

PSA 及前列腺体积联合磁共振波谱成像在大体积前列腺癌诊断中的价值

赵珂珂 陈平 黄鸣柳 张新华

摘要 目的 初步探讨血清前列腺特异抗原(PSA)及前列腺体积联合磁共振波谱成像(MRS)在大体积前列腺癌(PCa)诊断的运用价值。**方法** 回顾性分析2012年10月~2014年12月在笔者医院初次行经直肠前列腺穿刺活检且行MRI检测前列腺体积>40ml的男性患者142例,分析不同水平PSA(PSA<10ng/ml组,PSA≥10ng/ml组)及不同体积(40~80ml组,>80ml组)联合PSA穿刺活检的检出率。**结果** 病理结果证实前列腺癌49例、非前列腺癌93例。单独运用MRS检出率56.91%。根据前列腺体积将患者分成两组:40~80ml组(96例),>80ml组(46例);40~80ml组联合MRS前列腺活检检出率由42.71%提高到65.38%,>80ml组联合MRS前列腺活检检出率由17.39%提高到33.33%;根据PSA水平将患者分为PSA<10ng/ml组(42例),PSA≥10ng/ml组(100例);PSA<10ng/ml组联合MRS前列腺穿刺活检检出率由4.76%提高到15.38%,而PSA≥10ng/ml组联合MRS前列腺穿刺活检检出率由47%提高到65%,各组差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** MRS在大体积前列腺癌诊断中具有无创性、快速性、方便性、低风险性,其联合PSA有助于提高大体积前列腺癌诊断的准确性,减少不必要的穿刺,具有较高的临床应用价值。

关键词 磁共振波谱成像 前列腺癌 前列腺特异性抗原 大体积前列腺

中图分类号 R6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.04.036

Serum PSA and Prostate Volme Combined with Magnetic Resonance Spectroscopy in Diagnosis of Prostate Cancer With Large – volume

Zhao Keke, Chen Ping, Huang Mingliu, et al. Department of Urology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Hubei 430000, China

Abstract Objective To investigate the significance of combining magnetic resonance spectroscopy (MRS) with serum level of prostate-specific antigen (PSA) and prostate volume in the diagnosis of prostate cancer with large-volume. **Methods** Study population consisted of 142 patients scheduled for first prostate biopsy. All patients with volume larger than 40ml by MRI underwent prostate MRS examination before prostate biopsy. The results were contrasted with pathology obtained by prostate biopsy. Different serum levels of PSA (PSA<10ng/ml group, PSA≥10ng/ml group) in the diagnosis of PCa were evaluated, then they were divided into two groups by the levels of prostate volume (40~80ml group, >80ml group). The figures of diagnosis of PCa were compared. **Results** According to the pathological outcome, 49 cases were identified as PCa, 93 cases were non-prostate cancer. MRS had a positive biopsy rate 56.16%. 40~80ml group increased from 42.71% to 65.38% with combining MRI, >80ml group from 17.39% to 33.33%, and PSA<10ng/ml group increased from 4.76% to 15.38% though joint MRI, PSA≥10ng/ml group from 47% to 65%. All the differences of were significant ($P < 0.05$). **Conclusion** MRS is noninvasive, rapid, convenient and low risk in the diagnosis of PCa with large-volume, and the efficiency can be improved obviously combining with PSA. It can also reduce unnecessary biopsy, so it has high clinical application value.

Key words Magnetic resonance spectroscopy; Prostate neoplasms; Prostate-specific antigen; Prostate cancer with large-volume

前列腺癌(PCa)已成为泌尿外科最常见的恶性肿瘤之一^[1]。有资料显示,在全球高发的男性恶性肿瘤中,前列腺癌的发生率已经上升至第2位,而且国内外发生率在逐年升高,早期诊断尤为关键,但是早期前列腺癌在临幊上不易被诊断,其发病隐匿,病程发展慢,且多数早期没有明显的症状,一些典型的

下尿路症状,如急性尿潴留、尿失禁等,常与良性前列腺增生的症状相同,难以鉴别区分。血清前列腺特异性抗原(PSA)一直是早期诊断前列腺癌的关键,但是PSA为前列腺特异而非前列腺癌,当前列腺炎、直肠指检、前列腺按摩、急性尿潴留、膀胱镜检及前列腺增生仍然可以使血PSA增高^[2]。有研究发现,血清PSA值与前列腺体积大小成正比,1g增生的前列腺组织可以使血清PSA浓度升高0.3ng/ml;还有研究发现前列腺体积>25ml的患者,只有62.4%处于正

常范围,所以许多大体积前列腺($>40\text{ml}$)的良性前列腺增生(BPH)的患者PSA亦可 $>4\text{ng/ml}$,这样仅根据血清PSA值在临床可能导致许多不必要的穿刺^[3]。磁共振波谱成像(MRS)是近几年由MRI发展起来的新技术,它利用组织特定代谢产物与磁共振现象组织起来,定量分析可疑组织有无病变,是目前较好的无创快速诊断前列腺癌的方法,具有较高的敏感度及特异性,避免过度诊疗,甚至可以进一步预测临床分期,指导诊疗^[4,5]。本研究旨在初步探讨磁共振波谱成像(MRS)与血清前列腺特异抗原在大体积前列腺癌诊断的运用价值,现报道如下。

资料与方法

1. 病例选择:选取2012年10月~2014年12月入住笔者医院泌尿外科,查血清总PSA异常或前列腺影像学检查异常且MRI提示前列腺体积 $>40\text{ml}$ 的男性患者142例。PSA检测标本为血清,采集前7日患者均未行留置尿管、无明显急慢性前列腺炎症、直肠指检、前列腺B超、无前列腺按摩、膀胱镜检查、等外界刺激因素。全部患者于PSA检查前后7天内行MRS及MRI检查,所有患者均在同一超声医师的引导操作下行系统13点穿刺活检。142例患者的年龄56~88岁,平均年龄 70.51 ± 7.77 岁;血清PSA $3 \sim 721\text{ng/ml}$,均值为 $60.76 \pm 113.14\text{ng/ml}$;前列腺体积 $40.08 \sim 261.16\text{ml}$,均值为 $77.82 \pm 37.79\text{ml}$ 。前列腺体积的计算公式: $\text{PV}(\text{ml}) = 0.52 \times \text{前后径}(\text{cm}) \times \text{左右径}(\text{cm}) \times \text{上下径}(\text{cm})$ (所有数据由MRI所得)。根据PSA水平将患者分为PSA $<10\text{ng/ml}$ 组(42例),PSA $\geq 10\text{ng/ml}$ 组(100例);根据前列腺体积将患者分成两组: $40 \sim 80\text{ml}$ 组(96例), $>80\text{ml}$ 组(46例)。

2. MRI扫描设备及MRS数据分析:采用Siemens公司Magnetom Trio Tim 3.0T超导磁共振、Siemens公司Magnetom Avanto1.5T超导磁共振机;MRS扫描使用Body接收线圈。3D MRS扫描先行T2WI冠状位、横断位、矢状位三方位正交定位扫描,扫描范围包括全部前列腺组织及盆腔。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胆碱(Cho)、枸橼酸(Cit)、肌酸(Cre)波谱图并计算(Cho+Cre/Cit,CC/C)值。由磁共振医师将可疑病变区代谢物浓度与对侧非病变区对比有无明显升高,并计算MRS中CC/C比值;参照王霄英等^[6]提出的鉴别阈值,CC/C >0.99 者,诊断为前列腺癌;CC/C <0.99 者诊断为前列腺增生。

3. 采集病理方法:患者术前常规清洁肠道,术前1天晚予稀碘伏灌肠,穿刺前6h予肥皂水清洁灌肠,禁食。穿刺位点采用5区13针分布,即在标准的系统6针(尖部、中部、底部各穿刺2针)基础上,前列腺的中间部位增加3针(中间底部、中间中部、中间尖部),6针法的两外侧各增加2针(外侧中部、外侧底部)。穿刺中,保证每一部位均取到足够的前列腺组织,每次穿刺取前列腺组织长度约15mm,用10%甲醛溶液固定后送病理活检。

4. 统计学方法:采用SPSS 19.0软件对数据进行处理。数值间的比较采用独立样本t检验;计算单独PSA、MRS的敏感度、特异性、检出率(%);以穿刺结果为金标准,对PSA $<10\text{ng/ml}$ 组及PSA $\geq 10\text{ng/ml}$ 组的前列腺癌的检出率及联合MRS的检出率进行分析比较,对40~80ml组和 $>80\text{ml}$ 组的前列腺癌的检出率及联合MRS的检出率进行分析比较,各组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结 果

病理证实在大体积前列腺患者中前列腺癌49例、非前列腺癌93例(良性前列腺增生,慢性前列腺炎或上皮内瘤变)。依据病理结果分为前列腺癌组及非前列腺癌组,两组患者的年龄,前列腺体积,血清PSA值及CC/C值的均数分别为 71.90 ± 7.76 岁 vs 69.77 ± 7.72 岁, $67.22 \pm 29.74\text{ml}$ vs $83.41 \pm 40.44\text{ml}$, $144.74 \pm 161.34\text{ng/ml}$ vs $16.51 \pm 17.36\text{ng/ml}$, 3.78 ± 4.12 vs 1.56 ± 1.39 。两组患者的年龄的差异均无统计学意义($P > 0.05$),而两组间血清PSA值、前列腺体积及CC/C值差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 前列腺癌与非前列腺癌患者的一般资料比较

项目	前列腺癌	非前列腺癌	P
年龄(岁)	71.90 ± 7.76	69.77 ± 7.72	>0.05
PSA(ng/ml)	144.74 ± 161.34	16.51 ± 17.36	<0.05
前列腺体积(ml)	67.22 ± 29.74	83.41 ± 40.44	<0.05
CC/C	3.78 ± 4.12	1.56 ± 1.39	<0.05

单独运用PSA及MRS计算敏感度、特异性、阳性率;单独应用PSA $\geq 4\text{ng/ml}$ 为诊断前列腺癌标准,其敏感度较高,但特异性、阳性率均较低;以PSA $\geq 10\text{ng/ml}$ 为诊断前列腺癌标准,虽然提高了特异性,但阳性率仍较低;在临幊上造成较多不必要的穿刺。MRS结果采用王霄英等提出的以CC/C >0.99 为前列腺癌诊断标准,敏感度、特异性、阳性率(表2)。

表 2 PSA、MRS 的敏感度、特异性、阳性率(%)

诊断标准	n	检出数	敏感度	特异性	阳性率
PSA(ng/ml)	142				
<4	1	0			
≥4	141	49	100.00	1.07	34.75
≥10	100	47	95.91	43.01	47.00
CC/C	142				
CC/C < 0.99	69	8			
CC/C ≥ 0.99	73	41	85.81	65.59	56.19

表 3 大体积前列腺 PSA <10ng/ml 组及 PSA ≥10ng/ml 组各组病例数及检出率比较

项目	MRS(+)	PSA		PSA + MRS(+)	
		PSA < 10ng/ml 组	PSA ≥ 10ng/ml	PSA < 10ng/ml	PSA ≥ 10ng/ml
n	73	42	100	13	60
前列腺癌	41	2	47	2	39
检出率(%)	56.19	4.76	47.00	15.38	65.00

根据前列腺体积将患者分成两组:40~80ml 组(96 例),>80ml 组(46 例)。两组患者的前列腺癌检出例数及检出率分别为 41 例(42.71%),8 例(17.39%)。MRS 联合 40~80ml 组前列腺活检检出率 65.38%,MRS 联合 >80ml 组前列腺活检检出率 33.33%, 两组间前列腺癌的检出例数及检出率差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 4)。

表 4 大体积前列腺 40~80ml 组及 >80ml 组各组病例数及检出率比较

项目	MRS (+)	前列腺体积		前列腺体积 + MRS(+)	
		40~80ml 组	>80ml 组	40~80ml 组	>80ml 组
n	73	96	46	52	21
前列腺癌	41	41	8	34	7
检出率(%)	56.19	42.71	17.39	65.38	33.33

讨 论

血前列腺特异抗原(PSA)是筛查前列腺癌(PCa)的有效手段,一般认为如血清 PSA > 4.0ng/ml 需怀疑 PCa 可能。但血 PSA 值受前列腺直肠指诊、前列腺按摩、导尿、膀胱镜检查、前列腺炎等影响。而且当 PSA 值位于 4~10ng/ml 时,部分 BPH 与 PCa 的 PSA 值重叠,限制 PSA 作为 PCa 痛标的筛选价值。我国有学者发现,血清 PSA 值与良性前列腺增生的组织类型也有明显的相关性,前列腺体积较大者往往有着较高的血清 PSA 值^[7]。所以对于大体积前列腺患者考虑前列腺癌的可能性时,仅根据 PSA 的值可能会导致大量不必要的前列腺穿刺,增加患者痛苦,造成医疗上浪费。新型生物学标志物例如 p2PSA、PCA3 和肿瘤相关蛋白虽然可以提高前列腺癌诊疗的

根据 PSA 水平将患者分为 PSA < 10ng/ml 组(42 例),PSA ≥ 10ng/ml 组(100 例);PSA < 10ng/ml 组前列腺穿刺活检出率 4.76%,PSA ≥ 10ng/ml 组前列腺穿刺活检出率 47%,MRS 联合 PSA < 10ng/ml 组前列腺活检检出率 15.38%;MRS 联合 PSA ≥ 10ng/ml 组前列腺活检检出率 65%,两组间前列腺癌的检出例数及检出率差异均有统计学意义($P < 0.05$, 表 3)。

准确度及指导预后,但仍未在临幊上大量推广,其可靠性仍需进一步研究^[8~10]。以往 MRI 是前列腺疾病的重要影像学检查方法,不仅可以对前列腺癌进行诊断,还可以对前列腺癌的进行分期指导,临床治疗^[11,12]。但当前列腺癌发生在中央带或移行带时,MRI 很难将其鉴别。而其他因素如前列腺出血、炎症、瘢痕、钙化、发育异常、增生、穿刺活检后也可干扰 MRI 分析,导致诊断的假阳性率提高^[13]。而 MRS 主要探测前列腺组织中枸橼酸盐(Cit)、胆碱(Cho)和肌酸(Cre)的生化浓度改变,正常前列腺组织增生时枸橼酸盐的含量很高,是由于增生的前列腺组织具有合成、分泌和储存枸橼酸盐的能力,而前列腺癌组织含量减少与其的分泌和浓缩枸橼酸盐的能力减少或丧失相关。

胆碱主要参与细胞膜的合成与降解,其含量在组织细胞代谢快的癌组织里较高,因此癌组织区的胆碱含量较正常组织明显升高^[14]。所以 [(Cho + Cre)/Cit, CC/C] 值是前列腺癌诊断指标之一,一般需结合同一个体前列腺病变区与非病变区代谢物浓度有无明显差别来判断。根据 CC/C 比值鉴别前列腺增生与前列腺癌,王霄英等^[6]早先提出以 0.99 作为癌与非癌病变诊断的临界点,其敏感度 96.0%,特异性 97.4%,假阳性率较低,是较好的常考标准。但是本研究中同样以 0.99 为临界值,单独运用 MRS 并没有显示其优越性,敏感度 85.81%、特异性 65.59% 及阳性率 56.91% 均较低,在临床运用中可能会导致一些漏诊和误诊。但是 MRS 是无创性检查,耗时短,无并发症,而且可以全面检查前列腺代谢情况,并对可疑位置定位检查,克服传统前列腺穿刺活检取材有限,

所以可以把 CC/C 当作为断前列腺癌的参考标准之一。而 MRS 结合血清 PSA 值, 可以提高大体积前列腺穿刺的检出率, 特别是当 PSA 值处于 4~10ng/ml 时, 提高特异性, 可以进一步指导临床上患者是否需要穿刺, 这也与之前的研究相符^[15]。

本研究对笔者医院行前列腺穿刺活检且前列腺体积 >40ml 的 142 例疑似前列腺癌患者进行了各项数据的统计, 共有 49 例患者被病理证实为前列腺癌, 将全部患者按照病理结果进行分组, 研究发现两组患者年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而在血清 PSA 水平, 前列腺体积, CC/C 方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这一方面说明了对于大体积前列腺癌患者除了血清 PSA 值在预测前列腺癌发病上具有很重要的意义, 前列腺体积和 MRS 的 CC/C 比值也有参考价值。单独应用 $\text{PSA} \geq 4\text{ng/ml}$ 或 $\text{PSA} \geq 4\text{ng/ml}$ 为诊断前列腺癌标准, 其敏感度较高, 但特异性较低, 假检出率高, 造成较多的临床资源浪费, 增加一些患者不必要的痛苦。

MRS 结果采用王霄英等提出的以 $\text{CC/C} > 0.99$ 为前列腺癌诊断标准, 敏感度、特异性、检出率均较采用, 但检出率仍然只有 56.19%。笔者根据 PSA 水平将患者分为 $\text{PSA} < 10\text{ng/ml}$ 组 (42 例), $\text{PSA} \geq 10\text{ng/ml}$ 组 (100 例); $\text{PSA} < 10\text{ng/ml}$ 组联合 MRS 前列腺穿刺活检检出率由 4.76% 提高到 15.38%, 而 $\text{PSA} \geq 10\text{ng/ml}$ 组联合 MRS 前列腺穿刺活检检出率由 47% 提高到 65%, 同样 40~80ml 组联合 MRS 前列腺活检检出率由 42.71% 提高到 65.38%; >80ml 组联合 MRS 前列腺活检检出率由 17.39% 提高到 33.33%。在大体积前列腺中, 前列腺癌的可能性是随着体积增大而降低的, 这可能是与随着前列腺体积的增加, 前列腺移形带相较外周带可能释放了更多的 PSA 至血清中相关。

本研究的不足主要是病例数有限, 可能存在抽样误差, 导致数据分析可能与实际情况有偏差, 所以需要有关人士进一步研究及探索。但是, 在临床工作中, 对于大体积前列腺患者存在 PSA 异常时, MRS 作为一种无创快速的补充检查手段, 可以减少一些不必要的穿刺, 特别是对于年龄较大基础疾病较多身体素质较差的患者, MRS 可以作为前列腺癌进一步筛查的手段。

综上所述, MRS 结合血清 PSA 值, 不仅可以提高大体积前列腺穿刺的检出率, 还可以结合 MRI 进一步了解病变的代谢变化, 临床分期, 为患者后期的诊

断和治疗提供参考, 应在临幊上广泛推广。

参考文献

- 1 Ferlay J, Steliarova – Fouche E, Lortet – Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(6): 1374–1403
- 2 Nixon RG, Brawer MK. Enhancing the specificity of prostate – specific antigen (PSA): an overview of PSA density, velocity and age – specific reference ranges [J]. Br J Urol, 1997, 79(1): 61–67
- 3 虞巍, 阿不都热合曼·帕塔, 何群, 等. 前列腺体积对不同前列腺穿刺方案诊断前列腺癌的影响 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2010, 42(4): 400–403
- 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 Razi A, Parizi MK, Kazemeini SM, et al. A prospective study of the efficacy of magnetic resonance spectroscopy imaging for predicting locally advanced prostate cancer [J]. Turkish J Urol, 2015, 41(2): 67–72
- 6 王宵英, 周良平, 丁建平, 等. MRS 对中国人前列腺癌鉴别诊断标准的初步研究 [J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(8): 1150–1153
- 7 汤平. 基于 10 年 PSA 检测及前列腺穿刺活检系列研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013
- 8 Ferro M, Lucarelli G, Bruzzese D, et al. Improving the prediction of pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy: the value of prostate cancer antigen 3 (PCA3), prostate health index (phi) and sarcosine [J]. Anticancer Res, 2015, 35(2): 1017–1023
- 9 Lucarelli G, Rutigliano M, Galleggiante V, et al. Metabolomic profiling for the identification of novel diagnostic markers in prostate cancer [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2015, 17: 1–17
- 10 Leob S, Sanda MG, Broyoles DL, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer [J]. J Urol, 2015, 193(3): 1163–1169
- 11 Bjurlin MA, Meng X, Le Nobi J, et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment [J]. J Urol, 2011, 192: 648–658
- 12 孙颖浩. MRI 分区定位联合经直肠 B 超引导前列腺穿刺活检在前列腺癌诊断中的应用 [J]. 第二军医大学学报, 2015, 05: 522–524
- 13 Vileirs GM, Oosterlinck W, Vanherreweghe E, et al. A qualitative approach to combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the diagnosis of prostate cancer [J]. Eur J Radiol, 2010, 73(2): 352–356
- 14 Challacombe B, Dasgupta P, Patel U, et al. Recognizing and managing the complications of prostate biopsy [J]. BJU Int, 2011, 108(8): 1233–1234
- 15 舒泽华, 张克勤, 王毅. 磁共振波谱成像联合 fPSA/tPSA、PSAD 对 PSA 灰区前列腺癌的诊断价值 [J]. 重庆医学, 2015, 13: 1768–1770

(收稿日期: 2016-05-22)

(修回日期: 2016-05-24)