

联合 PSAD 及 MRI 建立 PSA 4~10 ng/ml 患者前列腺穿刺活检阳性风险分层*

潘俊¹ 谢旻君¹ 胡萍¹ 吴涛¹ 代睿欣¹ 王昭辉¹ 王树声¹
古炽明¹ 向松涛¹ 白遵光¹

【摘要】 目的:基于临床指标及 MRI 结果建立 PSA 4~10 ng/ml(灰区)患者前列腺穿刺活检阳性风险分层,指导个性化穿刺决策。**方法:**回顾性分析 2012 年 1 月~2017 年 12 月我院 212 例 PSA 4~10 ng/ml 的前列腺穿刺活检患者的年龄、PSA、f/t 值、前列腺体积、MRI 结果等临床资料。定义 Gleason 评分 $\geq 3+4$ 分为有临床意义前列腺癌(csPca)。筛选前列腺穿刺阳性预测指标并建立前列腺穿刺阳性风险分层方案。**结果:**212 例患者前列腺穿刺活检阳性 39 例(18.4%),csPca 14 例(6.6%),前列腺穿刺阳性组和阴性组 PSA 值分别为(6.82 $\pm$ 1.68) ng/ml 和(6.82 $\pm$ 1.73) ng/ml,f/t 值分别为 0.14 $\pm$ 0.06 和 0.17 $\pm$ 0.08,两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);年龄分别为(69.85 $\pm$ 8.82)岁和(66.65 $\pm$ 7.78)岁,前列腺特异性抗原密度(PSAD)分别为(0.18 $\pm$ 0.12) ng $\cdot$ ml⁻¹ $\cdot$ ml⁻¹和(0.14 $\pm$ 0.07) ng $\cdot$ ml⁻¹ $\cdot$ ml⁻¹,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。将 PSAD 依据 <0.08 、 $0.08\sim 0.15$ 、 >0.15 ng $\cdot$ ml⁻¹ $\cdot$ ml⁻¹分为 PSAD 分级(PSADD)1~3 级,各级阳性率分别为 7.7%、12.2%和 28.4%,csPca 阳性率分别为 0、3.1%和 12.5%。PSADD 预测前列腺穿刺阳性的 ROC 曲线下面积(AUC)与 PSAD 比较差异无统计学意义(0.647 vs. 0.641, $P=0.785$)。212 例患者中 MRI 阳性组 117 例,其中前列腺癌 31 例(26.5%),csPca 12 例(10.3%);MRI 阴性组 95 例,其中前列腺癌 8 例(8.4%),csPca 2 例(2.1%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。联合 MRI 及 PSADD 将患者分为低危、中危和高危 3 组,PSADD 1 级且 MRI 阴性的患者定义为低危组,PSADD 3 级且 MRI 阳性的患者定义为高危组,其余患者定义为中危组。低危、中危和高危组的前列腺穿刺阳性率分别为 0、11.7%和 39.3%,csPca 阳性率分别为 0、2.8%和 17.9%。**结论:**基于 PSAD 及 MRI 的前列腺特异性抗原“灰区”患者前列腺穿刺活检阳性风险分层有助于临床制定个性化穿刺决策、减少不必要的前列腺穿刺活检。

【关键词】 前列腺特异性抗原;前列腺穿刺阳性风险分层;前列腺癌;

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.04.010

【中图分类号】 R737.25 **【文献标志码】** A

Risk stratification of prostate biopsy by combining PSAD and MRI among men with PSA 4-10 ng/ml

PAN Jun XIE Minjun HU Ping WU Tao DAI Ruixin WANG Zhaohui
WANG Shusheng GU Chiming XIANG Songtao BAI Zunguang

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou, 510120, China)

Corresponding author: BAI Zunguang, E-mail: zunguangbai@163.com

Abstract Objective: To establish a risk stratification based on the clinical factors and MRI result for patients with PSA 4-10 ng/ml to individualize prostate biopsy decision. **Method:** The clinical data of 212 patients of PSA 4-10 ng/ml who underwent prostate biopsy in our hospital from January 2012 to December 2017 were retrospectively analyzed, such as age, PSA, f/t, prostate volume and MRI results. Gleason score $\geq 3+4$ is defined as clinically significant prostate cancer (csPca). Predictive factors for Pca were identified to establish a risk stratification for prostate biopsy. **Result:** Of 212 patients 39 (18.4%) were diagnosed with Pca and 14 (6.6%) with csPca. The average PSA of the biopsy positive group and the negative group were (6.82 $\pm$ 1.68) ng/ml and (6.82 $\pm$ 1.73) ng/ml ($P>0.05$), the average f/t value were (0.14 $\pm$ 0.06) and (0.17 $\pm$ 0.08) ($P>0.05$), the average age were (69.85 $\pm$ 8.82) and (66.65 $\pm$ 7.78) ($P<0.05$) and the PSAD were (0.18 $\pm$ 0.12) ng $\cdot$ ml⁻¹ $\cdot$ ml⁻¹ and (0.14 $\pm$ 0.07) ng $\cdot$ ml⁻¹ $\cdot$ ml⁻¹ ($P<0.05$), respectively. PSAD was divided into PSAD Grade (PSADD) 1-3 according to <0.08 , $0.08-0.15$ and >0.15 ng $\cdot$ ml⁻¹ $\cdot$ ml⁻¹. The detection rate of Pca for each grade were 7.7%, 12.2%

* 基金项目:广东省中医药局科研项目(编号粤中医[2016]11号 20162055);广州中医药大学一流学科研究重点项目(编号广中医规划[2018]6号)

¹ 广州中医药大学第二附属医院 广东省中医院泌尿外科(广州,510120)

通信作者:白遵光,E-mail:zunguangbai@163.com

and 28.4% respectively and the csPCa were 0, 3.1% and 12.5%. There was no significant difference for the area under the ROC curve between PSADD and PSAD (0.647 vs. 0.641, $P=0.785$). Of the 117 patients with positive MRI, 31 (26.5%) were diagnosed with PCa and 12 (10.3%) were csPCa, of 95 with negative MRI, 8 (8.4%) were diagnosed with PCa and 2 (2.1%) were csPCa (each $P<0.05$). The patients were divided into low-risk, intermediate-risk and high-risk based on MRI and PSADD. The patients with PSADD 1 and negative MRI were defined as the low-risk group. The patients with PSADD 3 and positive MRI were defined as the high-risk group, and the others were defined as the intermediate-risk group. The detection rate of PCa were 0, 11.7% and 39.3% in low-risk, intermediate-risk and high-risk patients respectively and the csPCa detection rate were 0, 2.8% and 17.9%, respectively. **Conclusion:** The risk stratification based on PSAD and MRI for patients with PSA 4-10 ng/ml is helpful for the individualized decision of prostate biopsy and the reduction of unnecessary prostate biopsy.

Key words prostate specific antigen; prostate biopsy risk stratification; prostate cancer;

前列腺穿刺活检术是目前诊断前列腺癌的金标准,在 PSA 值 4~10 ng/ml(灰区)的中国患者中,前列腺癌检出率为 21%~25%^[1],临床上常根据直肠指检、f/t 值等决定是否穿刺,但大部分患者仍接受了不必要的穿刺活检。前列腺穿刺前行多参数 MRI 有助于发现前列腺的可疑病灶,但 MRI 阴性仍不能完全排除前列腺癌^[2]。利用 PSA、年龄等临床参数的前列腺癌风险评估模型,包括欧洲随机研究筛查前列腺癌风险计算模型等也有助于预测前列腺癌,但目前的几种风险评估模型均未包含多参数 MRI 结果。因此本研究利用我院前列腺穿刺活检数据库,探讨基于 MRI 联合临床参数的 PSA 灰区患者前列腺穿刺阳性风险分层方法,为 PSA 灰区患者前列腺穿刺活检的临床决策提供依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

基于 2012 年 1 月~2017 年 12 月我院前列腺穿刺活检数据库,筛选出 PSA 4~10 ng/ml 的初次接受前列腺穿刺活检患者共 212 例,收集患者年龄、PSA、f/t 值、前列腺体积、MRI 结果等临床资料。患者年龄(67.2±8.1)岁,PSA(6.82±1.72)ng/ml。

1.2 方法

所有患者术前均完善多参数 MRI 检查,MRI 提示可疑前列腺癌定义为 MRI 阳性。前列腺体积(PV)基于 MRI 数据计算($PV=0.52\times\text{横径}\times\text{前后径}\times\text{上下径}$),前列腺特异性抗原密度(PSAD)定义为 PSA 值与 PV 值的比值。前列腺穿刺采用经直肠超声引导下 12+X 针系统活检法,即 12 针系统穿刺+可疑病灶穿刺。穿刺标本按部位分别装入盛有 10%甲醛的瓶内固定,送病理检查。定义 Gleason 评分 $\geq 3+4$ 分为有临床意义前列腺癌(clinically significant prostate cancer,csPCa)。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。连续变量使用 t 检验,分类变量使用 χ^2 检验。使用

受试者工作特征(ROC)曲线评估并采用 Z 检验比较临床指标的预测能力。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

PSA 4~10 ng/ml 患者共 212 例,前列腺穿刺活检诊断前列腺癌 39 例(18.4%),csPCa 14 例(6.6%),前列腺穿刺阳性组和阴性组平均血清 PSA 水平分别为(6.82±1.68)ng/ml 和(6.82±1.73)ng/ml,f/t 值分别为(0.14±0.06)和(0.17±0.08),两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);两组平均年龄分别为(69.85±8.82)岁和(66.65±7.78)岁,平均 PSAD 分别为(0.18±0.12)ng·ml⁻¹·ml⁻¹和(0.14±0.07)ng·ml⁻¹·ml⁻¹,两组比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

PSAD ≥ 0.15 ng·ml⁻¹·ml⁻¹ 预测前列腺癌的敏感性为 64.10%(95%CI:47.2%~78.8%),特异性为 64.16%(95%CI:56.5%~71.3%),阳性预测值(positive predictive value,PPV)为 28.7%(95%CI:19.5%~39.4%),阴性预测值(negative predictive value,NPV)为 88.8%(95%CI:81.9%~93.8%)。将 PSAD 依据 <0.08 、 $0.08\sim 0.15$ 、 >0.15 ng·ml⁻¹·ml⁻¹ 分为 PSAD 分级(PSADD)1~3 级,各级阳性率分别为 7.7%、12.2%和 28.4%,csPCa 阳性率分别为 0、3.1%和 12.5%。PSADD 预测前列腺穿刺阳性的 ROC 曲线下面积(AUC)与 PSAD 比较差异无统计学意义(0.647 vs. 0.641, $P=0.785$)。

212 例患者中 MRI 阳性组 117 例,前列腺癌 31 例(26.5%),csPCa 12 例(10.3%);MRI 阴性组 95 例,前列腺癌 8 例(8.4%),csPCa 2 例(2.1%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。MRI 的敏感性为 79.49%(95%CI:63.5%~90.7%),特异性为 50.29%(95%CI:42.6%~58.0%),PPV 为 26.5%(95%CI:18.7%~35.5%),NPV 为 91.6%(95%CI:84.1%~96.3%)。

本研究联合 MRI 及 PSADD 将患者分组,前

列腺穿刺阳性患者分布见表1,csPCa患者分布见表2。PSADD 3级且MRI阳性的患者穿刺阳性率为39.3%,定义为高危组;而PSADD 1级且MRI阴性的患者穿刺阳性率为0,定义为低危组,其余患者定义为中危组,穿刺阳性率为9.4%~15.2%;因此,低危、中危和高危组的前列腺穿刺阳性率分别为0、11.7%和39.3%,而csPCa的穿刺阳性率分别为0、2.8%和17.9%,见表3。

表1 PSA 4~10 ng/ml患者前列腺癌分布

临床参数	PSAD 1级	PSAD 2级	PSAD 3级
MRI 阴性	0(0/11)	9.6%(5/52)	9.4%(3/32)
MRI 阳性	13.3%(2/15)	15.2%(7/46)	39.3%(22/56)

表2 PSA 4~10 ng/ml患者csPCa分布

临床参数	PSAD 1级	PSAD 2级	PSAD 3级
MRI 阴性	0(0/11)	1.9%(1/52)	3.1%(1/32)
MRI 阳性	0(0/15)	4.3%(2/46)	17.9%(10/56)

表3 PSA 4~10 ng/ml患者前列腺穿刺阳性风险
分组阳性率

风险分层	前列腺穿刺阳性率	csPCa 阳性率
低危组	0(0/11)	0(0/11)
中危组	11.7%(17/145)	2.8%(4/145)
高危组	39.3%(22/56)	17.9%(10/56)

3 讨论

PSA是目前临床上常用的筛查前列腺癌的指标,但由于PSA并非前列腺癌特异性指标,在PSA 4~10 ng/ml的范围内,单独依靠PSA无法较好地区分前列腺良恶性疾病,称为PSA灰区。文献报道有近66.7%的处于PSA灰区患者接受了不必要的前列腺穿刺活检^[3],本组PSA灰区患者中穿刺阴性患者占81.6%。为能早期诊断前列腺癌且减少不必要的穿刺活检,避免继发于穿刺活检的脓毒症、出血等风险,临床上针对PSA灰区患者,目前临床常结合f/t值、PSA、PSAD等协助判断是否行前列腺穿刺。

PSA、f/t值及PSAD是临床上应用较为广泛的决定灰区患者是否行前列腺穿刺的指标,但本研究发现PSA、f/t值在前列腺穿刺阳性和阴性患者中差异无统计学意义,其在灰区患者中的应用价值有限。PSAD根据血清PSA值和前列腺体积计算,用以提高鉴别前列腺癌和前列腺增生的特异性,是灰区患者预测前列腺癌较好的预测因子^[4],MacAskill等^[5]认为基于MRI测量的PSAD计算更为准确,其预测前列腺癌或csPCa的能力优于PSA。本组患者同样基于MRI的测量数据计算

PSAD,PSAD>0.15 ng·ml⁻¹·ml⁻¹诊断前列腺癌的敏感性为64.1%,特异性为64.2%,PPV为28.7%,NPV为88.8%,预测能力优于PSA。为进一步简化应用,本研究将PSAD依据<0.08、0.08~0.15、>0.15 ng·ml⁻¹·ml⁻¹进一步分为3级,结果表明其鉴别能力(AUC)与PSAD比较差异无统计学意义。本研究表明,如以0.15 ng·ml⁻¹·ml⁻¹为标准可使124例患者避免穿刺,但将漏诊14例前列腺癌(35.9%,14/39),其中3例为csPCa(21.4%,3/14),因此单独应用PSAD指导前列腺穿刺活检时准确性仍然偏低,须联合其他诊断方法,有助于减少PSAD所致的漏诊。

多参数磁共振(multiparametric MRI, mpMRI)是目前前列腺最佳的影像学检查方法,2017年PROMIS研究甚至表明,以经会阴模板饱和穿刺结果为标准,mpMRI对csPCa敏感性优于传统的经直肠前列腺穿刺活检^[6]。对于全部PSA范围的患者,Woo等^[7]的系统回顾发现mpMRI的PI-RADS评分系统的敏感性为89%,特异性为73%;Moldovan等^[8]行系统分析,纳入48项研究共9613例患者,MRI预测前列腺癌的中位NPV为82.4%(IQR:69.0%~92.4%),但其随着穿刺阳性率的升高而明显下降,可能导致部分患者漏诊,本组患者虽然未采用PI-RADS评分系统报告MRI结果,但MRI在PSA灰区患者中的敏感性 & 特异性仍达到79.49%和50.29%,本组患者中MRI的NPV为91.6%,与Moldovan等^[8]的研究基本一致,但MRI阴性的95例患者中仍有8例穿刺阳性,其中2例为csPCa,占csPCa 14.3%(2/14);Washino等^[2]回顾性分析也发现如果仅根据MRI阴性(PI-RADS 1~2分)认为患者无需穿刺,将漏诊16%的csPCa,因此目前尚不宜根据MRI阴性认为患者无需穿刺。另一方面,本组患者MRI阳性预测值仅26.5%,117例MRI阳性患者中穿刺阳性患者为31例,csPCa 12例,多数患者接受了不必要的穿刺活检。

相比于单独应用MRI或PSAD,联合MRI及PSAD制定灰区患者前列腺穿刺活检阳性危险分层可能有助于减少不必要的穿刺活检或诊断无明显临床意义前列腺癌,本研究中低危、中危和高危组的前列腺穿刺阳性率分别为0、11.7%和39.3%,csPCa在低危、中危和高危组中的阳性率分别为0、2.8%和17.9%,具有较好的鉴别能力。Hansen等^[9]回顾性分析807例首次前列腺穿刺患者资料,阳性率为68%,csPCa(Gleason评分7~10分)阳性率为49%,其中MRI阴性且PSAD<0.1 ng·ml⁻¹·ml⁻¹组患者的csPCa的NPV为91%,作者认为该组患者可避免穿刺。在重复穿刺

的患者中,也有研究表明 PSAD 联合 PI-RADS 的鉴别能力也明显优于 mpMRI 的 PI-RADS 评分^[10]。Washino 等^[2] 回顾性分析平均 PSA 7.5 ng/ml 的 288 例首次前列腺穿刺的患者,低危组 (PI-RADS ≤ 3 分且 PSAD $< 0.15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) 的穿刺阳性率仅为 5%,并且该组患者行前列腺首次穿刺或重复穿刺均未能诊断 csPCa [Gleason 评分 $\geq 3+4$ 分和 (或) 穿刺肿瘤长度 $\geq 4 \text{ mm}$], 作者认为低危组患者可能可以避免不必要的穿刺活检。但本研究中 MRI 阴性且 PSAD $< 0.15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的 63 例患者中 5 例穿刺阳性 (阳性率 7.9%), 其中 1 例为 csPCa, 阳性率及 csPCa 诊断率高于 Washino 等^[2] 的报道,可能与不同人种的发病特点有关。本研究中 MRI 阴性且 PSAD $< 0.08 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的患者中未发现前列腺癌患者,故将其定为低危组,有助于适应中国患者的发病特点,提高分级方法的鉴别能力。

因此,本研究制定的危险分层方法可有助于对 PSA 灰区患者制定个性化的诊断策略。MRI 阳性且 PSAD $> 0.15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的高危组患者阳性率为 39.3%, csPCa 的阳性率为 17.9%, 建议穿刺活检,如果穿刺结果阴性,需密切随访,必要时重复穿刺。中危组的患者的穿刺阳性率为 11.7%, csPCa 的阳性率仅 2.8%, 该组患者可通过充分沟通、告知其阳性风险及诊断 csPCa 的风险,共同决定行前列腺穿刺或定期复查,尽量避免诊断无临床意义的前列腺癌。低危组即 MRI 阴性且 PSAD $< 0.08 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的患者前列腺癌的概率极小,建议定期复查,以避免不必要的穿刺。本分层方法较回归分析建立的预测模型更为简便易用,有利于临床推广,不足之处在于为单中心回顾性研究,仍需多中心前瞻性研究进一步验证。

[参考文献]

- 1 Chen R, Huang Y, Cai X, et al. Age-Specific Cutoff Value for the Application of Percent Free Prostate-Specific Antigen (PSA) in Chinese Men with Serum PSA Levels of 4.0-10.0 ng/ml[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130308.
- 2 Washino S, Okochi T, Saito K, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients [J]. BJU Int, 2017, 119(2): 225-233.
- 3 Kubota Y, Kamei S, Nakano M, et al. The potential role of prebiopsy magnetic resonance imaging combined with prostate-specific antigen density in the detection of prostate cancer [J]. Int J Urol, 2008, 15(4): 322-326.
- 4 茅夏娃, 霍振清, 高峰, 等. 影响灰区 PSA 区间前列腺穿刺活检结果的多因素研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(2): 134-137.
- 5 MacAskill F, Lee S M, Eldred-Evans D, et al. Diagnostic value of MRI-based PSA density in predicting transperineal sector-guided prostate biopsy outcomes [J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(8): 1335-1342.
- 6 Ahmed H U, El-Shater B A, Brown L C, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study [J]. Lancet, 2017, 389 (10071): 815-822.
- 7 Woo S, Suh C H, Kim S Y, et al. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis [J]. Eur Urol, 2017, 72(2): 177-188.
- 8 Moldovan P C, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel [J]. Eur Urol, 2017, 72(2): 250-266.
- 9 Hansen N L, Barrett T, Kesch C, et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naive men with suspicion of prostate cancer [J]. BJU Int, 2018, 122(1): 40-49.
- 10 Hansen N L, Kesch C, Barrett T, et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy [J]. BJU Int, 2017, 120(5): 631-638.

(收稿日期: 2018-07-04)