

短篇论著

前列腺特异抗原灰区患者前列腺癌的风险预估

陈 鸣, 傅晓红, 吴 豎, 万永林

上海市浦东新区公利医院超声科, 上海 200135

[摘要] **目的**·探讨前列腺特异抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 灰区 (4 ~ 10 ng/mL) 患者前列腺体积、游离 PSA/总 PSA (f-PSA/t-PSA)、PSA 密度 (PSA density, PSAD)、彩色多普勒超声及经直肠超声造影 (contrast-enhanced transrectal ultrasonography, CETRUS) 对前列腺癌诊断的价值。**方法**·回顾性分析 2015 年 1 月—2018 年 7 月在上海浦东新区公利医院就诊怀疑为前列腺癌的 119 例 PSA 灰区患者的首次前列腺穿刺活检结果。所有患者均采用超声引导下经会阴部的 (8+n) 针穿刺方案。根据穿刺结果, 分析具有不同前列腺体积、f-PSA/t-PSA 比值、PSAD、彩色血流信号及 CETRUS 结果的患者中前列腺癌的检出率。**结果**·所有患者中前列腺癌的检出率为 56.3% (67/119), 良性前列腺增生占 43.7% (52/119)。f-PSA/t-PSA 比值 ≤ 0.15 组的前列腺癌检出率高于 f-PSA/t-PSA 比值 > 0.15 组 (73.6% vs 42.4%, $P=0.001$); PSAD $> 0.2 \mu\text{g/L}$ 组的前列腺癌检出率高于 PSAD $\leq 0.2 \mu\text{g/L}$ 组 (69.8% vs 48.7%, $P=0.026$); CETRUS 阳性组的前列腺癌检出率高于 CETRUS 阴性组 (72.4% vs 41.0%, $P=0.001$)。**结论**·在 PSA 灰区 (4 ~ 10 ng/mL) 患者中, f-PSA/t-PSA、PSAD 及 CETRUS 结果对前列腺癌的诊断具有重要的临床意义。

[关键词] 前列腺癌; 前列腺特异抗原; 游离 PSA/总 PSA; PSA 密度; 经直肠超声; 前列腺穿刺活检

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.02.021 **[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** B

Risk estimation of prostate cancer in patients with serum prostate-specific antigen level of 4–10 ng/mL

CHEN Ming, FU Xiao-hong, WU Shu, WAN Yong-lin

Department of Medical Ultrasound, Pudong Gongli Hospital, Shanghai 200135, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the value of prostate volume, free prostate-specific antigen (f-PSA)/total PSA (t-PSA) ratio, PSA density (PSAD), colour Doppler ultrasound and contrast-enhanced transrectal ultrasonography (CETRUS) in patients with PSA level of 4–10 ng/mL. **Methods**·Retrospective analysis were performed in 119 patients with serum prostate-specific antigen level of 4–10 ng/mL who suspected prostate cancer in Pudong Gongli Hospital from Jan 2015 to Jul 2018. All patients received TRUS-guided rectal (8+n)-core method biopsy. According to the result of puncture, the prostate cancer detection rate in patients with different prostate volumes, f-PSA/t-PSA ratios, PSADs, colour Doppler blood flow signals and CETRUS examination results. **Results**·The detection rate of prostate cancer in biopsies was 56.3% (67/119). The incidence of benign prostatic hyperplasia was 43.7% (52/119). The detection rate of prostate cancer in patients with f-PSA/t-PSA ratio ≤ 0.15 was higher than that with f-PSA/t-PSA ratio > 0.15 (73.6% vs 42.4%, $P=0.001$). The detection rate of prostate cancer in the patients with PSAD $> 0.2 \mu\text{g/L}$ was higher than PSAD $\leq 0.2 \mu\text{g/L}$ (69.8% vs 48.7%, $P=0.026$). The detection rate of prostate cancer in the patients with positive CETRUS results was higher than that with negative CETRUS results (72.4% vs 41.0%, $P=0.001$). **Conclusion**·The f-PSA/t-PSA ratio, PSAD and CETRUS examination results have important clinical significance for diagnosis of prostate cancer in patients with serum PSA level of 4–10 ng/mL.

[Key words] prostate cancer; prostate-specific antigen; f-PSA/t-PSA; PSA density; transrectal ultrasound; prostate biopsy

前列腺癌是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 全球发病率仅次于肺癌^[1]。近年来在我国前列腺癌的发病率及病死率也在逐年提高^[2-3]。如何早期确诊前列腺癌并及早进行手术治疗是临床医师关注的焦点问题。目前对前列腺癌的筛查主要依靠血清前列腺特异抗原 (prostate-specific antigen, PSA)、前列腺指诊及彩色超声检查, 前列腺穿刺则可以最终确诊。通常 PSA $> 10 \text{ ng/mL}$ 是穿刺的绝对指征, 但 PSA 灰区 (4 ~ 10 ng/mL) 是 PSA 特殊

区间。研究此区间的前列腺穿刺阳性率的相关因素, 对于前列腺癌的早期诊断、治疗及改善预后有重要的意义。前列腺癌的生长有赖于肿瘤内部微血管的生成, 这些微血管通过普通彩色超声难以显示。经直肠超声造影 (contrast-enhanced transrectal ultrasonography, CETRUS) 在造影剂的辅助下, 可以获得可疑病灶内微血管灌注的特点, 有助于前列腺癌的诊断。本研究旨在讨论 PSA 灰区前列腺穿刺阳性的影响因素, 以期达到早期诊断前列腺癌。

[作者简介] 陈 鸣 (1976—), 女, 副主任医师, 学士; 电子信箱: catchen66@163.com。

[通信作者] 傅晓红, 电子信箱: fuxiaohong66@163.com。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015年1月—2018年7月在上海市浦东新区公利医院住院的临床拟诊为前列腺癌,且血清PSA >4 ng/mL、 ≤ 10 ng/mL的患者119例。患者年龄55~89岁,平均年龄 (67.3 ± 9.2) 岁。所有患者均为首次穿刺。

1.2 方法

1.2.1 血清PSA检测 所有患者均于术前检测血清总PSA (total prostate-specific antigen, t-PSA)、血清游离PSA (free prostate-specific antigen, f-PSA), 计算f-PSA/t-PSA比值。

1.2.2 经直肠超声(transrectal ultrasound, TRUS)检查 所有患者均先行常规直肠前列腺超声检查,测量前列腺长度、宽度、高度的最大径,再根据“体积=长度 \times 宽度 \times 高度 $\times 0.523$ ”,计算前列腺体积,并计算PSA密度(PSA density, PSAD)。重点观察前列腺形态,有无结节或者可疑病灶,内部是否存在异常血流信号。

1.2.3 CETRUS检查 造影剂选用Bracco公司生产的声诺维(Sono Vue)。每瓶造影剂内注入5 mL 0.9%氯化钠注射液,充分振荡后,抽取1.2 mL经肘部静脉团注,再注入5 mL 0.9%氯化钠注射液,同时观察前列腺结节或者可疑病灶部位、造影剂增强模式及随时间变化情况,并存储动态图像。由2名有3年以上造影经验的医师共同分析,达成一致意见。

1.2.4 TRUS引导下经会阴部前列腺穿刺 所有患者均采用静脉麻醉,取截石位,进行会阴常规消毒。超声仪器采用飞利浦HDI-5000 SonoCT,探头C9-5,探头频率5~10 MHz,配以专用穿刺架,Bard复用型活检枪,18G自动活检针。术前检查出凝血时间、血常规,并进行肠道清洁。术前及术后按常规应用抗生素。采用8针穿刺法,对于彩色血流信号及造影结果有异常区域,加穿1~ n 针。

1.3 诊断标准

彩色血流信号阳性:前列腺周缘区不对称性血流信号增多。超声造影结果阳性:包括前列腺内出现的高增强、低增强和无增强区域或造影剂分布不对称区。病理检查结果以病理科正式报告为准,以Gleason评分 ≥ 6 分为有临床意义。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0软件,定性资料以 $n(\%)$ 表示,运用 χ^2 检验进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TRUS引导下前列腺穿刺活检结果

119例患者均穿刺成功,未发生严重的出血感染等并发症。共检出前列腺癌67例,检出率56.3%;良性前列腺增生52例,占43.7%。Gleason评分6~10分,平均 (6.8 ± 0.5) 分。在119例患者中,周缘区血流信号异常增多的有30例(图1、2),检出前列腺癌18例,阳性率60.0%。超声造影结果异常的有58例,检出前列腺癌42例,阳性率72.4%。

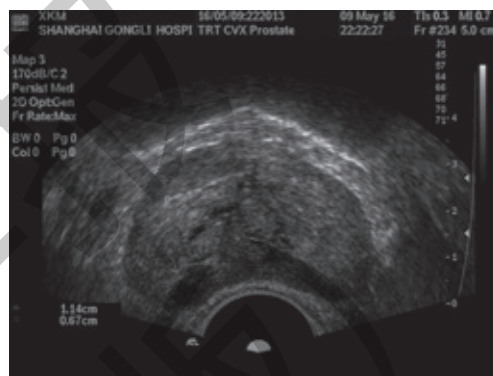


图1 前列腺右叶外腺低回声结节

Fig 1 Hypoechoic nodule in the right outer gland of the prostate

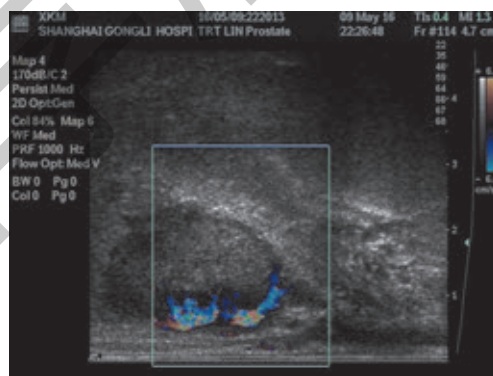


图2 低回声结节血流信号丰富

Fig 2 Hypoechoic nodule were rich in blood flow signals

2.2 不同亚组的前列腺癌检出率

根据f-PSA/t-PSA比值、PSAD、前列腺体积、CETRUS结果等指标对患者进一步分组,比较各亚组患者之间前列腺癌检出率的差异,结果见表1。可见,不同f-PSA/t-PSA比值、PSAD及CETRUS结果的患者之间比较,前列腺癌检出率的差异均有统计学意义($P=0.026$, $P=0.001$, $P=0.001$)。而在不同前列腺体积及不同彩色多普勒超声结果的患者之间,前列腺癌检出率的差异无统计学意义($P=0.702$, $P=0.637$)。

表 1 不同 f-PSA/t-PSA 比值、PSAD、前列腺体积、彩色血流信号、CETRUS 结果的患者之间的前列腺癌检出率比较

Tab 1 Comparison of prostate cancer detection rate in patients with different f-PSA/t-PSA ratio, PSAD, prostate volume, colour Doppler blood flow signals or CETRUS examination results

项目	N	前列腺癌检出率 /n (%)	χ^2 值	P 值
f-PSA/t-PSA 比值			11.601	0.001
≤0.15	53	39 (73.6)		
>0.15	66	28 (42.4)		
PSAD			4.962	0.026
>0.2 μg/L	43	30 (69.8)		
≤0.2 μg/L	76	37 (48.7)		
前列腺体积			0.147	0.702
<48 mL	55	32 (58.2)		
≥48 mL	64	35 (54.7)		
彩色血流信号			0.233	0.637
阳性	30	18 (60.0)		
阴性	89	49 (55.1)		
CETRUS			11.938	0.001
阳性	58	42 (72.4)		
阴性	61	25 (41.0)		

此外本研究发现, 在 f-PSA /t-PSA 比值 >0.15 的穿刺阳性患者中, PSAD>0.2 μg/L 占 66.7% (21/28), 而 PSAD ≤ 0.2 μg/L 占 33.3% (7/28), 2 组患者前列腺癌检出率有明显的差异 ($P=0.001$)。

3 讨论

目前临床上前列腺癌诊断的主要标准是 TRUS 引导下前列腺穿刺活检。通常血清 PSA>10 ng/mL 是前列腺穿刺活检的绝对适应证^[4], 而 4 ~ 10 ng/mL 被称为“PSA 灰区”。有报道^[5]显示, PSA 灰区患者中仍可能有 20% ~ 30% 的穿刺阳性率。有学者提出通过 12 针甚至饱和穿刺提高前列腺癌的检出率, 这不但增加了术后并发症的概率, 还增加患者的痛苦。如何在不增加穿刺针数的前提下, 更高效准确地甄别此类患者, 是本研究的主要目的。PSA 的表达具有组织特异性, 只存在于人前列腺泡及导管上皮细胞胞质中, 不表达于其他细胞。PSA 是目前诊断前列腺癌的主要生物标志物, 但其肿瘤特异度不高。年龄的增长, 前列腺炎、良性前列腺增生症的发生, 前列腺按摩及指诊, 经尿道膀胱镜检查等因素都可能引起血清 PSA 的升高。特别是良性的前列腺增生也存在 PSA 升高的可能。这是由于前列腺体积增大, 使更多数量的上

皮细胞分泌 PSA, 从而使得血清 PSA 值升高。本组研究结果显示, 不同 PSAD 亚组患者前列腺癌检出率的差异有统计学意义 ($P=0.026$)。分析其原因, 可能由于早期前列腺癌患者中血清 PSA 水平已经出现升高的状态, 而前列腺体积增大不明显或并未增大, 导致 PSAD 明显升高, 可以以此区别于因前列腺体积增大导致 PSA 升高的情况。

有学者^[6]认为, 由于前列腺癌分泌的抗胰凝乳蛋白酶能与 PSA 结合, 使患者血清结合 PSA 升高; 而仅以 f-PSA 水平高低诊断前列腺癌, 则又忽略了因前列腺体积增大导致血清 t-PSA 整体增高的情况。本研究中, f-PSA/t-PSA 比值 ≤ 0.15 组与 f-PSA/t-PSA 比值 >0.15 组患者的前列腺癌检出率的差异有统计学意义 (73.6% vs 42.4%, $P=0.001$)。因此可以认为以 f-PSA/t-PSA 比值作为前列腺癌的判断标准较为可靠: 当 f-PSA 在血清 t-PSA 中所占比例增高时, 考虑 PSA 升高主要是良性前列腺疾病所致; 反之, 当 f-PSA 所占比例较小时, 考虑前列腺癌可能性大。且 f-PSA /t-PSA 比值不受患者年龄和还原酶抑制剂影响, 故选取 f-PSA/t-PSA 比值为筛查前列腺癌的指标比单纯检测血清 t-PSA 的可信度更高。此外, 在 f-PSA /t-PSA 比值 >0.15 的患者中, 参考 PSAD>0.2 μg/L 这一条件, 可以明显提高穿刺阳性率。

前列腺癌的超声表现缺乏特异度。有研究^[7]表明, 接近 50% 的前列腺癌在灰阶超声下难以显示。但是由于前列腺癌可以促进新生血管的形成, 通过彩色多普勒超声检查可观察到前列腺癌病灶内血流信号的增加; 而 Gleason 评分越高, 病灶内血流信号愈明显^[8]。因此血流信号异常区域可能为肿瘤病灶, 可作为提示穿刺区域的重要依据。由于前列腺癌微血管直径为 10 ~ 50 μm, 彩色多普勒超声大多不能显示。而超声造影下的微血管成像可以清晰显示前列腺癌的血流分布及血流灌注情况, 提高前列腺癌诊断的敏感度和特异度。因此在本次研究中将增加的 1 ~ n 针穿刺部位选择在血流信号异常或是造影异常的疑似病灶中心部。结果显示, 超声造影结果阳性组较阴性组的前列腺癌检出率明显增高, 差异有统计学意义 ($P=0.001$); 而在彩色多普勒超声血流信号阳性组及阴性组中, 前列腺癌检出率虽有提高, 但差异无统计学意义 ($P=0.637$)。笔者分析, 由于前列腺彩色多普勒血流分布情况的观察大部分依赖操作者的临床经验及诊断水平, 且前列腺癌内微血管直径小, 彩色多普勒超声通常无法显示血流信号, 故其参考意义不大。但在前列腺体积 ≥ 48 mL、PSAD ≤ 0.2 μg/L 的患者中, 对异常血流信号区增加穿刺, 发现有部分肿瘤被检出。故对于此类患者, 彩色多普勒超声检查结果可作

为参考,并引导靶向穿刺。

以往临床多采用经直肠前列腺穿刺,本研究采用 HDI-5000 SonoCT 双频面探头 C9-5,经会阴部穿刺。在穿刺过程中,可以清晰显示穿刺针的路线,及时调整穿刺针的方向,使得尿道周围的穿刺更为安全准确,并使穿刺引起的出血或感染等并发症降到最低。

目前国内外的研究^[9-11]表明,在 PSA 灰区前列腺癌患者中,当出现 PSAD>0.2 μg/L 或者 f-PSA/t-PSA 比值≤0.15 的情况下,穿刺阳性率增高。本组研究显示,PSAD、f-PSA/t-PSA 比值及超声造影对 PSA 灰区前列腺癌的诊断有重要意义,这与国内外专家的观点一致。茅夏娃等^[9]对 1 047 例 PSA 灰区前列腺患者穿刺,阳性率

为 25.3%。王美才等^[12]对 495 例患者进行穿刺,阳性率为 30.3%。王尧等^[13]对 PSA 灰区前列腺穿刺的阳性率为 38.5%。本研究的穿刺阳性率达到 56.3%,高于其他此类研究者的结果,但也可能与病例数较少有关。

本研究还存在一些不足:如未对不同年龄患者的前列腺癌穿刺阳性率进行分析;未考虑 Gleason 评分高低与各组前列腺癌检出率间的关系;通过 CETRUS 只能在同一时间观察 1 个可疑病灶,并不能同时观察前列腺的其他切面等。综上所述,在 PSA 灰区(4~10 ng/mL)患者中,f-PSA/t-PSA 比值、PSAD 及 CETRUS 结果对前列腺癌的诊断具有重要的临床意义。彩色超声及超声造影可以引导靶向穿刺,从而提高穿刺阳性率。

参·考·文·献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] 覃斌,梁阳冰,梁毅文,等. 直肠超声引导下经会阴和直肠前列腺穿刺活检术诊断灰区前列腺癌的对比研究[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(5): 477-479.
- [3] 洪挥,陈军. 经直肠超声造影辅助前列腺穿刺活检与前列腺系统穿刺活检在前列腺癌诊断中的比较研究[J]. 中国性科学, 2016, 25(4): 24-26.
- [4] 吴杰,赵睿哲,黄源,等. PSA “灰区”前列腺癌预测模型及随访系统的建立[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37(4): 280-283.
- [5] 李刚,罗彬,李颂,等. 经直肠超声引导下穿刺活检术结合血清前列腺特异抗原水平在老年前列腺癌中的应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(13): 3202-3203.
- [6] 朱林,黄君,詹洁群,等. 血清 PSA 指标与经直肠超声造影对前列腺癌的诊断[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2015, 36(6): 515-519.
- [7] Maxeiner A, Stephan C, Durmus T, et al. Added value of multiparametric ultrasonography in magnetic resonance imaging and ultrasonography fusion-guided biopsy of the prostate in patients with suspicion for prostate cancer[J]. Urology, 2015, 86(1): 108-114.
- [8] 吴婵,张玲,盛夏,等. 系统化宣教在超声引导下经直肠前列腺穿刺活检术中的应用[J]. 解放军护理杂志, 2015, 32(2): 74-76.
- [9] 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.
- [10] Turner RM, Yabes JG, Woldemichael E, et al. Prognostic implications of immediate PSA response to early salvage radiotherapy[J]. Can J Urol, 2016, 23(6): 8568-8575.
- [11] Cabarkapa S, Perera M, Mc Grath S, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen: a guide to the guide-lines[J]. Prostate Int, 2016, 4(4): 125-129.
- [12] 王美才,周荣升,周祥举,等. PSA 灰区患者术前检查及其前列腺穿刺阳性情况的相关性分析[J]. 中国当代医药, 2016, 23(36): 48-50.
- [13] 王尧,游向东,刘春媚,等. 超声造影引导靶向穿刺活检诊断老年前列腺特异性抗原灰区前列腺癌的价值[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5): 2191-2193.

[收稿日期] 2018-07-31

[本文编辑] 崔黎明