

# 经直肠超声引导下“6+X”点法前列腺穿刺活检诊断前列腺癌的临床价值分析

张晖 段清 卓娜 田晶

**【摘要】目的** 探讨经直肠超声引导下前列腺穿刺活检诊断前列腺癌的临床价值。**方法** 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、SCI、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库等数据库，检索时间截至 2015 年 1 月。由 3 位研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价质量，文献筛选严格按照纳入和排除标准，纳入研究的质量评估采用诊断性试验质量评价 (QUADAS) 评分量表，灵敏度<sub>合并</sub>、特异度<sub>合并</sub>、诊断比值比 (DOR) 及其 95%CI、综合受试者工作特征 (SROC) 曲线下面积 (AUC) 和 Q\* 指数均采用 Meta-Disc 1.4 软件进行统计学分析。**结果** 最终纳入 5 项基于中国人群的研究。荟萃结果显示：经直肠超声引导下前列腺穿刺活检诊断前列腺癌的灵敏度<sub>合并</sub> 为 0.84 (95%CI 为 0.79~0.89)，特异度<sub>合并</sub> 为 0.98 (95%CI 为 0.94~0.99)，DOR<sub>合并</sub> 为 170.95 (95%CI 为 55.68~524.84)，SROC AUC 为 0.9625，Q\* 指数为 0.9082。**结论** 直肠超声引导下前列腺穿刺活检早期诊断前列腺癌具有很高的临床价值。

**【关键词】** 前列腺肿瘤；活组织检查，针吸；超声检查；“6+X”点法；Meta 分析

**Meta-analysis of the diagnostic value of transrectal ultrasound-guided "6+X" points biopsy in prostate cancer** Zhang Hui, Duan Qing, Zhuo Na, Tian Jing. Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Tian Jing, Email: 13821777622@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the diagnostic value of transrectal ultrasound-guided "6+X" points biopsy in prostate cancer. **Methods** All eligible databases were searched using the keywords, and the literature was evaluated by QUADAS. Statistical analysis was performed using Meta-Disc 1.4. **Results** Five studies satisfied the inclusion criteria. The transrectal ultrasound-guided "6+X" points biopsy in the diagnosis of prostate cancer exhibited the following characteristics: sensitivity, 0.84 (95%CI, 0.79–0.89); specificity, 0.98 (95%CI, 0.94–0.99); positive likelihood ratio, 26.06 (95%CI, 2.87–236.68); negative likelihood ratio, 0.21 (95%CI, 0.16–0.28); and diagnostic odds ratio, 170.95 (95%CI, 55.68–524.84). The summary receiver operating characteristic curve indicated that the maximum joint sensitivity and specificity (Q\*-value) were 0.9625, and the Q index value was 0.9082. **Conclusion** Transrectal ultrasonography combined with "6+X" method had high clinical value in the early diagnosis of prostate cancer.

**【Key words】** Prostatic neoplasms; Biopsy, needle; Ultrasonography; "6+X" biopsy; Meta-analysis

前列腺癌是中老年男性常见的泌尿生殖系肿瘤。2015 年全球癌症统计结果显示，欧美国家新发癌症病例中前列腺癌已居第一位，2014 年至 2015 年前列腺癌新增病例数为 220 800，年增长率为 26%，年死亡人数为 27 540，年病死率为 9%<sup>[1]</sup>。

全球前列腺癌的发病率呈逐年上升的趋势，早发现、早诊断和早治疗是前列腺癌防治的关键，也是临床医师普遍关注的热点问题，对提高患者生存质量、延长生存时间等具有重要的临床意义。“6+X”点法前列腺穿刺活检术是指在标准的经直肠超声引导 6 点前列腺系统穿刺活检术的同时，增加异常可疑回声结节或区域的 X 定点穿刺<sup>[2]</sup>。目前临床上对前列腺穿刺针数存在较大争议，为此，本研究在综合了国内数据的基础上进行分析，现报告如下。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.04.008

基金项目：国家自然科学基金青年项目 (81202024)

作者单位：300211，天津医科大学第二医院超声科

通信作者：田晶 (Email: 13821777622@163.com)

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

以“prostate neoplasms、prostate cancer、transrectal ultrasound-guided biopsy”等为主要检索词,计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、SCI 等外文数据库;并以“前列腺癌、经直肠超声检查、前列腺穿刺”等为主要检索词,计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库等中文数据库,时间截至 2015 年 1 月。此外,本研究还对课题相关原文及综述中所列出的参考文献进行手工检索。

### 1.2 文献选择标准

根据 Cochrane 协作网筛选与诊断试验方法组中关于诊断试验性研究的纳入标准,具体制定文献纳入标准如下:①中文和英文文献;②所有研究对象均进行经直肠超声引导下前列腺穿刺活检和手术病理检查,诊断的金标准为穿刺或手术后病理诊断阳性;③研究的对象是人,研究目的为评价经直肠超声引导下“6+X”点法穿刺活检对前列腺癌的诊断价值;④文献能直接或间接提供原始数据,可分别计算出此方法诊断前列腺癌的真阳性值、假阳性值、真阴性值和假阴性值;⑤因前列腺癌发病具有显著地域性,本研究只入组中国的前列腺癌患者;⑥若数据重复发表,选择其中最详尽的数据或最近发表的文献。排除标准:①中文和英文以外的文献;②非原始研究;③动物试验等基础性研究;④发表类型为综述、信件、评论、社论、病例报告的文章。

### 1.3 资料提取和质量评估

由 3 名评价员独立复习文献并提取资料,按照纳入及排除标准选择文献,对于不能确定是否入选者,需要阅读全文,如遇分歧,通过 3 名评价员集体讨论协商解决。需要提取的信息主要包括研究的第一作者、发表时间、研究对象所在国家、研究对象病例数、是否使用盲法以及各参数值,包括真阳性值、假阳性值、真阴性值、假阴性值、灵敏度和特异度。纳入研究的文献质量评估采用诊断性试验质量评价评分量表,该量表可从偏倚、变异和报告质量等三方面对纳入文献进行评价,找出各种偏倚和变异产生的原因。每一条标准分为“是”、“否”、“不清楚”3 个评价等级,“是”为满足此

条标准,“否”为不满足或未提及,“不清楚”为部分满足或从文献中无法得到足够的信息。

### 1.4 诊断效能评价指标

诊断效能评价指标包括:灵敏度<sub>合并</sub>、特异度<sub>合并</sub>、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)以及综合受试者工作特征(summary receiver operating characteristics, SROC)曲线下面积(area under curve, AUC)和 Q\* 指数。根据纳入研究提供的原始数据,分别计算真阳性值、假阳性值、真阴性值和假阴性值,计算出每个试验的灵敏度、特异度、准确率。计算合并灵敏度、合并特异度、合并诊断优势比及其 95%CI,并绘制出两种诊断的 SROC 曲线。

### 1.5 统计学分析

本研究利用 Meta Disc 1.4 软件进行异质性检验和合并统计量分析。异质性判断:若  $I^2$  值 < 50%,提示无明显的异质性,采用固定模型进行 Meta 分析;若  $I^2$  值 > 50%,采用随机效应模型对准确性指标进行汇总处理。Meta 回归分析用来分析同一种检查手段在不同研究中的诊断差异:若存在异质性,通过回归分析判断异质性的来源、大小以及异质性对 Meta 分析中单个效应量的影响。根据异质性分析结果,计算汇总统计量。

## 2 结果

计算机兼手工检索相关文献 487 篇,其中,英文文献 464 篇。严格根据本研究入组标准进行文献筛选,排除不符合本研究纳入标准的文献,最终纳入 5 项临床研究(表 1)<sup>[3-7]</sup>。这 5 项研究分布于 2010 年至 2015 年,纳入研究的病例数为 40~127 例,共涉及 430 例患者。对纳入研究的方法学质量进行评价,发现所有研究均与金标准进行了比较。

各项研究的灵敏度( $P=82.5$ ,  $P=0.0001$ )、特异

表 1 纳入研究的基本信息

Table 1 Basic informations of the inclusion researches

研究者	发表年份	病例数	TP	FP	FN	TN	QUADAS 评分
董霏等 <sup>[3]</sup>	2013	127	36	0	9	82	11
丁锡奇等 <sup>[4]</sup>	2010	40	14	5	2	19	11
邓晓俊等 <sup>[5]</sup>	2012	57	54	0	0	3	10
鹿文静等 <sup>[6]</sup>	2013	126	63	0	18	45	12
丁波等 <sup>[7]</sup>	2015	80	22	0	7	51	11

注:表中,TP:真阳性值;FP:假阳性值;FN:假阴性值;TN:真阴性值;QUADAS:诊断性试验质量评价。

度( $P=88.6$ ,  $P=0.0000$ )、阳性似然比( $P=89.5$ ,  $P=0.0000$ )之间均存在异质性,故 Meta 分析合并效应量时采用随机效应模型。灵敏度<sub>合并</sub>、特异度<sub>合并</sub>、阳性似然比、阴性似然比以及 DOR 等汇总值分别为 0.84(95%CI 0.79~0.89)、0.98(95%CI 0.94~0.99)、26.06(95%CI 2.87~236.68)、0.21(95%CI 0.16~0.28)及 170.95(95%CI 55.68~524.84)。SROC 曲线的 AUC 为 0.9625,  $Q^*$  指数为 0.9082, 提示经直肠超声引导下“6+X”点法前列腺穿刺活检诊断前列腺癌的效能中等(图 1)。

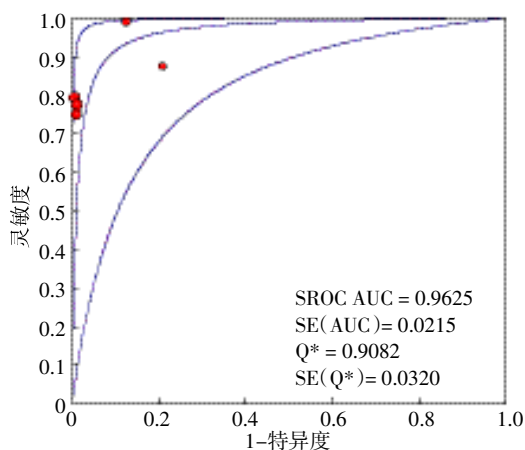


图 1 经直肠超声引导下“6+X”点法前列腺穿刺活检诊断前列腺癌的受试者工作特征曲线

Fig.1 The summary receiver operating characteristics curves of transrectal ultrasound guided "6+X" points biopsy in diagnosing prostate cancer

### 3 讨论

前列腺癌是欧美国家中男性最常见的恶性肿瘤之一,并且是造成男性肿瘤死亡的第二大原因。当前,我国前列腺癌的发病率呈逐年上升的趋势,虽然总发病率仍低于欧美,但是随着我国老龄人口的增多、工业化环境污染的加重和饮食生活习惯的改变,前列腺癌在中国将成为泌尿外科最常见的肿瘤之一。1993 年我国前列腺癌的发病率为 1.71/10 万,1997 年上升至 2.0/10 万,到 2000 年为 4.55/10 万<sup>[8-11]</sup>。与欧美国家不同,由于我国对易感人群进行的普查工作的相对滞后,约 70% 的初诊前列腺癌患者已经是晚期前列腺癌<sup>[4-6]</sup>。因此,针对前列腺癌的早诊断、早治疗进行研究具有非常重要的意义。

前列腺癌的早期临床表现常无明显特异性,多数患者就诊时往往已到病程中晚期,从而失去了手术切除肿瘤病灶的机会。肿瘤患者的早期诊断、早

期治疗和早期预防能够显著降低疾病的病死率。因此,及早发现一种灵敏度和特异度高的影像学和实验室检查方法显得尤为重要,目前病理诊断仍是诊断前列腺癌的金标准。直肠指检、血清前列腺特异性抗原以及经直肠超声检查被认为是筛查前列腺癌最常规的手段。1989 年 Hodge 等<sup>[2]</sup>提出经直肠超声引导下 6 点法前列腺穿刺活检用于前列腺癌的诊断,使前列腺癌诊断率提高了 20%~30%。但是,六点法前列腺穿刺诊断前列腺癌的假阴性率可高达 23%~42%,所以关于前列腺穿刺点的数目一直存在较大争议,穿刺点数较少可能导致前列腺癌的漏诊率提高,穿刺点数增多虽然可以提高前列腺癌的检出率,但同时加大了患者痛苦,增加了并发症发生的几率(例如:血尿、感染、出血等),因此,“6+X”点穿刺方法受到人们的重视并在临床中得到广泛应用<sup>[12-13]</sup>。

所谓“6+X”点穿刺是指在前列腺左、右侧叶的底、中、尖部各穿刺一针的基础上,结合经直肠 B 超在前列腺可疑区域再次增加穿刺 X 针,多数情况下为 2~4 针。本研究分析发现,经直肠超声引导下“6+X”点法前列腺穿刺活检诊断前列腺癌的灵敏度较高,具有极好的特异度,可以作为穿刺诊断前列腺癌的标准方法。

因此,“6+X”点法前列腺穿刺活检术安全有效、定位准确、并发症少,可以提高前列腺癌的检出率,对前列腺癌及前列腺其他疾病的诊断和鉴别诊断有较高的临床应用价值。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [ 2 ] Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate [J]. J Urol, 1989, 142(1): 71-74, 75.
- [ 3 ] 董霏,吴顺营,朱浩,等.经直肠超声引导 6+X 点前列腺穿刺活检诊断前列腺癌的临床价值[J].中国男科学杂志,2013, 27(11): 39-40, 54.
- [ 4 ] 丁锡奇,李光,向从明,等.经直肠超声引导下“6+X”前列腺穿刺活检术诊断前列腺癌的临床分析[J].中国实用医药,2010, 5(5): 46-47.
- [ 5 ] 邓晓俊,郎根强,章益峰,等.经直肠超声引导下“6+X”点法前列腺穿刺活检术在 PSA 值>20 ng/ml 患者前列腺癌诊断中的价值[J].国际泌尿系统杂志,2012, 32(1): 6-7.

(下转第 335 页)

- [11] Iizuka D, Imaoka T, Nishimura M, et al. Aberrant microRNA expression in radiation-induced rat mammary cancer; the potential role of miR-194 overexpression in cancer cell proliferation[J]. *Radiat Res*, 2013, 179(2): 151-159.
- [12] 刘聪. MicroRNA 在辐射致癌中的作用及其辐射生物学效应研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [13] 胡铮, 铁轶, 孙志贤, 等. 电离辐射诱导 microRNA 研究进展[J]. *军事医学*, 2011, 35(3): 236-239.
- [14] 肖海楠, 段广新, 张燕娟, 等. miRNA-34c 对肺腺癌 A549 细胞的辐射增敏效应[J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2012, 32(2): 157-160.
- [15] Wang J, He J, Su F, et al. Repression of ATR pathway by miR-185 enhances radiation-induced apoptosis and proliferation inhibition[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: 699 [2015-01-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3702279/pdf/cddis2013227a.pdf>.
- [16] Upraity S, Kazi S, Padul V, et al. MiR-224 expression increases radiation sensitivity of glioblastoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448(2): 225-230.
- [17] Lynam-Lennon N, Reynolds JV, Marignol L, et al. MicroRNA-31 modulates tumour sensitivity to radiation in oesophageal adenocarcinoma[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(12): 1449-1458.
- [18] Surova O, Akbar NS, Zhivotovsky B. Knock-down of core proteins regulating microRNA biogenesis has no effect on sensitivity of lung cancer cells to ionizing radiation[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(3): 33134[2015-01-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316564/pdf/pone.0033134.pdf>.
- [19] 张珠博, 王小春. 肿瘤细胞辐射敏感度调节新靶点——miRNAs [J]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(12): 1193-1196.
- [20] 陈鑫, 车少敏, 惠蓓娜, 等. 食管鳞癌放射抗拒的相关 microRNA 筛选[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2013, 34(3): 296-301.
- [21] 曲昌菊, 王旭丹, 杨惠玲, 等. 相同遗传背景不同辐射抗拒鼻咽癌细胞 miRNA 差异表达的研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(3): 484-488.
- [22] Ke G, Liang L, Yang JM, et al. MiR-181a confers resistance of cervical cancer to radiation therapy through targeting the pro-apoptotic PRKCD gene[J]. *Oncogene*, 2013, 32(25): 3019-3027.
- [23] Anastasov N, Höfig I, Vasconcellos IG, et al. Radiation resistance due to high expression of miR-21 and G2/M checkpoint arrest in breast cancer cells[J/OL]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 206[2015-01-04]. <http://www.ro-journal.com/content/7/1/206>.
- [24] 郭鲜花, 王仲文. 电离辐射旁效应的研究进展及其潜在意义[J]. *辐射防护*, 2009, 29(1): 25-33.
- [25] Kovalchuk O, Zemp FJ, Filkowski JN, et al. microRNAome changes in bystander three-dimensional human tissue models suggest priming of apoptotic pathways[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(10): 1882-1888.
- [26] Ilnytsky Y, Koturbash I, Kovalchuk O. Radiation-induced bystander effects in vivo are epigenetically regulated in a tissue-specific manner[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2009, 50(2): 105-113.
- [27] 龙爽, 粟永萍, 任洞, 等. 小鼠微小 RNA miR-21 真核表达载体构建及其在 293 细胞的活性表达[J]. *局解手术学杂志*, 2014, 23(2): 111-114.
- [28] Wang T, Feng Y, Sun H, et al. miR-21 regulates skin wound healing by targeting multiple aspects of the healing process[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(6): 1911-1920.

(收稿日期: 2015-01-04)

(上接第 310 页)

- [6] 鹿文静, 唐益君, 刘纪蓉, 等. 超声引导下经直肠“6+X”点法前列腺穿刺活检术的临床应用[J]. *河北医药*, 2013, 35(20): 3087-3088.
- [7] 丁波, 李秀兰, 孙文兵, 等. 经直肠超声引导下 6+X 点穿刺活检术在老年前列腺癌诊断中的应用价值[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(10): 2728-2729.
- [8] Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics, 2001[J]. *CA Cancer J Clin*, 2001, 51(1): 15-36.
- [9] Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004[J]. *CA Cancer J Clin*, 2004, 54(1): 8-29.
- [10] Boyle P, Levin B. *World Cancer Report, 2008*[R]. Lyon: International agency for research on cancer, 2008.
- [11] 徐志兵, 王国民, 孙立安, 等. 上海市市区前列腺癌发病情况调查分析[J]. *中国临床医学*, 2003, 10(3): 344-346.
- [12] 王国民, 武睿毅. 我国前列腺癌实验研究的现状和展望[J]. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(9): 1031-1034.
- [13] Abrahamsson PA. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate[J]. *Endocr Relat Cancer*, 1999, 6(4): 503-519.

(收稿日期: 2015-05-28)