

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.014

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

舒泽华¹,张克勤¹,王毅²

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所:1.泌尿外科;2.放射科,重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨磁共振波谱成像(MRS)联合前列腺特异性抗原(PSA)比值(fPSA/tPSA)及 PSA 密度(PSAD)在 PSA 灰区(4~10 ng/mL)对前列腺癌(PCa)的诊断价值。**方法** 选取 PSA 位于灰区,病理检查证实为前列腺增生(BPH)或 PCa 的男性患者 60 例,收集 tPSA、fPSA 数据,计算 PSAD、fPSA/tPSA、(胆碱+肌酸)/枸橼酸盐的数值,用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MRS 联合 PSAD 及 fPSA/tPSA 对 PCa 的诊断价值。**结果** PCa 组($n=24$)和 BPH 组($n=36$)的年龄和 tPSA 差异无统计学意义($P>0.05$);fPSA、fPSA/tPSA、前列腺体积、PSAD 和 MRS 的差异均有统计学意义($P<0.05$);MRS、PSAD 和 fPSA/tPSA 诊断 PCa 的效果相似($P>0.05$);MRS 与 PSAD 或 fPSA/tPSA 联合后对 PCa 诊断效能无明显增加($P>0.05$);MRS、PSAD 和 fPSA/tPSA 三者联合后,诊断效能显著增加($P<0.05$)。**结论** MRS 联合 PSAD 及 fPSA/tPSA 可提高灰区 PCa 诊断的准确性,对灰区 PCa 诊断有较高应用价值。

[关键词] 前列腺肿瘤;磁共振波谱成像;前列腺特异性抗原**[中图分类号]** R737.25**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)13-1768-03

Value of MRS combined with fPSA/tPSA and PSAD in diagnosing prostate cancers at PSA gray zone

Shu Zehua¹, Zhang Keqin¹, Wang Yi²

(1. Department of Urology; 2. Department of Radiology, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of magnetic resonance spectroscopy (MRS) combined with floating prostatic specific antigen(fPSA)/total prostatic specific antigen(tPSA) and PSA density(PSAD) in diagnosing prostate cancer at serum PSA gray zone (4–10 ng/mL). **Methods** Sixty male patients with pathologically confirmed benign prostatic hyperplasia (BPH) or prostate cancer (PCa), and serum PSA at 4–10 ng/mL were studied. The data of tPSA and fPSA were collected, PSAD, fPSA/tPSA and (choline + creatine / citrate) were calculated. The diagnostic performances of MRS, PSAD, fPSA/tPSA and their combined performance were analyzed with receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Age and tPSA showed no statistically significant differences between the BPH group ($n=36$) and the PCa group ($n=24$) ($P>0.05$); fPSA, fPSA/tPSA, prostate volume, PSAD and MRS all displayed statistically significant differences between the two groups ($P<0.05$); MRS, PSAD and fPSA/tPSA had the similar effect for diagnosing PCa ($P>0.05$); MRS combined with PSAD or fPSA/tPSA had no significant increase in the diagnostic efficacy of prostate cancer ($P>0.05$); however, MRS combined with PSAD and fPSA/tPSA showed significant increase in the diagnostic efficacy ($P<0.05$). **Conclusion** MRS combined with PSAD and fPSA/tPSA can improve the diagnostic accuracy of prostate cancer at serum PSA gray zone, which has the high application value in the diagnosis of PSA gray zone prostate cancer.

[Key words] prostatic neoplasms; magnetic resonance spectroscopy; prostate specific antigen

前列腺特异性抗原(PSA)是目前筛查前列腺癌(PCa)最常用的免疫指标,PSA 的问世及临床应用对前列腺癌的早发现、早治疗具有重要意义。然而,当 PSA 值为 4~10 ng/mL 时,即所谓的“PSA 灰区”,其诊断前列腺癌特异性及敏感性较低^[1]。需进一步行前列腺穿刺活检明确诊断,增加了过度穿刺的机会。为提高灰区前列腺癌诊断准确性,临床上已经报道了多种诊断前列腺癌的指标:前列腺特异性抗原比值(fPSA/tPSA)、前列腺特异性抗原密度(PSAD)、前列腺特异性抗原前体(p2PSA)、前列腺健康指数(PHI)、前列腺癌基因 3(PCa3)、前列腺磁共振波谱成像(MRS)、扩散加权成像(DWI)、动态增强磁共振(DCE-MRI)等^[2-3],但单一指标诊断前列腺癌的效果有限,为提高 PSA 灰区前列腺癌诊断准确性,现探讨联合 MRS、fPSA/tPSA 和 PSAD 对 PSA 灰区前列腺癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾分析 2013 年 8 月至 2014 年 8 月本院血

清 PSA 值为 4~10 ng/mL 的患者 60 例。纳入标准:(1)男性,年龄大于 45 岁;(2)血清 tPSA 为 4~10 ng/mL;(3)前列腺穿刺活检或经尿道前列腺电切术后病理为良性前列腺增生或前列腺癌。排除标准:(1)既往有前列腺穿刺活检、前列腺手术史;(2)口服 5- α 还原酶抑制剂患者;(3)合并尿路感染、3 个月内的急性前列腺炎的患者;(4)有多次输血及凝血障碍的患者。

1.2 tPSA、fPSA、fPSA/tPSA、PSAD 测量

PSA 检测标本为血清,采集前 2 周无直肠指检、前列腺 B 超、膀胱镜检查、留置尿管、前列腺按摩等影响血清 PSA 水平的外界刺激因素。用化学发光法检测 tPSA、fPSA,根据检查结果计算 fPSA/tPSA 及 PSAD。PSAD=tPSA/前列腺体积(cm^3)。前列腺体积通过 MRI 测定获得,计算公式:前列腺体积=前后径(cm)×左右径(cm)×上下径(cm)×0.52。

1.3 MRI、MRS 检查及数据测量

患者 PSA 检查后 3 d 内采用德国西门子公司 Magnetom Verio 3.0T MRI 扫描仪行前列

腺 MRI+MRS 检查。将所得的数据传入工作站进行处理,分析各 MIR 检查信号异常区域及外周怀疑有病变的区域前列腺代谢产物胆碱(Cho)、肌酸(Cre)和枸橼酸盐(Cit)的波峰谱线,计算(Cho+Cre)/Cit 比值。

1.4 采集病理标本 患者完善上述检查后,签署相应知情同意书后行 B 超引导下经直肠前列腺穿刺活检或经尿道前列腺电切术(TURP)获取病理标本。采用“十二针法”对前列腺进行系统穿刺(术前直肠指检、B 超发现结节,或 MRI 及 MRS 异常区域等情况下增加穿刺针数)。行 TURP 患者,取材为电切术后腺体标本,术中与正常前列腺组织明显不同处重点取样,送病理科诊断。

1.5 统计学处理 数据用 SPSS19.0 统计软件进行分析(其中符合正态分布和方差齐性的参数用独立样本 *t* 检验法,偏态分布的参数用 Mann-Whitney 非参数检验法进行分析);不同诊断指标的 ROC 曲线绘制及曲线下面积比较用 MedCalc 软件(DeLong 法)完成。根据 ROC 曲线获取不同检查方法最佳临界值,并计算该临界值下灵敏度、特异度、准确度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口统计学资料和临床数据分析 入组 60 例患者,其中前列腺增生组(BPH 组)36 例,PCa 组 24 例。BPH 组和 PCa 组患者的年龄及 tPSA 值差异无统计学意义($P > 0.05$);fPSA、fPSA/tPSA、前列腺体积、PSAD、(Cho+Cre)/Cit 值差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 人口统计学资料和临床数据分析

项目	BPH 组(n=36)	PCa 组(n=24)	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	65.89±7.16	65.29±6.47	0.744
tPSA(ng/mL)	5.85(4.82~9.48)	6.75(4.05~8.12)	0.603
fPSA($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	1.09±0.29	0.93±0.30	0.041
fPSA/tPSA($\bar{x} \pm s$)	0.17±0.03	0.14±0.03	0.000
前列腺体积(cm ³)	40.68(34.21~58.29)	38.53(28.57~48.61)	0.014
PSAD(ng·mL ⁻¹ ·cm ⁻³)	0.14(0.12~0.20)	0.17(0.13~0.22)	0.002
(Cho+Cre)/Cit	0.61(0.02~2.64)	1.13(0.15~8.33)	0.006

2.2 最佳临界值条件下 MRS、fPSA/tPSA、PSAD 诊断 PCa 的灵敏度、特异度和准确度 三者 ROC 曲线比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。MRS、PSAD 和 fPSA/tPSA 的诊断效果相似(表 2、图 1)。

表 2 最佳临界值条件下 MRS、fPSA/tPSA、PSAD 诊断 PCa 的灵敏度、特异度和准确度

项目	最佳临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	AUC	P
MRS	0.820	66.7	77.8	73.3	0.712	—
PSAD	0.151	70.8	75.0	73.3	0.733	0.835 3
fPSA/tPSA	0.158	66.7	72.2	70.0	0.750	0.689 3

—:此项无数据。

2.3 MRS、MRS+PSAD、MRS+fPSA/tPSA、MRS+PSAD+fPSA/tPSA 的 ROC 曲线比较 用 Logistic 回归法,将疾病状态(前列腺癌或前列腺增生)选为因变量,诊断指标选为独立变量,保存预测概率值,以预测概率值做 ROC 曲线,大于最佳临界概率值则被诊断为前列腺癌^[4]。MRS、PSAD、fPSA/tPSA 3 项指标联合以后的 ROC 曲线比较见表 3 和图 2。结果显示:与 MRS 相比,MRS+PSAD 及 MRS+fPSA/tPSA 的 AUC 有一定程度升高,但组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),MRS+PSAD+fPSA/tPSA 3 项指标联合以后,AUC 显著升高,差异有统计学意义($P = 0.020$)。

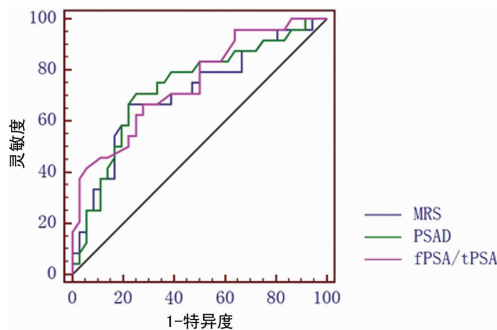


图 1 MRS、PSAD 和 fPSA/tPSA 的 ROC 曲线比较

表 3 MRS 与 MRS+PSAD、MRS+fPSA/tPSA、MRS+PSAD+fPSA/tPSA 联合后灵敏度、特异度、准确度及 ROC 曲线比较

项目	最佳临界概率值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	AUC	P
MRS	0.356 7	66.7	77.8	73.3	0.712	—
MRS+PSAD	0.240 5	87.5	61.1	71.7	0.807	0.120
MRS+fPSA/tPSA	0.517 0	54.2	91.7	76.7	0.797	0.205
MRS+PSAD+fPSA/tPSA	0.374 8	83.3	86.1	85.0	0.880	0.020

—:此项无数据。

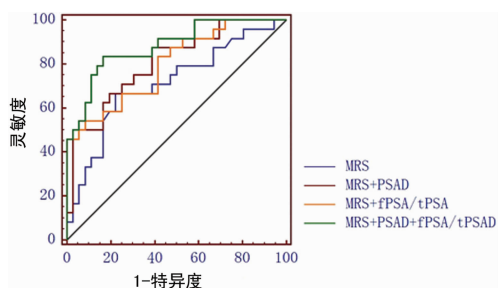


图 2 MRS、PSAD 和 fPSA/tPSA 3 项指标联合的 ROC 曲线比较

3 讨论

前列腺癌是目前男性面临最重要的医学问题,发病率在男性恶性肿瘤位居第二位^[5],前列腺癌早期诊断成为临床关注热点。为提高灰区前列腺癌诊断准确性,临床上常用的两项指标为 PSAD 及 fPSA/tPSA,本研究通过 ROC 曲线确定 PSAD 及 fPSA/tPSA 最佳临界值为:0.151 ng·mL⁻¹·cm⁻³ 及 0.158,与国内指南报道的 PSAD 及 fPSA/tPSA 临界值^[6]相似,在最佳阈值条件下,二者对前列腺癌诊断灵敏度及特异度均提高到 60%~70%,同国外关于 PSAD 及 fPSA/tPSA 的临床研究结

果一致^[7-8]。PSAD、fPSA/tPSA 与 PSA 相比提高了诊断灰区前列腺癌特异性及准确性,但其灵敏度及特异度仍较低,且 PSAD 测定容易受前列腺体积测定准确性影响,限制其临床应用。

MRS 是一种无创前列腺癌诊断方法,通过测定前列腺组织内的 Cit、Cho 和 Cre 3 种代谢物质量,计算(Cho+Cre)/Cit 值判断前列腺疾病性质。MRS 在前列腺癌的诊断、分期、判断治疗后复发等方面发挥着重要作用^[9]。本研究确定(Cho+Cre)/Cit 最佳临界值为 0.82 与国外研究结果相似^[10],低于国内报道^[11],结果波动可能与选择的人群较为特定有关(患者 PSA 值位于灰区)。MRS 已广泛应用于早期前列腺癌诊断,国外最近一项研究中提出:当(Cho+Cre)/Cit 临界值为 0.86 时,MRS 能明显提高 PSA 位于 2.5~10 ng/mL 前列腺癌患者诊断灵敏度、特异度、准确度^[12]。

fPSA/tPSA、PSAD、磁共振波谱分析对灰区前列腺癌诊断均有一定应用价值,但单一检查指标诊断效果通常有限,因而临床实践中常通过联合多项指标的方法来提高灰区前列腺癌诊断准确率。国外一项研究将 p2PSA 及其衍生物、PHI 与 fPSA、fPSA/TPSA 等常用诊断指标结合后能明显提高灰区前列腺癌诊断准确性,减少 PSA 灰区患者不必要的前列腺穿刺活检^[2],但实验指标不能对肿瘤提供定位诊断,对前列腺穿刺活检无定位价值。最近 Jambor 等提出联合前列腺磁共振 T₂ 加权成像、DWI、MRS、DCE-MRI 能明显提高 PSA 大于 4 ng/mL 患者诊断前列腺癌灵敏度、特异度、准确度,但多项检查增加患者费用,且操作流程复杂。本研究将前列腺癌实验室检查及影像学检查结合构成一临床模型,研究其对前列腺癌诊断价值,建立该模型简单,费用较低,可行性较高。研究结果显示当 MRS、PSAD 和 fPSA/tPSA 三者联合后对灰区前列腺癌诊断灵敏度、特异度、准确度较单一检查有明显提高,能显著提高 PSA 灰区患者前列腺癌诊断准确性,为下一步前列腺穿刺确诊提供准确临床证据;同时穿刺前行 MRS 检查可为肿瘤提供定位诊断,了解肿瘤周围侵犯情况,根据 MRS 提供感兴趣区(肿瘤可疑病变区)进行靶向穿刺,能明显提高前列腺穿刺活检阳性率及减少穿刺活检针数^[13],这也可能成为将来研究热点。

综上所述,血清 PSA 对灰区前列腺癌患者的诊断价值不明显;MRS、fPSA/tPSA、PSAD 对灰区前列腺癌诊断有一定应用价值,但单一指标诊断效果有限;MRS 联合 PSAD 及 fPSA/tPSA 有助于提高灰区前列腺癌诊断的准确性及进行前列腺癌定位诊断,对 PSA 灰区前列腺癌诊断有较高应用价值。

参考文献

- [1] Schroder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer[J]. *Curr Opin Urol*, 2009, 19(3): 227-231.
- [2] Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, et al. Serum isoform proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-

10 ng/mL: a multicentric European study[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(6): 986-994.

- [3] Ferro M, Bruzzese D, Perdon S, et al. Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/mL[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67687.
- [4] 刘润辛. 使用 SPSS 作多变量观察值的 ROC 曲线分析[J]. *中国公共卫生*, 2003(9): 133-134.
- [5] Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(6): 1079-1092.
- [6] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 62-63.
- [7] Murray NP, Reyes E, Orellana N, et al. A comparative performance analysis of total PSA, percentage free PSA, PSA velocity, and PSA density versus the detection of primary circulating prostate cells in predicting initial prostate biopsy findings in Chilean men[J]. *Biomed Res Int*, 2014: 676572.
- [8] Weckermann D, Maassen C, Wawroschek F, et al. Improved discrimination of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia by means of the quotient of free and total PSA[J]. *Int Urol Nephrol*, 1999, 31(3): 351-359.
- [9] Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, et al. Modern role of magnetic resonance and spectroscopy in the imaging of prostate cancer[J]. *Urol Oncol*, 2011, 29(1): 12-20.
- [10] Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, et al. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high spatial resolution[J]. *Radiology*, 1996, 198(3): 795-805.
- [11] 王霄英, 周良平, 蒋学祥. 前列腺三维磁共振波谱成像的初步研究[J]. *中国医学影像技术*, 2002(11): 1154-1157.
- [12] Petrillo A, Fusco R, Setola SV, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer detection: performance in patients with prostate-specific antigen values between 2.5 and 10 ng/mL[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39(5): 1206-1212.
- [13] Javali TD, Dwivedi DK, Kumar R, et al. Magnetic resonance spectroscopy imaging-directed transrectal ultrasound biopsy increases prostate cancer detection in men with prostate-specific antigen between 4-10 ng/mL and normal digital rectal examination[J]. *Int J Urol*, 2014, 21(3): 257-262.

(收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2015-01-16)

欢迎投稿

欢迎订阅