

· 论 著 ·

多模态超声鉴别前列腺良恶性病变的诊断价值

赵云鹏, 马振县, 王 臻, 聂 芳

兰州大学第二医院超声医学中心, 甘肃 兰州 730000

[摘要] **目的:** 探讨多模态超声鉴别前列腺良恶性病变的诊断价值。**方法:** 对2020年6月—2023年3月兰州大学第二医院228例可疑前列腺癌患者的临床、灰阶超声、彩色多普勒超声、弹性成像及超声造影特征进行单因素分析及多因素logistic回归分析, 并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 评判各超声特征单一应用及联合应用对鉴别前列腺良恶性病变的诊断价值。**结果:** 单因素分析显示, 年龄、前列腺体积、总前列腺特异性抗原(total prostate-specific antigen, tPSA)、游离前列腺特异性抗原(free prostate-specific antigen, fPSA)、前列腺特异性抗原密度(prostate-specific antigen density, PSAD)、病灶回声、有钙化、内外腺分界不清晰、外腺实质回声不均匀、包膜不光滑完整、多普勒基线评分法>2、应变弹性5分法>2、始增时间、始增速度、峰值强度、廓清时间、廓清速度差异均有统计学意义。多因素logistic分析显示, PSAD、病灶包膜不光滑完整、应变弹性5分法>2分、快进及高增强为前列腺癌的独立预测因子, 曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.881、0.627、0.743、0.701及0.620, 联合应用的AUC为0.936。**结论:** PSAD、病灶包膜不光滑完整、前列腺超声应变弹性5分法>2分、超声造影提示造影剂快进及高增强对前列腺良恶性病灶具有较高的诊断效能, 多种超声模态同时应用可以提高对前列腺癌的诊断效能。

[关键词] 前列腺癌; 经直肠超声; 弹性成像; 超声造影; 多模态超声

中图分类号: R737.25; R445.1 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.06.007

Diagnostic value of benign and malignant prostate lesions of multimodal ultrasonography ZHAO Yunpeng, MA Zhenxian, WANG Zhen, NIE Fang (Department of Medical Center of Ultrasound, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China)

Correspondence to: NIE Fang E-mail: Ery_nief@lzu.edu.cn

[Abstract] **Objective:** To investigate the diagnostic value of multimodal ultrasound of benign and malignant prostate lesions. **Methods:** The clinical, grayscale ultrasound, color Doppler ultrasound, elastography and contrast-enhanced ultrasound features of 228 patients with suspected prostate cancer in The Second Hospital of Lanzhou University from June 2020 to March 2023 were analyzed, and they were divided into benign group (114 cases) and malignant group (114 cases) according to the pathological results of puncture. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were performed on each modal ultrasound feature, independent predictors were screened, the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the diagnostic efficacy of single application and combination application of each ultrasound feature in the identification of benign and malignant prostate lesions was evaluated. **Results:** Univariate analysis showed that there were significant differences in age, volume, total prostate-specific antigen (tPSA), free prostate-specific antigen (fPSA), prostate-specific antigen density (PSAD), echo of the lesion, calcification, unclear boundary between internal and external glands, heterogeneous echo of external glands, unsmooth and intact capsule, Doppler baseline score >2, strain elasticity 5 score >2, initial increase time, initial increase speed, peak enhancement, clearance time and clearance speed. Multivariate logistic analysis showed that PSAD, nonsmooth and intact capsule, strain elasticity 5 score >2, fast advance and high contrast enhancement were independent predictors of benign and malignant prostate lesions, the area under curve (AUC) was 0.881, 0.627, 0.743, 0.701 and 0.620, respectively, and 0.936 for combined application. **Conclusion:** PSAD, the unsmooth and intact capsule of the lesion, the 5-point method of ultrasonic strain elasticity of the prostate >2 points, contrast-enhanced ultrasound indicating fast progression of the lesion and high enhancement are effective in the diagnosis of benign and malignant lesions of the prostate, multi-mode ultrasound can improve the diagnostic efficiency of prostate cancer.

[Key words] Prostate cancer; Transrectal ultrasound; Elastography; Contrast-enhanced ultrasound; Multimodal ultrasonography

基金项目: 甘肃省科技计划项目重点研发计划(21YF5FA122)

通信作者: 聂 芳 E-mail: Ery_nief@lzu.edu.cn

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 正成为全球老年男性发病率第一、死亡率第二的癌症^[1]。由于早期PCa的惰性表现, 多数患者发现病变时已进展到晚期。目前多参数磁共振成像是指南推荐诊断PCa性能较佳的影像学方法^[2-3], 但由于其成本及相关造影剂禁忌证的限制, 在基层医院的普及度并不高。因此, 需要一种更为便捷经济的影像学方法作为补充检查^[4]。

超声是一项被广泛使用的诊断前列腺疾病的影像学方法, 它具有经济、便捷、患者耐受良好等优点, 并且近年来随着超声造影、弹性成像等超声新技术的发展, 超声对前列腺疾病的诊断效能也有较大提升^[5]。本文旨在研究多模态超声鉴别前列腺良恶性病变的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2020年6月—2023年3月兰州大学第二医院超声医学中心行前列腺经直肠超声检查的228例患者, 共228个可疑病灶。纳入标准:

① 血清总前列腺特异性抗原 (total prostate-specific antigen, tPSA) 水平 >4.0 ng/mL或直肠指检触及结节; ② 未行前列腺穿刺; ③ 临床及超声相关资料完整。排除标准: ① 存在前列腺手术史或放化疗治疗史; ② 超声造影剂、药物过敏; ③ 因直肠手术史或个人原因拒绝经直肠超声检查。本研究获得医院伦理委员会批准, 所有参加本研究的患者均已签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

采用美国GE公司的E9超声诊断仪, 配RIC5-9-D直肠凸阵探头 (频率5~9 MHz), 以及日本Canon公司的i800超声诊断仪, 配11C-3直肠凸阵探头 (频率4~11 MHz)。嘱患者排空膀胱及直肠, 取左侧卧位, 将探头轻柔地置入患者直肠内, 清楚地显示前列腺横断面, 自基底部断面向尖部断面缓慢扫查, 确保无扫查盲区, 对可疑病灶所在断面及最大断面留取图像 (图1A)。采用彩色多普勒血流成像 (color Doppler flow imaging, CDFI) 观察血流分布情况。采用

多普勒基线评分法对可疑病灶的血流信号进行分级^[4, 6]: 1级, 正常表现 (仅在包膜及尿道周围存在血流信号); 2级, 可能正常 (从包膜分支延伸的对称性径向血流信号); 3级, 不确定 (外腺血流轻微不对称或血流信号轻度增多); 4级, 可能的癌症 (外腺血流明显不对称或血流信号明显增多); 5级, 高度可疑的癌症 (局灶性不对称或不规则型增多的血流信号, 图1B)。开启经直肠实时弹性成像 (transrectal real-time elastography, TRTE) 模式, 探头规律轻压腺体1~2次/s, 弹性图内出现稳定的曲线波形, 曲线波上下极不超过标准平行线为质控良好, 保存质控良好的图像并采用前列腺超声应变弹性5分法^[7]对可疑病灶的弹性情况进行分级 (图1C)。沿患者左臂肘正中静脉建立静脉通路开启造影模式, 机械指数设定为0.2~0.3, 聚焦于可疑病灶所在的层面, 团注造影剂声诺维 (SonoVue) 2.4 mL, 使用5 mL生理盐水冲洗管壁, 同步启动计时器, 记录动态影像150 s (图1D)。

1.3 超声引导下前列腺穿刺活检

患者腰麻后取截石位, 会阴部消毒, 行12核心系统活检, 对可疑病灶所在区域额外取2~3针组织, 取出的组织立即放入40%甲醛溶液中固定, 标记穿刺部位后送病理学检查。

1.4 图像分析

所有超声图像由2名经验丰富的超声科医师进行全面扫查及图像分析, 识图赋分时对病理学检查结果未知。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0进行统计学分析, 符合正态分布的连续数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组正态分布连续数据采用 t 检验进行比较, 多组正态分布数据使用方差分析进行比较; 不符合正态分布的以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组非正态分布连续数据使用Wilcoxon检验进行比较, 多组非正态分布连续数据使用Kruskal-Wallis检验进行比较; 计数资料以 $n (%)$ 表示, 采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验进行比较。将组间差异有统计学意义的因素纳入二元logistic回归模型 (向后逐步法), 对模型拟合度以Hosmer-Lemeshow拟合优度检验, 建立受

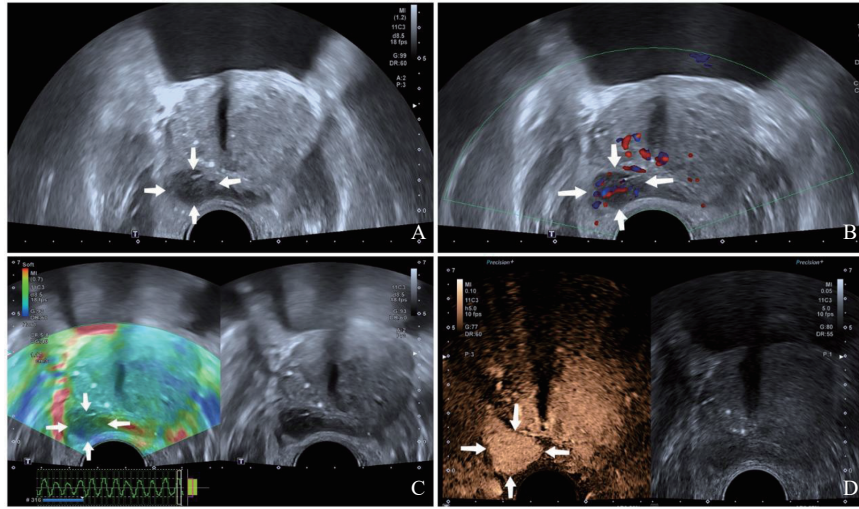


图1 前列腺多模态超声图像

A: 灰阶超声示前列腺右侧外腺低回声结节; B: CDFI示结节内血流信号丰富, 呈局灶性不对称性, 形态紊乱, 多普勒基线评分法5分; C: 弹性成像示结节内大部分区域呈深绿色与蓝色, 超声应变弹性5分法5分; D: 超声造影示结节呈局灶性高增强, 增强早于周围前列腺组织。

试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线并计算曲线下面积 (area under curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

病理学检查结果显示, 114例患者病灶为良性, 其中85例患者为良性前列腺增生, 8例患者为前列腺炎, 18例患者为前列腺增生伴前列腺炎, 3例患者为肉芽肿性前列腺炎; 114例患者病灶为恶性, 其中112例患者为前列腺腺癌, 2例为前列腺神经内分泌癌。

2.2 临床及超声特征

2.2.1 临床、常规超声、弹性成像及超声造影特征单因素分析

良恶性组间比较显示, 年龄、前列腺体积、

tPSA、游离前列腺特异性抗原 (free prostate-specific antigen, fPSA)、前列腺特异性抗原密度 (prostate-specific antigen density, PSAD)、病灶回声、有钙化、内外腺分界不清晰、外腺实质回声不均匀、包膜不光滑完整、多普勒基线评分法 > 2 、应变弹性5分法 > 2 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); fPSA/tPSA、双侧叶不对称、突入膀胱、有筛状结构、有中线结构等差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。超声造影特征中始增时间 (造影剂开始增强时间)、始增速度 (相较于周围正常前列腺组织, 病灶内造影剂开始增强时间)、造影峰值强度、廓清时间 (造影剂开始廓清时间)、廓清速度 (相较于周围正常前列腺组织, 病灶内造影剂开始廓清时间) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 病灶增强形态 (是否均匀)、存在无增强区差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表1)。

表1 临床、常规超声、弹性成像及超声造影特征

临床及超声特征	总体 (n=228)	良性组 (n=114)	恶性组 (n=114)	n (%)	P值
年龄/岁 $\bar{x} \pm s$	67.57 \pm 8.20	65.89 \pm 7.86	69.25 \pm 8.21		0.0020
体积/mL	48.82 (34.08~67.97)	52.14 (39.59~73.83)	43.28 (30.98~62.04)		0.0038
tPSA/(ng·mL ⁻¹)	16.73 (7.04~56.73)	8.16 (5.18~17.66)	44.15 (16.35~100.00)		<0.0001

续表

临床及超声特征	总体 (n=228)	良性组 (n=114)	恶性组 (n=114)	P值
fPSA/ (ng·mL ⁻¹)	2.02 (1.00~5.90)	1.29 (0.70~2.38)	4.42 (1.81~17.00)	<0.0001
PSAD	0.34 (0.13~1.10)	0.16 (0.10~0.26)	0.97 (0.43~1.56)	<0.0001
常规超声				
病灶回声				0.0072
低回声	133 (58.33)	56 (49.12)	77 (67.54)	
等或高回声	95 (41.67)	58 (50.88)	37 (32.46)	
有钙化	103 (45.18)	35 (30.70)	68 (59.65)	<0.0001
内外腺分界不清晰	63 (27.63)	16 (14.04)	47 (41.23)	<0.0001
外腺实质回声不均匀	168 (73.68)	69 (60.53)	99 (86.84)	<0.0001
包膜不光滑完整	57 (25.00)	14 (12.28)	43 (37.72)	<0.0001
多普勒基线评分法				<0.0001
≤2	92 (40.35)	71 (62.28)	21 (18.42)	
>2	136 (59.65)	43 (37.72)	93 (81.58)	
应变弹性5分法				<0.0001
≤2	106 (46.49)	77 (67.54)	29 (25.44)	
>2	122 (53.51)	37 (32.46)	85 (74.56)	
CEUS特征				
始增时间/s	19 (17~22)	20 (17~23)	18 (15~21)	0.0011
始增速度				<0.0001
慢进或等进	125 (54.82)	91 (79.82)	34 (29.82)	
快进	103 (45.18)	23 (20.18)	80 (70.18)	
造影峰值强度				<0.0001
非高增强	93 (40.78)	75 (65.79)	18 (15.79)	
高增强	135 (59.22)	39 (34.21)	96 (84.21)	
廓清时间/s	41 (36~45.5)	41 (37~48)	40 (35~45)	0.0344
廓清速度				0.0354
慢退或等退	93 (40.78)	55 (48.25)	38 (33.33)	
快退	135 (59.22)	59 (51.75)	76 (66.67)	

2.2.2 多因素logistic回归分析

将单因素分析中 $P < 0.05$ 的特征纳入二元logistic回归模型, 结果显示, PSAD、病灶包膜不光滑完整、应变弹性5分法 >2 、始增速度为快进、峰值强度为高增强是PCa的独立危险因素。

以独立危险因素为自变量, 病理学检查结果良恶性为因变量建立联合诊断的回归方程:

$\text{Logit}(P) = 2.11X_1 + 2.36X_2 + 1.719X_3 + 1.746X_4 + 3.268X_5 - 5.964$, X_1 为PSAD; X_2 为包膜是否光滑完整(0: 光滑完整, 1: 不光滑完整); X_3 为超声应变弹性5分法(0: ≤ 2 , 1: > 2); X_4 为始增速度(0: 慢进或等进, 1: 快进); X_5 为峰值强度(0: 低增强或等增强, 1: 高增强)。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验模型显著性为0.967, 表明模型拟合度优异(表2)。

表2 多因素logistic回归分析

临床及超声特征	β	标准误	Wald值	P值	OR (95% CI)
PSAD (X_1)	2.110	0.796	7.023	0.008	8.247 (1.732~39.261)
包膜不光滑完整 (X_2)	2.360	1.006	5.501	0.019	10.591 (1.474~76.110)
应变弹性5分法 >2 (X_3)	1.719	0.631	7.432	0.006	5.581 (1.621~19.210)
始增速度为快进 (X_4)	1.746	0.702	6.193	0.013	5.732 (1.449~22.678)
峰值强度为高增强 (X_5)	3.268	1.086	9.057	0.003	26.266 (3.126~220.698)
常量	-5.964	1.482	16.193	<0.001	0.003

2.2.3 单一超声特征及联合诊断模型对前列腺良恶性病灶的诊断价值

绘制ROC曲线并计算AUC, PSAD、病灶包膜不光滑完整、应变弹性5分法 >2 、始增速度为快进、峰值强度为高增强及五者联合鉴别前列腺良恶性的AUC分别为0.881、0.627、0.743、0.701、0.620及0.936 ($P<0.05$), 联合诊断模型的AUC均高于单个特征。PSAD的截断值、灵敏度、特异度及约登指数分别为0.418, 0.872、0.830及0.702。联合诊断模型的截断值、灵敏度、特异度及约登指数分别为0.405、0.947、0.792及0.739 (图2)。

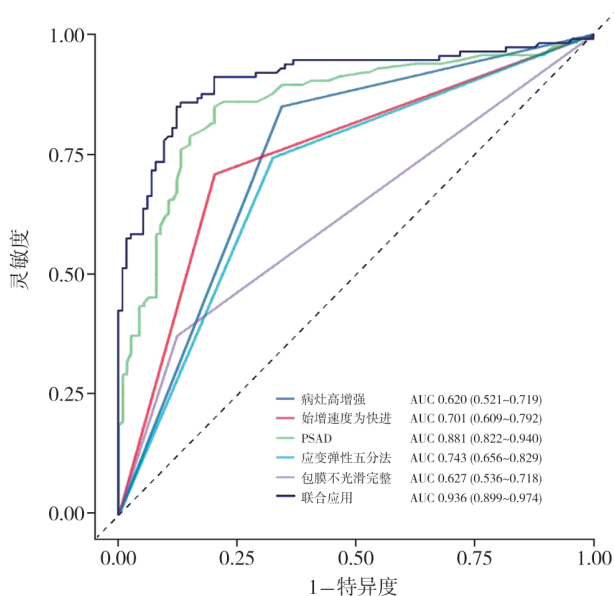


图2 临床、常规超声、弹性成像及超声造影特征及联合应用的ROC曲线

3 讨论

PCa已逐渐成为威胁老年男性健康的第一大癌^[1], 但由于其早期的惰性变现, 多数患者发

现时已进展为较高级别的PCa, 因此, PCa的早期筛查尤为重要。PSA是一种被广泛接受用于筛查诊断前列腺肿瘤的实验室指标, 但一些前列腺良性病变也会导致PSA水平的升高, 因而PSA鉴别前列腺良恶性病变的灵敏度尚可, 但特异度较低^[8]。PSAD是PSA的一种衍生指标, 指PSA与前列腺体积的比值^[9]。有研究^[10-11]指出, PCa患者的前列腺体积较前列腺良性病变患者更小, 因此PSDA较PSA可以更好地鉴别前列腺良恶性病灶。本研究中, PSAD是PCa的独立预测因子, 其灵敏度和特异度为0.872和0.830, AUC为0.881, 当PSAD大于0.418时, 对病灶的判断更趋向于恶性, 符合上述解释。除此之外, 良性病灶大多不会破坏包膜, 其包膜大多光滑完整, 部分高级别恶性病灶侵袭性强, 突破包膜者更为常见, 但也有小部分患者因前列腺增生症导致腺体体积过大, 突破包膜而突入膀胱。PCa癌灶通常血供更为丰富, CDFI可以观察组织内血流分布情况^[12], 本研究采用多普勒基线评分法对可疑病灶的血流信号进行分级, 以血流分级大于2级为阳性结果, 检出PCa的灵敏度和特异度分别为0.816和0.622, 但血流分级并非PCa的独立预测因子, 其原因可能为前列腺肿瘤常伴有微小血管的形成, 而CDFI没有较佳的微小血管的检测能力^[13]。

PCa的发生、发展伴随着细胞密度的增加以及胶原物质的沉积, 使癌灶相较于正常前列腺组织密度更大, 组织更硬^[12]。本研究采用Xu等^[7]创立的前列腺超声应变弹性5分法对TRTE图像进行分析, 以弹性分级大于2级为阳性结果, 检出PCa的灵敏度和特异度分别为0.746和0.675, 且弹性分级大于2级为PCa的独立预测因子, AUC为0.743, 与Xu等的研究结果相似。TRTE是一种较好的鉴别前列腺良恶性病变的超

声模式, 刘玉珊等^[13]的研究中, TRTE对PCa诊断的灵敏度和特异度分别为90.1%和80.6%。Ma等^[14]的研究表明, 前列腺TRTE引导靶向活检的每个核心癌症检出率(44%)显著高于系统活检(30%)。此外, 有研究^[15]显示, 当前列腺体积过大或出现钙化灶时, 会影响TRTE对癌灶的检测能力。本研究中并未除外前列腺体积过大的患者及存在大量钙化灶的患者, 可能是本研究TRTE鉴别前列腺良恶性病变灵敏度和特异度不高的原因。

超声造影利用造影剂微泡背向散射产生的非线性信号, 改善微血管的检测及成像效果, 通过显示病灶内微循环灌注达到诊断目的^[16]。本研究中恶性病灶相较于良性病灶, 始增时间早, 增强速度快, 峰值强度高, 同时廓清时间早, 廓清速度快。这可能与前列腺恶性病灶新生血管丰富, 且多由动脉供血有关^[17]。其中, 病灶始增速度为快进、峰值强度为高增强为PCa的独立预测因子, 两者鉴别前列腺良恶性病变的灵敏度分别为0.702、0.798, 特异度分别为0.842、0.658, AUC分别为0.701、0.620。联合两个超声造影特征, 灵敏度、特异度及AUC为可分别达0.860、0.860及0.757, 具有较高的诊断效能。

此外, 本研究存在一定局限性。首先, 本研究为单中心回顾性研究, 样本量较小, 尚需要更大样本量研究进行验证。其次, 本研究仅停留于前列腺良恶性疾病的鉴别诊断, 未对恶性病灶分层研究。下一步研究应扩大样本量, 联合临床及超声定性定量参数对临床显著性PCa与非显著性PCa进行进一步分层研究。

综上所述, PSAD、病灶包膜不光滑完整、前列腺超声应变弹性5分法>2分、超声造影提示病灶造影剂呈快进及高增强对前列腺良恶性病灶具有较高的诊断效能, 多种超声模式同时应用可提高PCa的诊断效能。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33.
- [2] MOTTET N, VAN DEN BERGH R C N, BRIERS E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer–2020

update. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(2): 243–262.

- [3] 张俊, 尹雪梅, 巩志刚, 等. 基于PI-RADS v2.1对临床显著前列腺癌的诊断效能及一致性的研究 [J]. *肿瘤影像学*, 2023, 32(3): 250–255.
- [4] GREY A D R, SCOTT R, SHAH B, et al. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): 428–438.
- [5] 李小青, 王志刚. 超声影像技术在前列腺癌诊断中的应用 [J]. *临床超声医学杂志*, 2016, 18(4): 254–255.
- [6] HALPERN E J, RAMEY J R, STRUP S E, et al. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging [J]. *Cancer*, 2005, 104(11): 2373–2383.
- [7] XU G, FENG L J, YAO M H, et al. A new 5-grading score in the diagnosis of prostate cancer with real-time elastography [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7): 4128–4135.
- [8] LUNDGREN P O, KJELLMAN A, NORMING U, et al. Association between one-time prostate-specific antigen (PSA) test with free/total PSA ratio and prostate cancer mortality: a 30-year prospective cohort study [J]. *BJU Int*, 2021, 128(4): 490–496.
- [9] NORDSTRÖM T, AKRE O, ALY M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018, 21(1): 57–63.
- [10] YAMASHIRO J R, DE RIESE W T W. Any correlation between prostate volume and incidence of prostate cancer: a review of reported data for the last thirty years [J]. *Res Rep Urol*, 2021, 13: 749–757.
- [11] LOPHATANANON A, LIGHT A, BURNS-COX N, et al. Re-evaluating the diagnostic efficacy of PSA as a referral test to detect clinically significant prostate cancer in contemporary MRI-based image-guided biopsy pathways [J]. *J Clin Urol*, 2023, 16(4): 264–273.
- [12] 袁宇衡, 刘亭, 贺志香, 等. 经直肠超声检查联合彩色多普勒血流成像在前列腺癌诊断中的应用价值 [J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(19): 65–67.
- [13] 刘玉珊, 徐冉, 曾施, 等. 多种超声模式在前列腺癌诊断中的应用价值比较 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2023, 34(4): 250–254.
- [14] MA Q, YANG D R, XUE B X, et al. Transrectal real-time tissue elastography targeted biopsy coupled with peak strain index improves the detection of clinically important prostate cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 210–216.
- [15] BARR R G, COSGROVE D, BROCK M, et al. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 5. prostate [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(1): 27–48.
- [16] GURWIN A, KOWALCZYK K, KNECHT-GURWIN K, et al. Alternatives for MRI in prostate cancer diagnostics—review of current ultrasound-based techniques [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(8): 1859.
- [17] CORREAS J M, HALPERN E J, BARR R G, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer [J]. *World J Urol*, 2021, 39(3): 661–676.

(收稿日期: 2023-08-09 修回日期: 2023-09-17)