

•前列腺癌防控专题•

MRI联合靶向穿刺对比系统穿刺用于前列腺癌筛查的随机对照研究(STHLM3-MRI研究)解读

马金超, 曹煜东, 王硕, 杜鹏*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 泌尿外科,
恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要: 前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一。长期以来, 关于人群前列腺癌的前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 筛查有争议, 尤其是存在过度诊断和过度治疗的问题。近年来, 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术在前列腺癌的早期诊断中应用广泛, MRI不仅可识别前列腺的微小病变, MRI靶向融合穿刺还可以提高临床显著意义前列腺癌的诊断率。但关于PSA联合MRI的筛查模式是否适用于群体筛查值得探究。基于此, 来自瑞典卡罗琳斯卡学院的研究团队开展了一项基于人群的前瞻性随机对照临床研究 (STHLM3-MRI), 旨在探索比较MRI+融合穿刺对比传统穿刺在前列腺癌筛查中的应用效能, 该研究于2021年7月在《新英格兰医学杂志》在线发表。研究结果证实: 在PSA ≥ 3 ng/ml基础上, MRI靶向融合穿刺联合系统穿刺对比传统系统穿刺, 提高了临床显著性前列腺癌的检测率, 并减低了传统筛查的过度检测。该研究对目前大规模人群前列腺癌筛查中过度穿刺、诊断的问题提出了解决思路, 为前列腺癌精准筛查提供重要的依据。

关键词: 前列腺癌; 筛查; 前列腺特异性抗原; 磁共振成像; 非劣效性试验

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)03-015-05

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.03.04

Interpretation of MRI-Targeted biopsy contrast systematic biopsy for prostate cancer screening in a randomized controlled study (STHLM3-MRI study)

Ma Jinchao, Cao Yudong, Wang Shuo, Du Peng

Department of Urology, Peking University Cancer Hospital, Beijing 100142, China

Corresponding author: Du Peng, E-mail: dupeng9000@126.com

Abstract: Prostate cancer is one of the most common malignant tumors in men. For a long time, prostate specific antigen (PSA) screening for prostate cancer has been controversial, especially overdiagnosis and overtreatment. In recent years, magnetic resonance imaging (MRI) technology has been widely used in the early diagnosis of prostate cancer. MRI can not only identify small lesions of the prostate, but also improve the diagnostic rate of clinically significant prostate cancer by targeting fusion puncture. However, it is worth exploring whether the screening mode of PSA combined with MRI is suitable for population screening. In July 2021, Eklund et al published a population-based prospective randomized controlled clinical study (STHLM3-MRI) on the *New England Journal of Medicine*. The results confirmed that based on PSA ≥ 3 ng/ml, MRI targeted fusion puncture combined with systematic puncture compared with traditional systematic puncture, improved the detection rate of clinically significant prostate cancer and reduced the over-detection of traditional screening. The study addresses the problem of overdiagnosis in large-scale population screening for prostate cancer, rewrites the current pattern of prostate cancer screening, and provides an important basis for accurate screening of prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer; Screening; Prostate specific antigen; Magnetic resonance imaging; Non-inferiority trial

马金超和曹煜东对本文有同等贡献

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (2022-1G-1021)

※通信作者: 杜鹏, E-mail: dupeng9000@126.com

瑞典卡罗琳斯卡学院的研究团队开展了一项基于人群的前瞻性随机对照临床研究(STHLM3-MRI),旨在探索比较MRI+融合穿刺对比传统穿刺在前列腺癌筛查中的应用效能,于2021年7月在《新英格兰医学杂志》上在线发表^[1],本文旨在对其进行系统解读。

1 研究背景

前列腺癌是泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率在全球男性恶性肿瘤中位列第2位和第5位,在中国男性位列第6位和第7位^[2]。自20世纪80年代起,前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)检测在欧美国家开始广泛应用于前列腺癌筛查,前列腺癌的检出率显著提高,但死亡率逐渐下降。但是目前关于在人群中进行PSA筛查的有效性在学术界存在争议。三项随机对照研究(PLCO研究、ERSPC研究、CAP研究)^[3-5]通过长期随访发现PSA筛查可能造成过度穿刺、过度诊断和过度治疗的问题,造成大量临床非显著性前列腺癌(Gleason评分=3+3分或ISUP=1级)被检出。因此大部分欧美国家并未推荐对人群进行大规模无选择性筛查。

目前,经直肠超声(transrectal ultrasound, TRUS)引导下前列腺系统穿刺活检术是前列腺癌诊断的金标准,但TRUS具有难以准确定位病灶、穿刺检出率和特异性较低等不足,临床显著性前列腺癌检出率仅约25%~55%^[6-7]。近年来,磁共振成像(MRI)技术被广泛应用于前列腺癌的诊断,研究报道多参数MRI(multiparametric MRI, mpMRI)对临床显著性前列腺癌(Gleason评分 $\geq 3+4$ 分、肿瘤体积 $\geq 0.5\text{ cm}^3$)病灶检出率可达85%~95%^[8]。并且MRI/TRUS融合前列腺靶向穿刺术相比于TRUS引导下前列腺系统穿刺被认为可以显著提高穿刺阳性率,并减少临床非显著性前列腺癌的检出^[9-11]。目前EAU指南已推荐对于前列腺穿刺人群术前进行MRI检查^[12]。尽管MRI在前列腺穿刺和诊断方面效果明确,但其在大规模的人群筛查中的应用价值目前仍不清楚。

来自瑞典卡罗琳斯卡学院的研究团队开展了系列关于前列腺癌筛查的临床试验,旨在探索精准筛查临床显著性前列腺癌的方案。2015年该团队发起的STHLM3研究前瞻性地开发并验证了一个基于临床特征、血液学指标以及基因多态性的预测模型(STHLM3)用于筛查高级别前列腺癌(Gleason评分 ≥ 7 分)。研究结果提示:STHLM3模型与单纯

PSA筛查相比,STHLM3模型可以减少活检总数32%,良性检出率下降44%^[13]。随后,该团队继续在瑞典斯德哥尔摩开展了一项前瞻性、基于人群、随机、开放、非劣效性的试验(STHLM3-MRI)^[14]。主要研究终点为临床显著性前列腺癌(定义为:Gleason评分 $\geq 3+4$ 或ISUP分级 ≥ 2)的检出率。该研究结果先后通过两篇文章发表,其中一篇主要描述Stockholm3模型对比单纯PSA检测在行MRI检查或系统穿刺前对临床显著性前列腺癌的风险预测能力更高^[15];本文对该试验的随机对照试验部分的研究结果^[1]进行解读,主要对比MRI+靶向穿刺模式对于临床显著性前列腺癌的检出率是否不劣于传统系统穿刺,且是否可以减少临床非显著性前列腺癌的检出。

2 研究方法

2.1 试验设计 STHLM3-MRI是一项基于人群的非劣效性试验,通过邮件邀请50~74岁男性参与试验,应用PSA检测或Stockholm3风险对人群进行初筛后,将PSA $\geq 3\text{ ng/ml}$ 或Stockholm3风险评分 ≥ 0.11 的人群纳入随机对照试验,以2:3的比例分入标准活检组或试验活检组。

该研究的设计结合了配对筛查阳性步骤(对所有参与者均进行PSA和Stockholm3风险评估前列腺癌风险)和后续随机分组(将两项筛查中任何一项结果为阳性的所有参与者随机分配至试验组或标准组)。

2.2 参与者 该研究通过邮件随机邀请斯德哥尔摩郡50岁~74岁的男性。排除标准是既往曾被诊断为前列腺癌、在收到邀请前60 d内接受过前列腺活检、存在MRI禁忌证或者患严重疾病(如转移性癌症、重度心血管疾病或痴呆)。本研究主要依据欧洲前列腺癌筛查随机研究(European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC)中的标准^[5],将预设的意向治疗人群定义为接受了随机分组的所有PSA $\geq 3\text{ ng/ml}$ 参与者。这与国外其它筛查研究定义PSA $\geq 4\text{ ng/ml}$ ^[3]为筛查截值不同,可能会导致更高的临床非显著性前列腺癌检出率。

2.3 血样采集 本试验每名参与者采集12 ml血浆,分析了所有参与者的PSA。PSA水平 $<1.5\text{ ng/ml}$ 的参与者被视为低风险者,建议在6年内再次接受检测。对于PSA水平 $\geq 1.5\text{ ng/mL}$ 的参与者,进行了Stockholm3模型风险检测。 $1.5\text{ ng/ml} \leq \text{PSA} < 3\text{ ng/ml}$ 且Stockholm3评分 $<11\%$ 的男性被判定为中风险,不纳入随机分组,建议在2年内再次接受检测。

2.4 前列腺活检 所有活检均由有经验的泌尿外科

医师实施,穿刺前进行预防性抗生素用药(口服环丙沙星,750 mg)。标准组参与者接受经直肠超声引导下的前列腺系统穿刺活检,共进行10~12针活检。在试验组中,应用MRI融合技术经直肠对所有显著病变进行3~4针的穿刺,在靶向活检后进行标准的10~12针系统穿刺活检。

2.5 MRI评估 该研究MRI应用高通量筛查(<16 min)制定的双参数MRI方案(T2加权和弥散加权成像DWI,未进行造影增强)。与多参数MRI方案相比,双参数MRI方案具有花费少、时间消耗小以及对比剂带来的相关风险,且在诊断临床显著性前列腺癌方面与多参数MRI具有相似的诊断率^[16]。所有影像结果要求至少2名放射科医师达成共识,根据前列腺影像学检查报告和数据系统(prostate imaging reporting and data system, PI-RADS) 2.0版和2.1版,对可疑前列腺癌的区域进行1~5分的评分;评分3~5分表示MRI结果为阳性。对于每名研究对象最多识别三个有临床意义的病变,并应用软件为靶向活检勾画靶区。对于MRI阴性,但Stockholm3模型风险评分 ≥ 0.25 进行系统穿刺。

2.6 病理学评估 由四名有经验的泌尿病理科医师进行。对于各针样本,按照国际泌尿病理学会(International Society Of Urological Pathology, ISUP) 2014指南标准进行报告。^[17]

2.7 研究终点 主要研究终点是临床显著性前列腺癌占参与者的百分比。次要结局包括:各组中良性活检结果、临床非显著性前列腺癌、Gleason $\geq 4+3$ 分的前列腺癌(ISUP ≥ 3 级)的检出率,以及严重的不良事件(活检后30 d内发生的使用抗生素治疗的感染、住院或死亡)发生率。所有参与者收到PSA检测结果后均接受了至少200 d随访。接受活检的男性活检后随访至少30 d,以监测不良事件。

2.8 样本量计算和数据分析 该研究拟邀请50 000名男性参与筛查,假设其中25%的人参与筛查,且13%参与者的PSA结果 ≥ 3 ng/ml,将有1 625名PSA水平 ≥ 3 ng/ml的参与者接受随机分组。应用4%的非劣效性界值和2.5%的 α 水平,假设试验活检组对临床显著性前列腺癌的相对检出概率是传统穿刺组的1.3倍,参与者的依从率为80%,并且标准活检组中临床显著性前列腺癌的检出概率为18%。基于此估算出本试验将以90%以上的统计学功效证明试验活检组策略相对于标准活检组策略的非劣效性。

对于主要和次要研究终点,本试验对检出率的绝对差异和95%双侧Wald置信区间,如果在试验活

检组和标准活检组之间临床显著性前列腺癌的绝对差异的双侧95%置信区间下限大于-4个百分点,则认为试验组策略具有非劣效性;如果下限大于0,则认为试验组策略具有优效性。本研究根据年龄分层(50~59岁、60~69岁和70~74岁)、PSA分层(3~3.9 ng/ml、4~9.9 ng/ml和 ≥ 10 ng/ml)和既往活检(是或否)进行了预设的亚组分析。

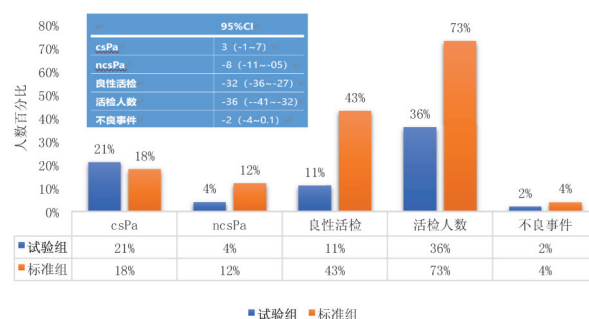
3 研究结果

该研究最终共邀请49 118名男性参与本试验,12 750人同意接受筛查并参与了抽血化验。共1 532例PSA ≥ 3 ng/ml的研究对象纳入本次研究分析,929人被随机分配至试验活检组,603人被分配至标准活检组。在试验活检组中,338名参与者(36%)最终接受了活检;在标准活检组中,438名参与者(73%)最终接受活检,两组绝对组间差异为-36(95% CI, -41~-32)个百分点。

3.1 活检结局 在意向性治疗人群分析中,试验组192/929(21%)被诊断出临床显著性前列腺癌,而标准组为106/603名(18%),差异为3(95% CI, -1~7)个百分点。由于双侧95% CI下限大于-4个百分点,因此该研究认为在检测临床显著性前列腺癌方面,试验组策略不劣于标准组($P<0.001$)。

在临床非显著性前列腺癌检出率方面,试验组筛查出的人数少于标准组[41(4%) vs. 73(12%)],两组的差异为-8(95% CI, -11~-5)个百分点。试验组活检为良性的人数少于标准组[105(11%) vs. 259(43%)],两组的差异为-32(95% CI, -36~-27)个百分点。

试验组与标准组的对比



亚组分析表明,在临床显著性前列腺癌和临床非显著性前列腺癌的检出率方面,试验组和标准组之间的差异在各PSA和年龄层中都是一致的。此外,在既往前列腺活检结果为阴性和既往未接受过活检的人群之间也是一致的。

如果忽略MRI阴性的高危(Stockholm3评分 $\geq$

25%)参与者的活检结果,将使试验组检出的临床显著性前列腺癌减少6例,检出的临床非显著性前列腺癌减少5例。在这种情况下,试验组策略仍然具有非劣效性。如果只对MRI阳性进行融合穿刺而不行系统穿刺,试验组临床显著性前列腺癌的检出率将降低至17%(929例参与者中的162例),且试验组策略在2.5%的 α 水平不再符合非劣效性标准(差异, -0.1个百分点; 95% *CI*, -4~4个百分点)。

3.2 不良事件 在意向治疗人群中,试验组20名参与者(2%)和标准组23名参与者(4%)在穿刺后发生感染(差异为-2%; 95% *CI*, -4%~0.1%)。在试验组和标准组中,住院的发生率分别为1%(13名参与者)和3%(17名参与者)(差异为-1%; 95% *CI*, -3%~0.1%)。试验期间无死亡报告。

4 讨论与总结

本研究为国际上首个关于MRI应用于大规模人群前列腺癌筛查的RCT研究,研究主要结论显示MRI试验组在诊断临床显著性前列腺癌上不劣于传统穿刺组,并且可以显著减少临床非显著性前列腺癌的检出和穿刺率。该研究结果对于传统上以PSA为主的筛查提出了新的思路,“PSA+MRI+融合穿刺”的精准筛查模式可以解决既往研究中单一PSA筛查带来的过度穿刺与过度治疗的问题^[18-19]。

对于试验筛查组所额外带来的MRI等成本问题,该文章提出,虽然应用MRI进行筛查的费用成本较高,但是精准的筛查可以减少过度穿刺和治疗,不必要的活检减少以及过度治疗的避免所节省的费用实际上可以平衡MRI相关的额外成本。后续该研究团队指出:与不进行筛查相比,该筛查策略预计可减少7%~9%的前列腺癌死亡,与单纯PSA筛查相比,应用STHLM3模型和MRI进行前列腺癌筛查是经济有效的^[20]。

对于MRI阳性的人群是否只需靶向穿刺或是靶向联合系统穿刺的问题,该文章指出,在该研究中若干干预组(338例穿刺)没有进行额外的系统穿刺,将减少30例临床显著性前列腺癌的检出,临床非显著性前列腺癌的检出将减少18例;每避免1例临床非显著性前列腺癌检出,将减少1.7例临床显著性前列腺癌的检出。该研究结果支持对MRI结果阳性除了靶向穿刺外还要标准穿刺,与既往的研究意见一致^[21-22]。虽然无系统穿刺的MRI靶向穿刺与系统穿刺相比,减少了ISUP 1级前列腺癌的检出率,但考虑到MRI靶向穿刺时肿瘤采样不足,准确性受操

作者的经验影响^[23]。目前欧洲泌尿外科指南强烈推荐对MRI阳性的患者进行靶向联合系统穿刺^[24]。

关于如何识别哪些MRI阴性人群仍需进行系统穿刺,该研究采用对Stockholm3评分 $\geq 25\%$ 的人群进行系统穿刺。该预测模型是基于临床变量(年龄、家族史和既往活检史)、血液生物标志物(总PSA、游离PSA、游离PSA与总PSA的比值、人激肽释放酶2、巨噬细胞抑制因子1和MSMB)和多基因风险评估所构建的用于预测临床显著性前列腺癌风险的评估工具^[13]。考虑到Stockholm3检测并不普及,该研究团队建议可以采用其他指标,如总PSA(如PSA ≥ 10 ng/ml),fPSA、PSA密度等进行评估是否行系统穿刺活检。目前国内指南建议,对于tPSA ≥ 10 ng/ml的人群建议行系统穿刺活检^[24]。

在依从性方面,该研究试验组的依从率(85%)高于标准穿刺组(72%),表明参与者在MRI检查提示可疑病变后,接受活检的意愿明显增加,依从性明显提高。鉴于我国前列腺癌筛查普及率低,参与者依从性差(上海、南京团队相关研究的穿刺率均为20%左右)^[25-26],后续筛查研究可以参考借鉴该研究,引入MRI为筛查内容,以提高总体依从率。

该研究的主要优势包括采用样本量较大,研究设计巧妙,通过随机对照试验的方法评估MRI-靶向融合穿刺相比穿刺系统穿刺的技术的优劣。同时该研究也存在一些局限性,例如研究队列人群无长期随访数据,无法在死亡率等方面进行评估分析。此外,该研究仅进行一轮筛查,而经过多轮的MRI筛查是否仍会减少过度诊断是未知的。该研究将继续对受试者进行后续筛查,并对MRI阴性人群进行主动随访,以确保不会有临床显著性前列腺癌的漏诊。

本研究是国际上首个将MRI应用于基于人群前列腺癌筛查的随机对照研究,结果表明在PSA ≥ 3 ng/ml的基础上,应用MRI+融合穿刺的模式相比于传统系统穿刺在检测临床显著性前列腺癌上具有非劣效性,在保证检出率的同时,显著减低了穿刺率和无临床显著意义前列腺癌的检出率。该研究为传统PSA筛查存在的过度穿刺、过度诊断、过度治疗的问题提供了解决思路。该研究为前列腺癌的精准筛查进行了初步探索并提供了参考。

参考文献:

- [1] Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(10): 908-920.

- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [3] Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years [J]. *Cancer*, 2017, 123(4): 592–599.
- [4] Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. CAP Trial Group. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(9): 883–895.
- [5] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up [J]. *Lancet*, 2014, 384(9959): 2027–2035.
- [6] Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel [J]. *BJU Int*, 2012, 110(7): 942–948.
- [7] Mannaerts CK, Wildeboer RR, Remmers S, et al. Multiparametric Ultrasound for Prostate Cancer Detection and Localization: Correlation of B-mode, Shear Wave Elastography and Contrast Enhanced Ultrasound with Radical Prostatectomy Specimens [J]. *J Urol*, 2019, 202(6): 1166–1173.
- [8] Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(7): 2019–2029.
- [9] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19): 1767–1777.
- [10] Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 917–928.
- [11] Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRIFIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 100–109.
- [12] Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU-Guidelines-on-Upper-Tract-Urothelial-Carcinoma-2022. 2022: 34.
- [13] Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, et al. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16): 1667–1676.
- [14] Nordström T, Discacciati A, Bergman M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1240–1249.
- [15] Welch HG, Albertsen PC. Reconsidering prostate cancer mortality—the future of PSA screening [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1557–1563.
- [16] Porter KK, King A, Galgano SJ, et al. Financial implications of biparametric prostate MRI [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2020, 23(1): 88–93.
- [17] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(2): 244–252.
- [18] Shoag JE, Nyame YA, Gulati R, et al. Reconsidering the trade-offs of prostate cancer screening [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(5): 2465–2468.
- [19] Roobol MJ. Screening for prostate cancer: are organized screening programs necessary [J]. *Transl Androl Urol*, 2018, 7(1): 4–11.
- [20] Hao S, Heintz E, Östensson E, et al. Cost-Effectiveness of the Stockholm3 Test and Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Microsimulation Study [published correction appears in *Eur Urol* [J]. *Eur Urol*, 2022, 82(1): 12–19.
- [21] Bryk DJ, Llukani E, Taneja SS, et al. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy [J]. *Urology*, 2017, 102: 178–182.
- [22] Freifeld Y, Xi Y, Passoni N, et al. Optimal sampling scheme in men with abnormal multiparametric MRI undergoing MRI-TRUS fusion prostate biopsy [J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(1): 57–62.
- [23] Stabile A, Giganti F, Kasivisvanathan V, et al. Factors Influencing Variability in the Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Literature Review [J]. *Eur Urol Oncol*, 2020, 3(2): 145–167.
- [24] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会前列腺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 27–30.
- [25] Gu CY, Qin XJ, Huang YQ, et al. The prostate cancer precision screening program: a preliminary report after recruitment of 2 159 men [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99(42): 3292–3297.
- [26] Liang J, Zhao XZ, Shi JY, et al. Combination of serum PSA assay, multi-parametric MRI and targeted prostate biopsy for prostate cancer screening in Nanjing [J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2019, 25(9): 815–822.