影响灰区 PSA 区间前列腺穿刺活检结果的多因素研究

茅夏娃[1]　霍振清[2]　高峰[1]　李绍江[1]　李忠义[1]　张哲伟[1]　肖家全[1]　杜传军[1]

［摘要］ **目的**：探讨灰区 PSA(4～10 μg/L)区间影响前列腺穿刺活检结果的因素。**方法**：回顾性分析 2013 年 6 月～2016 年 7 月 446 例灰区 PSA 患者，应用 12＋X 的方法进行超声引导下前列腺穿刺活检术。同时收集患者年龄、BMI、f/t 比值、前列腺体积、PSAD、尿常规结果、DRE、超声造影以及 MRI 资料，运用 SPSS 22.0 进行统计分析。**结果**：总体穿刺阳性率为 25.34%(113/446)；单因素回归分析显示：年龄($P=0.000$)、tPSA($P=0.012$)、f/t 比值($P=0.000$)、PSAD($P=0.000$)、超声造影($P=0.000$)以及 MRI($P=0.000$)与前列腺穿刺阳性率显著相关($P<0.05$)；Logistic 多因素回归分析显示：年龄($P=0.000$)、BMI($P=0.038$)、f/t 比值($P=0.010$)、PSAD($P=0.000$)、DRE($P=0.023$)、超声造影($P=0.000$)以及 MRI($P=0.046$)与前列腺穿刺阳性率显著相关($P<0.05$)；ROC 面积前三位为 PSAD，年龄和超声造影。**结论**：在灰区 PSA 前列腺穿刺活检中，年龄、PSAD、超声造影等是较好的预测因子。

［关键词］ 前列腺癌；前列腺穿刺；多因素研究；灰区 PSA

doi：10.13201/j.issn.1001-1420.2017.02.014

［中图分类号］ R737.25　［文献标识码］ A

Multivariate study of factors affecting the results of prostate biopsy in PSA grey zone

MAO Xiawa[1]　*HUO Zhenqing*[2]　*GAO Feng*[1]　*LI Shaojiang*[1]　*LI Zhongyi*[1]
ZHANG Zhewei[1]　*XIAO Jiaquan*[1]　*DU Chuanjun*[1]

([1]Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310009, China; [2]Department of Urology, Third Hainan Provincial People's Hospital)

Corresponding author: XIAO Jiaquan, E-mail: Jiaquanxiao@hotmail.com

Abstract **Objective**: To evaluate the factors affecting the results of prostate biopsy in PSA grey zone. **Method**: We retrospectively analyzed the 446 patients with PSA in grey zone from June 2013 to July 2016. The age, BMI, f/t, prostate volume, PSAD, urine analysis, DRE, contrast-enhanced ultrasound and MRI results were assessed with SPSS 22.0. **Result**: The total positive rate was 25.34%. Univariate analysis showed that age, tPSA, f/t, PSAD, contrast-enhanced ultrasound and MRI were significant factors, while multivariate analysis demonstrated that age, BMI, f/t, PSAD, DRE, contrast-enhanced ultrasound and MRI were significant factors. The first three ROC factors were PSAD, age and contrast-enhanced ultrasound. **Conclusion**: Age, PSAD and contrast-enhanced ultrasound are three best predictors in prostate biopsy in PSA grey zone.

Key words prostate cancer; prostate biopsy; multivariate study; grey zone PSA

前列腺癌高居男性恶性肿瘤第二位。在欧洲，每年新发病例为 34 万例左右；在美国，每年约有 100 万例患者接受前列腺穿刺活检。近年来我国前列腺癌发病率呈逐年上升的趋势。2015 年，中国前列腺癌最新发病率为 60.3‰，死亡率 26.6‰[1]。前列腺穿刺活检是确诊前列腺癌的重要方法。穿刺指征包括：PSA＞10 μg/L；PSA 位于 4～10 μg/L(灰区)之间，但比值或 PSAD 异常；其他 DRE 或影像学有怀疑病灶等。其中灰区 PSA 是 PSA 的特殊区间，与早期前列腺癌的筛查与诊断密切相关。因此，探索此特殊区间前列腺穿刺活检的相关影响因素，显得很有意义。

[1]浙江大学医学院附属第二医院泌尿外科(杭州，310009)
[2]海南省第三人民医院泌尿外科
通信作者：肖家全，E-mail：Jiaquanxiao@hotmail.com

1　资料与方法

1.1　临床资料

2013 年 6 月～2016 年 7 月，我院共行前列腺穿刺活检 1 047 例，穿刺指征参照国内相关最新指南[2]。其中 PSA 位于 4.0～10.0 μg/L(灰区)之间的有 446 例(表 1、2)。所有患者术前均行 MRI 检查，穿刺过程使用超声造影辅助引导穿刺，穿刺针数采用 12＋X 的方法，即常规 12 针，加可疑部位穿刺 1～3 针。

1.2　诊断标准

直肠指检阳性标准：前列腺质硬或扪及结节。超声造影阳性定义：造影声学影像上显示为“快进快出”图像，或有 2 个超声专业医生认为有可疑病灶。MRI 阳性定义为影像有可疑信号病灶或报告诊断为前列腺癌。

1.3　统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。采用 χ^2 检验进行计数资料间的比较；采用 Logistic 回归进行单因素和多因素回归分析；ROC 曲线分析诊断的敏感性或特异性；Fisher 二分类法进行模型敏感性与特异性的分析；以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1　前列腺穿刺活检患者资料

项目	最小值	最大值	平均数	标准差
年龄/岁	28	86	65.48	8.90
BMI/kg·m^{-2}	15.37	36.73	23.63	3.06
tPSA/μg·L^{-1}	4.00	10.00	7.00	1.65
比值	0.03	0.70	0.15	0.08
体积/cm^3	11.62	136.50	37.09	19.56
PSAD/μg·L^{-1}·cm^{-3}	0.04	0.80	0.23	0.12

表 2　前列腺穿刺活检患者资料　　例

项目	阳性	阴性
尿常规	78(有炎症)	368(无炎症)
DRE	52	394
超声造影	131	315
MRI	163	283

2　结果

2.1　单因素分析结果

本组 446 例灰区 PSA 患者，总体穿刺阳性率为 25.34%(113/446)。Logistic 单因素回归分析显示：年龄($P=0.000$)、tPSA($P=0.012$)、f/t 比值($P=0.000$)、PSAD($P=0.000$)、超声造影($P=0.000$)以及 MRI($P=0.000$)与前列腺穿刺阳性率显著相关($P<0.05$)。BMI($P=0.497$)、尿常规是否合并炎症($P=0.614$)以及 DRE($P=0.102$)与前列腺穿刺阳性率无明显相关性(表 3)。

2.2　多因素分析结果

Logistic 多因素回归分析显示：年龄($P=0.000$)、BMI($P=0.038$)、f/t 比值($P=0.010$)、PSAD($P=0.000$)、DRE($P=0.023$)、超声造影($P=0.000$)以及 MRI($P=0.046$)与前列腺穿刺阳性率显著相关($P<0.05$)，各变量在预测模型中所占的比重顺序为：年龄>PSAD>超声造影>f/t 比值>DRE>BMI>MRI。tPSA($P=0.417$)和尿常规是否合并炎症($P=0.813$)与前列腺穿刺阳性率无明显相关性。见表 4。

2.3　ROC 曲线分析

各指标的 ROC 曲线以及曲线下面积见图 1 与表 5。从 ROC 面积可以看出，ROC 面积大小顺序为：PSAD>年龄>超声造影>MRI>tPSA>DRE>BMI>尿常规>f/t 比值。

2.4　Fisher 二分法分析

采用年龄、PSAD、超声造影、f/t 比值、DRE、BMI、MRI 来预测灰区 PSA 患者前列腺穿刺阳性率的模型特异度为 93.7%，灵敏度为 46.9%，模型准确度为 81.8%。

表 3　446 例灰区 PSA 患者前列腺穿刺单因素回归分析

指标	P 值	OR	95% CI	
			下限	上限
DRE	0.104	1.666	0.900	3.086
尿常规 WBC	0.614	0.862	0.485	1.534
MRI	0.000	2.290	1.482	3.539
B 超	0.000	2.469	1.578	3.864
tPSA1(≥4，<6)	0.037	1.000		
tPSA2(≥6，<8)	0.385	1.271	0.741	2.180
tPSA3(≥8，<10)	0.013	1.995	1.158	3.436
年龄 1(≤60 岁)	0.000	1.000		
年龄 2(>60，≤65 岁)	0.119	1.827	0.857	3.897
年龄 3(>65，≤70 岁)	0.004	2.865	1.400	5.863
年龄 4(>70 岁)	0.000	5.371	2.791	10.335
BMI(≤20)	0.400	1.000		
BMI2(>20，≤24)	0.440	00.747	0.356	1.565
BMI3(>24)	0.986	1.007	0.481	2.106
f/t 比值(≤0.10)	0.000	1.000		
f/t 比值 2(>0.1，≤0.25)	0.000	0.384	0.240	0.616
f/t 比值 3(>0.25)	0.001	0.305	0.149	0.625
PSAD(≤0.02)	0.000	1.000		
PSAD2(>0.02，≤0.04)	0.000	3.271	1.953	5.481
PSAD3(>0.04)	0.000	11.499	5.503	24.028

表 4 446 例灰区 PSA 患者前列腺穿刺多因素回归分析

指标	*b* 值	*Wald* 值	*P* 值	*OR* 值	95%CI	
					下限	上限
DRE	0.868	5.186	0.023	2.383	1.129	5.031
尿常规 WBC	0.082	0.056	0.813	1.085	0.550	2.142
B 超	1.222	20.527	0.000	3.393	2.000	5.755
MRI	0.532	3.982	0.046	1.703	1.010	2.873
tPSA	−0.144	0.658	0.417	0.866	0.611	1.227
年龄	0.695	30.674	0.000	2.004	1.567	2.563
BMI	0.428	4.319	0.038	1.534	1.025	2.297
f/t 比值	−0.579	6.678	0.010	0.561	0.361	0.870
PSAD	1.222	25.385	0.000	3.394	2.110	5.461

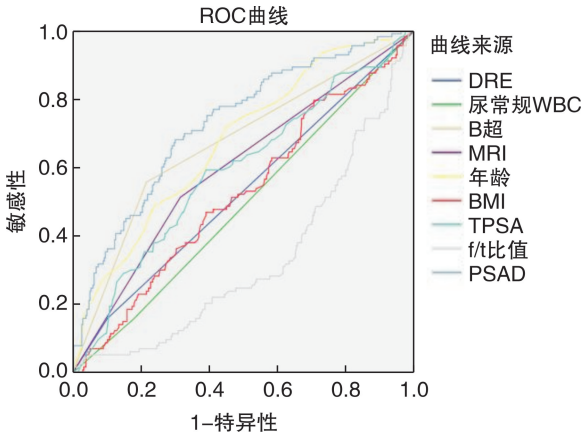

图 1 各指标的 ROC 曲线

表 5 各指标的 ROC 曲线下面积

指标	曲线下面积	95%CI	
		下限	上限
年龄	0.675	0.619	0.732
BMI	0.523	0.461	0.584
DRE	0.529	0.466	0.591
tPSA	0.590	0.529	0.652
f/t 比值	0.331	0.274	0.388
尿常规 WBC	0.490	0.428	0.551
PSAD	0.728	0.674	0.782
B 超	0.671	0.610	0.731
MRI	0.599	0.537	0.660

3 讨论

超声引导下前列腺穿刺活检术是临床诊断前列腺癌的金标准，亦是确定前列腺癌分级、制定治疗计划及改善患者预后的关键[3]。目前，前列腺穿刺的指征主要围绕三大方面的异常来进行，即：PSA 异常，DRE 异常以及检查方面异常（即 B 超和/或 MRI 检查的异常）。而 PSA 异常是前列腺穿刺活检的主要指征，其中灰区 PSA 是这方面的重要区间。本文近三年所有穿刺患者中，灰区 PSA 穿刺患者比例就达 42.6%（446/1 047）。由于灰区 PSA 数值较低，穿刺阳性的患者绝大多数为早期的前列腺癌，因此研究这一区间的前列腺穿刺危险因素对早期前列腺癌的筛查很有帮助。

目前，国内 PSA 正常值界定为＜4.0 μg/L，也有学者认为此标准过高，应该定为 2.5 μg/L 较为合适[4,5]。标准过严一方面的确能筛查出更多的早期前列腺癌，但同时也可能带来很多不必要的穿刺活检，增加社会医疗负担。前列腺穿刺针数一直存在争议，有早期是 6 针法，也有后面发展的 12 针，13 针甚至饱和穿刺法等。穿刺针数的增加固然会增加肿瘤的检出率，但也会导致穿刺并发症的增加，如出血、感染等。因此，目前较为主流的穿刺多选择为 12 针[6]。本文在此基础上设计为 12＋X，也就是在可疑部位增加 1～3 针，若无可疑病灶仍为 12 针[7]。这样主要目的在于不明显增加并发症的前提下，能尽可能地提高前列腺穿刺的阳性率。

B 超引导是前列腺穿刺活检的主要辅助方法，在此基础上发展为联合超声造影（contrast-enhanced ultrasound，CEUS）。它能在普通 B 超层面通过造影剂的辅助，增加普通超声不能辨认的可疑病灶暴露，提高穿刺阳性率[8]。有学者对超声造影的前列腺癌诊断价值进行了荟萃分析，共入组 16 个研究，包含 2 624 例患者，总的诊断敏感性和特异性分别为 0.70 和 0.74，总的 ROC 曲线下面积为 0.82，因此它对前列腺癌具有极高的诊断价值[9]。由于本组研究对象为灰区 PSA 患者，因此本组的超声造影 ROC 面积为 0.671，低于文献报道。MRI 是诊断前列腺癌的有力工具，单纯 MRI 对穿刺能起到辅助作用。卢建明等[10]研究认为 MRI 检查诊断前列腺癌的敏感度为 82.14%，特异度为 52%，诊断准确度为 67.92%，阳性预测值为 65.71%，阴性预测值为 72.22%。本组研究认为，在灰区 PSA 患者中，MRI 阳性提示的患者前列腺穿刺阳性率较 MRI 阴性提示的患者明显要高（单因素分析：2.29 倍，*P*＝0.000；多因素分析：1.703 倍，*P*＝0.046）。近年来，较为热门的是 MRI 与超声融合（Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion）以及 MRI 多参数（Multiparameter MRI

imaging)引导下的前列腺穿刺活检[11,12]。研究表明，其能进一步提高前列腺穿刺活检的阳性率，但存在操作耗时及费用较贵等不足。目前，国内已有部分单位开展此项工作[13,14]。

国内外已有不少报道，应用临床指标建立模型来预测前列腺穿刺活检结果[15~17]。Lee 等[15]通过研究新加坡地区 672 例前列腺穿刺患者后发现，年龄、PSA，PV 以及 DRE 是前列腺穿刺的独立预测因子。最近，Cosma 等[16]发明了一种称为 Neuro-Fuzzy 的新模型来预测前列腺穿刺分级情况。结果表明，新模型较传统的 AJCC pTNM 分级有着更好的 AUC，两者分别为 0.812 和 0.582。本研究认为，在灰区 PSA 区间内，年龄、PSAD、超声造影、f/t 比值、DRE、BMI 和 MRI 是独立预测因子，且年龄、PSAD 和超声造影是前三位预测较好的因子。以年龄为例，＞70 岁的灰区 PSA 患者前列腺穿刺阳性概率是≤60 岁患者的 5.371 倍。本研究还发现，在灰区 PSA 内，穿刺前尿液是否存在炎症与穿刺结果无明显相关性。这表明，炎症对此区间 PSA 患者的穿刺结果影响甚微。另外，在灰区 PSA 内，PSA 的高低与穿刺结果亦无明显相关性。这一点与所有区间 PSA 穿刺结果的危险因素不同[15]。这提示我们要重视这一区间 PSA 的患者，不能忽视那些轻度超过正常值的患者。从 ROC 角度来分析，年龄、PSAD 和超声造影均为良好的诊断指标，这与多因素分析结果一致。

我们发现，与所有区间 PSA 前列腺穿刺相比，灰区 PSA 前列腺穿刺活检有几个特点：①DRE 与年龄同样是危险因素，但所占比重不同，DRE 在前者中占最大比重，年龄占第 5 位比重；而在灰区 PSA 穿刺中年龄占危险因素比重最大，DRE 位于第 5 位。这强调了年龄在这一区间的重要性，也说明早期前列腺癌多无阳性体检结果[17]。②PSAD 在我们多因素研究中为危险因素，而在常规穿刺中不是危险因素。这一点我们与刘明等[18]的观点一致。③tPSA 在灰区 PSA 穿刺中不是穿刺的危险因子，而在常规穿刺中则是危险因子。

综上所述，在灰区 PSA 前列腺穿刺活检中，年龄、PSAD、超声造影等是较好的预测因子，而 tPSA 与穿刺结果无明显相关性。当然本文为单中心回顾性研究，结果仍需多中心前瞻性研究进一步验证。

[参考文献]

1 Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115－132.

2 那彦群，叶章群，孙颖浩，等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京：人民卫生出版社，2014：61－89.

3 姚明华，郭乐航，王帅，等. 超声引导下经会阴部前列腺穿刺活组织检查术在前列腺癌诊断中的意义[J]. 上海医学，2012，35(5)：400－402.

4 Andriole G L, Crawford E D, Grubb R L 3 rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1310－1319.

5 Schröder F H, Hugosson J, Roobol M J, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1320－1328.

6 Tei H, Miyake H, Harada K, et al. Detection of significant prostate cancer according to anatomical areas of sampling cores obtained with transrectal systematic 12-core biopsy[J]. Curr Urol, 2015, 8(2): 91－95.

7 茅夏娃，刘锋，毛祖杰，等. 经直肠超声引导下 12X 点前列腺穿刺活检 344 例临床分析[J]. 浙江医学，2012，(18)：1531－1533.

8 Gao Y, Liao X H, Lu L, et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasonography for the detection of diffuse prostate cancer[J]. Clin Radiol, 2016, 71(3): 258－264.

9 Li Y, Tang J, Fei X, et al. Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer[J]. Acad Radiol, 2013, 20(2): 156－164.

10 卢建明，陈建东，田锦，等. MRI 诊断及指导前列腺穿刺活检的价值[J]. 宁夏医科大学学报，2014，36(2)：227－229.

11 Tran G N, Tran G N, Leapman M S, et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy during prostate cancer active surveillance[J]. Eur Urol, 2016.

12 Riches S F, Payne G S, Morgan V A, et al. Multivariate modelling of prostate cancer combining magnetic resonance derived T2, diffusion, dynamic contrast-enhanced and spectroscopic parameters[J]. Eur Radiol, 2015, 25(5): 1247－1256.

13 杨进，喻备，王云汉，等，联合应用 MRI 图像重建及经直肠超声引导前列腺 12＋x 针穿刺活检术[J]. 四川解剖学杂志，2016，24(2)：21－23，26.

14 高旭，王燕，王海峰，等，多参数 MRI 与经直肠超声实时融合引导前列腺靶向穿刺研究[J]. 中华泌尿外科杂志，2016，37(4)：276－279.

15 Lee A, Lim J, Gao X, et al. A nomogram for prediction of prostate cancer on multi-core biopsy using age, serum prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination in Singapore[J]. Asia Pacific J Clin Oncol, 2016.

16 Cosma, G, Acampora G, Brown D, et al. Prediction of pathological stage in patients with prostate cancer: a neuro-fuzzy model[J]. 2016, 11(6): e0155856.

17 王艳青，董柏君，黄吉炜，等. 前列腺初次穿刺活检阳性的预测因素分析[J]. 中华泌尿外科杂志，2016，37(1)：38－42.

18 刘明，侯惠民，李欣，等. 前列腺特异抗原异常患者的前列腺体积前列腺特异性抗原密度和游离前列腺特异抗原与总前列腺特异抗原比值在前列腺癌检出中的价值[J]. 中华肿瘤杂志，2016，38(7)：526－529.

（收稿日期：2016-11-14）