布针完成,并通过横切、纵切两个平面确认所有针的布放位置合理到位。将光纤依次插入套针内,尖端露出1 cm,设定激光治疗仪器输出功率,即可开始激光治疗。术中持续尿道灌洗,保护尿道和膀胱。需根据消融部位调整灌洗速度,越靠近尿道,越要加快灌洗速度并适当延长快速灌注时间;同时术中实时超声监测,防止消融范围过于接近尿道、直肠、膀胱颈。术后10 min予以超声造影,见消融区无造影剂灌注即可停止治疗(图3)。

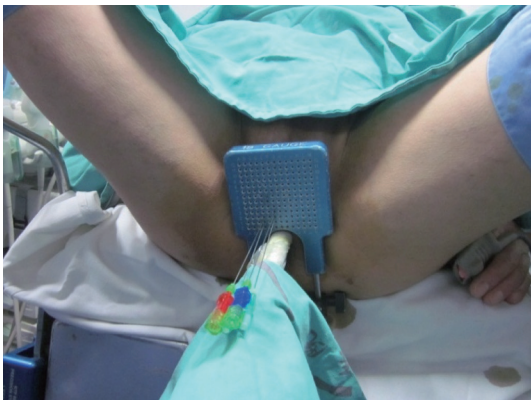


图3 前列腺癌激光消融治疗场景图

依据尿道穿过前列腺所构成的特殊形态及病灶分布特点,本中心提出几种前列腺组织消融策略以供选择^[6-9]:点穴消融(即仅对二维超声和彩超发现的1.5 cm以内病灶进行消融)、区域消融(对前列腺一侧的1/2区域进行消融)、单侧消融(对前列腺一侧进行消融)及双侧消融(一次

性对前列腺的两侧均进行消融)。前3种消融模式可重复施行,后2种消融模式均要求同时消融包括尿道后方的周缘区前列腺组织。

由于本病例前列腺癌范围较大,且Gleason评分高,故对其采用区域消融的方案,不仅局限于超声显示为低回声区域。患者取截石位,予以静脉+局部麻醉,超声引导下前列腺粒子植入模板辅助下经会阴双针激光消融治疗(图4),光纤发射Nd:YAG激光,设定消融功率5 W,共7 200 J。术后即刻行超声造影,消融区未见造影剂灌注。术后第2天拔除导尿管。

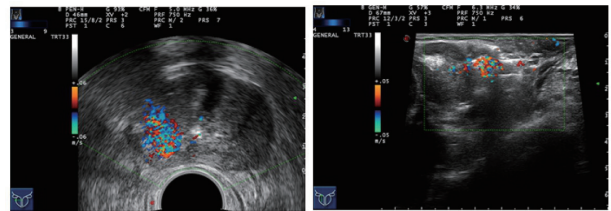


图4 前列腺癌激光消融实时监测

2 结 果

2.1 术后患者PSA水平动态观察

术后1个月患者PSA水平较术前升高,主要是由于激光消融术在消融肿瘤细胞的同时也损伤部分正常腺体组织,破坏部分正常前列腺导管系统周围存在的血-上皮屏障,导致更多PSA入血,血中PSA水平升高。术后3个月,PSA水平降至4 ng/mL以下,之后一直维持在较低水平(图5)。

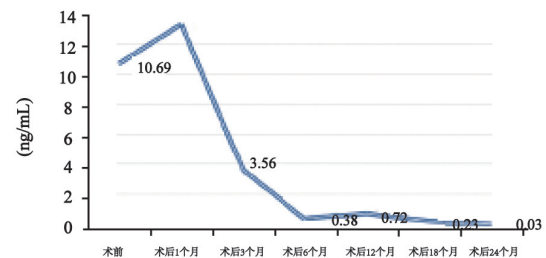


图5 患者PSA水平变化

2.2 术后影像学改变

术后1个月复查超声,示前列腺右侧射频区域显示欠清,未见明显造影剂增强,范围约22

mm × 22 mm × 35 mm (图6)。增强MRI示前列腺癌热射频治疗后, 右侧外腺未见明显异常强化(图7)。在术后2年的超声随访中, 前列腺右侧射

频消融区回声增高, 体积随时间延长而缩小, 超声造影均无增强。术后2年复查胸部CT及骨扫描均无转移征象。

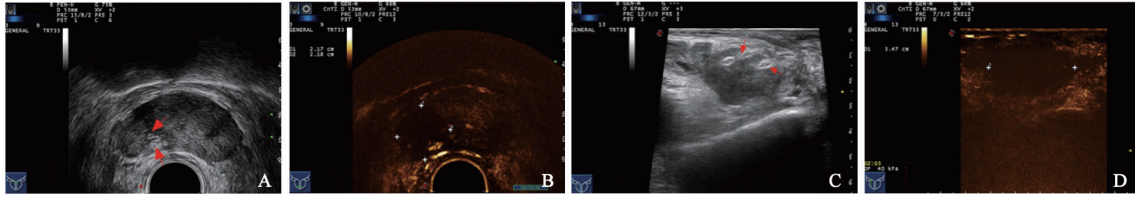


图6 前列腺癌激光消融术后1个月超声声像图

A: 横切灰阶声像图, 示前列腺右侧周缘区局部回声不均匀(箭头所示为消融针道); B: 横切超声造影, 示前列腺右侧周缘区局部无造影剂灌注; C: 纵切灰阶声像图, 示前列腺右侧周缘区局部回声不均匀(箭头所示为消融针道); D: 纵切超声造影, 示前列腺右侧周缘区局部无造影剂灌注

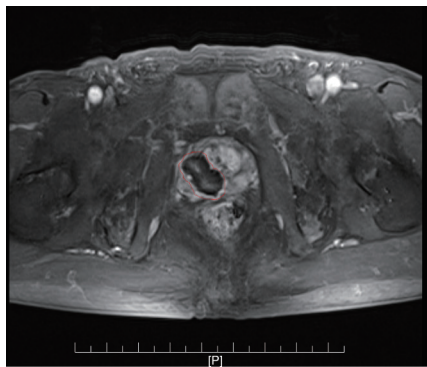


图7 前列腺癌激光消融治疗后1个月MRI增强T1WI
前列腺右侧周缘区局部呈低信号(红色线条勾勒处)

2.3 并发症

患者术后无发热, 无排尿困难, 勃起功能无明显变化。

3 讨论

3.1 前列腺癌激光消融原理

前列腺癌激光消融是利用激光产生高温杀死肿瘤细胞。激光消融的基本设备包括激光发生器和光纤。治疗时, 将光纤插入肿瘤内, 通过发射激光, 产生球形或椭圆形光能分布区激活光子, 释放能量。组织吸收能量后温度升高, 当组织达到一定温度时, 产生蛋白变性、DNA和RNA分子化学键断裂、磷脂双分子层完整性破坏等一系列化学变化, 导致细胞不可逆死亡。同时, 高温能激活机体特异性T细胞, 引

起继发性肿瘤免疫, 有利于进一步破坏肿瘤细胞。根据上升温度不同, 肿瘤组织分别出现高温反应、凝固性坏死、碳化等多种改变。一般认为, 60 °C左右即可发生不可逆蛋白变性、肿瘤细胞不可逆死亡, 故消融温度应控制在60 °C以上。但过高温会导致碳化, 不利于进一步消融, 故目前认为60~100 °C为消融适宜温度。

3.2 前列腺癌激光消融患者的选择

目前国际上没有统一的患者选择标准。一般来说, 主要包括以下3类患者, 具有低或中等风险的前列腺癌患者(PSA <15 ng/mL, Gleason评分6~7和临床分期T1c ~T2a); 存在手术禁忌证或无法耐受手术但有强烈意愿行局部治疗的患者; 内分泌或放疗失败不愿意手术切除的患者。激光消融也有相应的禁忌证: 凝血机制障碍, 有严重出血倾向的患者; 急性感染期患者; 一般状况差, 不能耐受手术及麻醉的患者; 患者及家属不愿签署知情同意书的患者。

3.3 前列腺癌激光消融疗效及有关研究

对本病例进行2年随访, 目前PSA水平维持在1 ng/mL以下, 影像学上无明显复发征象, 无明显术后并发症, 表明激光消融治疗前列腺癌安全, 中短期疗效较满意, 但远期疗效仍需观察。到目前为止, 所有关于前列腺癌激光消融的文献报道均为短期随访、非随机小样本研究^[10-16]。1993年, Amin等^[10]首次报道1例激光

消融治疗前列腺癌放疗后局部复发的患者。他们利用805 nm双极管激光,在经直肠超声(transrectal ultrasound, TRUS)引导下经会阴向肿块内插入光纤,术中CT监控消融范围,并通过向导尿管内注入0.9%氯化钠溶液灌洗保护尿道、膀胱、直肠等邻近重要组织器官。患者耐受性好,术后无并发症,1 d后出院。术后10 d CT增强可见消融灶无增强,3个月后前列腺穿刺结果示治疗区凝固坏死。由此证明LITT治疗前列腺癌安全可行,短期效果较满意。2009年,Atri及其团队^[11]首次在超声造影引导实时温度监控下对前列腺癌行激光治疗,并将术中超声造影测量的消融体积与术后7 d MRI增强比较,结果证明两者测量大小一致,表明超声造影可用于对治疗效果的评价。多伦多大学的Lindner等^[12]2009年首次进行了LITT I期临床试验,他们选择12例从未进行过治疗的前列腺癌患者,术前经病史、体格检查、血常规、国际前列腺症状评分法(International Prostatic Symptom Score, I-PSS)、国际勃起功能问卷-5 (International Index of Erectile Function 5, IIEF-5)、前列腺公用事业规模问卷(Patient-Oriented Prostate Utility Scale, PORPUS)、六分法穿刺诊断为低危前列腺癌(临床分期T1c~T2a, PSA<10 ng/mL, Gleason评分<6分,穿刺阳性针数<30%,1针内肿瘤体积<50%),以多参数MRI(multi-parametric MRI, mpMRI)定位病灶,经粒子植入模板和三维超声/MRI融合引导光纤,在肿瘤边缘及直肠、尿道附近插入测温电极使其温度<50 ℃,使用Indigo Optimalaser 系统(激光波长830 nm),超声造影监控示治疗区灌注缺损,术中无并发症,术后2 min超声造影确认肿瘤消融完全。患者平均消融体积是肿瘤体积的12.25倍,75%的患者术后当天回家,其余患者术后1 d出院。术后患者性功能、排尿功能均正常,最常见的并发症为会阴部不适及轻微血尿。术后7 d MRI示消融区无增强,术后6个月67%患者在消融部位穿刺未发现肿瘤,50%患者前列腺没有发现癌灶。随后,Lindner等^[13]对4例

LITT治疗7 d的前列腺癌患者切除前列腺,发现LITT未增加手术难度,并提出消融区域为周围包绕一圈充血带的坏死组织,其内无存活细胞,同时组织病理结果与MRI所测治疗区范围一致。2010年,Raz等^[14]首次报道了对2例低危患者行MRI引导下LITT治疗前列腺癌,术前经MRI T2WI与弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)定位病灶,在粒子植入板及三维MRI重建引导下使用 Visualase系统(激光波长为980 nm)插入一根光纤,术中MRI热映射图监控,除观察病灶及周围重要邻近器官温度,还能对能量输出严格控制,术后即刻MRI增强结果与热映射图一致,残留病灶予即刻再次治疗,消融完全后方结束治疗。患者3 h后出院,2周后复查MRI肿瘤无增强,术后1个月未出现并发症。芝加哥大学的Oto等^[15]报道了MRI引导下LITT治疗前列腺癌的临床I期试验,9例低危患者治疗前后I-PSS和男性性健康调查表(Sexual Health Inventory for Men, SHIM)评分基本无变化,1例患者出现自限性会阴不适,1例患者阴茎头局部感觉异常。8例患者术后即刻MRI增强示灌注缺损。术后6个月MRI引导前列腺穿刺,7例患者消融区无前列腺癌,2例患者有残留(Gleason评分3+3=6分)。

激光消融作为前列腺癌治疗的新方法,旨在完全消除有临床意义的病灶,同时减少并发症以提高患者生存质量。虽然上述各临床报道的结果显示激光消融治疗前列腺癌的前景乐观,但结果受样本量小且随访时间短的限制,也许对其中部分低危患者的主动检测效果更佳,因此仍需大样本的多中心前瞻性研究对其安全性及疗效进行评价。

参考文献

- [1] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013 [EB/OL].[2013]. <http://www.cancer.org>.
- [2] CARTER H B, ALBERTSEN P C, BARRY M J, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline [J]. J Urol, 2013, 190(2): 419-426.
- [3] SCHRODER F H, HUGOSSON J, ROOBOL M J, et

- al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up [J]. NEJM, 2012, 366(11): 981-990.
- [4] STEYERBERG E W, ROOBOL M J, KATTAN M W, et al. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram [J]. J Urol, 2007, 177(1):107-112.
- [5] SELVADURAI E D, SINGHERA M, THOMAS K, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer [J]. Eur Urol, 2013, 64(6): 981-987.
- [6] 胡兵, 周永昌. 关于前列腺经直肠实时灰阶超声谐波造影技术的现状及思考 [J]. 声学技术, 2004, 23(3): 7-8.
- [7] 胡兵, 周永昌. 经直肠前列腺超声显像 [M]. 见: 刘吉斌. 现代介入性超声诊断与治疗. 北京: 科学技术文献出版社, 2004: 377-381.
- [8] 胡兵. 前列腺癌射频微创治疗及超声造影 [M]. 见: 周永昌, 陈亚青. 男性生殖系疾病超声诊断与介入治疗. 北京: 科学技术文献出版社, 2013: 113-119.
- [9] 胡兵, 李佳. 泌尿超声进展: 肾、前列腺射频消融基础与临床研究 [J]. 中华医学超声杂志, 2011, 8(3): 463-467.
- [10] AMIN Z, LEES W R, BOWN S G. Technical note: interstitial laser photocoagulation for the treatment of prostatic cancer [J]. Br J Radiol, 1993, 66(791):1044-1047.
- [11] ATRI M, GERTNER M R, HAIDER M A, et al. Contrast-enhanced ultrasonography for real-time monitoring of interstitial laser thermal therapy in the focal treatment of prostate cancer [J]. Can Urol Assoc J, 2009, 3(2): 125-130.
- [12] LINDNER U, WEERSINK R A, HAIDER M A, et al. Image guided photothermal focal therapy for localized prostate cancer: phase I trial [J]. J Urol, 2009, 182(4): 1371-1377.
- [13] LINDNER U, LAWRENTSCHUK N, WEERSINK R A, et al. Focal laser ablation for prostate cancer followed by radical prostatectomy: validation of focal therapy and imaging accuracy [J]. Eur Urol, 2010, 57(6): 1111-1114.
- [14] RAZ O, HAIDER M A, DAVIDSON S T, et al. Real-time magnetic resonance imaging-guided focal laser therapy in patients with low-risk prostate cancer [J]. Eur Urol, 2010, 58(1): 173-177.
- [15] OTO A, SETHI I, KARZMAR G, et al. MR imaging-guided focal laser ablation for prostate cancer: phase I trial [J]. Radiology, 2013, 267(3): 932-940.

(收稿日期: 2016-06-03)