

PSA 及其相关指标对前列腺癌的诊断价值

李明¹ 周剑芳¹ 高诚¹ 阳东荣¹

[摘要] 目的:探讨当患者前列腺 MRI 影像报告和数据系统(PI-RADS V2)评分为 3 分,且前列腺特异性抗原(PSA)位于灰区(4.0~10.0 ng/ml)时,PSA 及其相关指标对前列腺癌(PCa)的诊断价值。方法:回顾性分析 2015 年 1 月~2018 年 5 月于苏州大学附属第二医院行 MRI 检查 PI-RADS V2 评分为 3 分、PSA 值位于灰区且经穿刺病理证实为前列腺疾病患者的临床资料。受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对 PCa 的诊断价值,并利用 Logistic 回归分析筛选出危险预测因子,建立危险评估模型。结果:总计 55 例患者,其中 PCa 24 例(PCa 组),非 PCa 31 例(非 PCa 组)。两组前列腺特异性抗原密度(PSAD)和游离 PSA/总 PSA(F/T)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。PSAD 诊断 PCa 的 cut-off 值为 0.145 ng/ml²,灵敏度和特异度分别为 83.3%和 90.3%($P<0.05$);F/T 诊断 PCa 的 cut-off 值为 0.174,灵敏度和特异度分别为 75.0%和 87.1%($P<0.05$);PSAD+F/T 联合诊断 PCa 的 cut-off 值为 0.295,灵敏度和特异度分别为 91.3%和 78.2%($P<0.05$)。利用危险预测因子 PSAD 和 F/T 建立患癌风险评估模型:logit(p)=(-3.745 798)+(-12.139 21)×F/T+38.928 53×PSAD。结论:对于 PI-RADS V2 评分为 3 分且 PSA 位于灰区的患者,PSAD、F/T 单独应用及联合诊断均能有效提高对 PCa 诊断的灵敏度,避免漏诊。危险评估模型凭借灵敏度高、使用便捷等优点,在 PCa 诊断中值得进一步推广。

[关键词] 前列腺癌;前列腺 MRI 影像报告和数据系统;前列腺特异性抗原密度;游离 PSA/总 PSA;前列腺特异性抗原灰区风险预测模型

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.12.018

[中图分类号] R737.25 [文献标志码] A

Predictive value of PSA and its related indicators in the diagnosis of prostate cancer

LI Ming ZHOU Jianfang GAO Cheng YANG Dongrong

(Department of Urology, Affiliated Second Hospital, Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215004, China)

Corresponding author: YANG Dongrong, E-mail: doc_ydr@163.com

Abstract Objective: To explore the diagnostic value of PSA and its related indicators for prostate cancer when the prostate MRI imaging report and data system (PI-RADS V2) score was 3 and PSA was located in gray area (4.0-10.0 ng/ml). **Method:** The clinical data of patients who underwent MRI examination from January 2015 to May 2018 in Second Affiliated Hospital of Soochow University with PI-RADS V2 score of 3 and PSA value in the gray area were retrospectively analyzed. ROC analyzed the diagnostic value of each indicator and establish a prediction model through analysis of Logistic regression. **Result:** A total of 55 patients were treated, There were 24 cases of PCa and 31 cases of others. PSAD cut-off value was 0.145 ng/ml², sensitivity and specificity were 83.3% and 90.3% ($P<0.05$) respectively. fPSA/tPSA(F/T) cut-off value was 0.174, sensitivity and specificity were 75.0% and 87.1% ($P<0.05$) respectively. PSAD+F/T combined with cut-off value was 0.295, sensitivity and specificity were 91.3% and 78.2% respectively. PSAD and F/T risk predictors were used to establish a cancer risk assessment model: logit(p)=(-3.745 798)+(-12.139 21)×F/T+38.928 53×PSAD. **Conclusion:** For patients with PSA in grey area, independent application of PSAD or F/T or combination of them can improve sensitivity of PCa and reduce meaningless biopsy. Risk assessment model is worth promotion because of its high diagnostic sensitivity and easy application.

Key words prostate cancer ;PI-RADS V2;PSAD; fPSA/tPSA;risk assessment model of grey area of PSA

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性泌尿系统常见恶性肿瘤之一,在美国男性恶性肿瘤中,发病率高居榜首^[1,2]。而我国 PCa 发病率呈逐年快速上升趋势,且就诊多处于中晚期,死亡率高,总体预后较差^[3,4]。因此,如何有效提高 PCa 早期诊断阳性率,成为当务之急。随着多参数磁共振成像(multi-parametric MRI, Mp-MRI)技术的发展,其在 PCa 的影像

诊断、临床分期等方面开始扮演重要角色^[5,6]。而为了规范前列腺 MRI 报告,国外制定前列腺 MRI 影像报告和数据系统(PI-RADS),并以患癌风险高低,按 1~5 分量化评分,为临床提供了重要参考标准^[7]。但对于 PI-RADS 评分为 3 分的人群,报告无法为患者是否患癌提出指导性意见,也并未提及后续诊疗策略。如果仅仅随访,则可能出现漏诊问题。而进

¹ 苏州大学附属第二医院泌尿外科(江苏苏州,215004)
通信作者:阳东荣, E-mail: doc_ydr@163.com

一步穿刺活检,阳性率普遍较低,且存在感染、出血等风险^[8]。为解决以上问题,本研究尝试利用前列腺特异性抗原(PSA)及其相关指标,探讨其在 PI-RADS V2 为 3 分且 PSA 位于灰区的患者人群中,对前列腺良恶性病变的诊断价值,以期临床提供参考依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析我院 2015 年 1 月~2018 年 5 月入院行 B 超引导下经直肠前列腺穿刺活检患者临床资料。纳入标准:①MRI 成像序列完整,已行 PI-RADS 评分;②总 PSA(tPSA)、前列腺特异性抗原密度(PSAD)、游离 PSA/总 PSA(F/T)等临床资料完整;③初诊或初治,已行手术、内分泌相关治疗除外。排除标准:①MRI 序列不完整,未行 PI-RADS 评分;②缺乏相关临床资料

2015 年 1 月~2018 年 5 月入住我院,PI-RADS V2 评分为 3 分且 PSA 值位于诊断灰区,并具备我院 B 超引导下经直肠前列腺穿刺活检病理资料患者共 55 例。PCa 患者 24 例(PCa 组),年龄 52~89 岁,平均(70.83±8.66)岁;前列腺体积 15~193 ml,平均(73.14±22.48) ml;PSA 水平 1.83~9.76 ng/ml,平均(7.52±1.79) ng/ml。非 PCa 患者 31 例(非 PCa 组),年龄 52~86 岁,平均(68.77±8.90)岁;前列腺体积 24~209 ml,平均(77.54±36.11) ml;PSA 水平 0.96~9.15 ng/ml,平均(6.97±1.49) ng/ml。两组患者年龄、前列腺体积、PSA 水平等临床指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 观察指标

穿刺前 1 周内未曾行直肠指检、留置导尿、前列腺按摩等操作。观察指标包括 tPSA、F/T 和 PSAD。前列腺体积公式=前后径(cm)×左右径(cm)×上下径(cm)×0.52,三径数据通过 MRI 获得。

1.3 MP-MRI 检查方案

分别由 2 名经验丰富的影像科医生,严格按照 PI-RADS 评分标准^[9]进行评分,结果不一致时由上级医师审阅达成共识后作出最终评分。外周带病灶以 DWI 为评分主导序列,但当 DWI 序列评分为 3 分时,参考 DCE-MRI 图像;当 DCE 为阴性时,综合评分记为 3 分;当 DCE 为阳性时,综合评分为 4 分。移行带病灶以 TWI 评分为主,当 TWI 评分为 3 分时,参考 DWI 图像;当 DWI 评分≤4 分时,综合评分记为 3 分,当 DWI 评分为 5 分时,综合评分为 4 分。根据前列腺癌出现可能性分为 5 级:1 分:非常低,极不可能存在;2 分:低,不可能存在;3 分:中等,可疑存在;4 分:高,可能存在;5 分:非常高,极有可能存在。

1.4 前列腺穿刺及活检病理

我院常规 B 超引导下,采用 10+X 法行系统

性穿刺(B 超、MRI 提示异常等区域,适当增加穿刺针数)。穿刺标本送至病理科行常规病理学检查(HE 染色)和免疫组化检查,确定病灶类型,并对恶性病灶进行 Gleason 评分。诊断内容:①每一针穿刺结果(良性/恶性);②穿刺针阳性针数及相应 Gleason 评分;③阳性组织占整体组织比例。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,符合正态分布和方差齐性用独立样本 t 检验(偏态分布用非参数检验)。绘制不同诊断指标的 ROC 曲线并计算曲线下面积(AUC),约登指数确定各指标 cut-off 值(最佳阈值)及相应灵敏度等。联合诊断采用 Logistic 回归分析,构建风险预测模型。以 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 PSAD、F/T 比较

PCa 组 PSAD 为(0.166±0.032) ng/ml²,非 PCa 组 PSAD 为(0.124±0.030) ng/ml²,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。PCa 组 F/T 为 0.016±0.056,非 PCa 组 F/T 为 0.185±0.036,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 PSAD、F/T 和 PSAD+F/T 对 PCa 诊断的 ROC 曲线分析

PSAD、F/T、PSAD+F/T 对 PCa 诊断的 ROC 曲线见图 1。PSAD 诊断 PCa 的 cut-off 值为 0.145 ng/ml²,灵敏度和特异度分别为 83.3%和 90.3%($P<0.05$);F/T 诊断 PCa 的 cut-off 值为 0.174,灵敏度和特异度分别为 75.0%和 87.1%($P<0.05$);PSAD+F/T 联合诊断 PCa 的 cut-off 值为 0.295,灵敏度和特异度分别为 91.3%和 78.2%($P<0.05$)。PSAD 和 F/T 诊断 PCa 的 AUC 比较差异无统计学意义,而 PSAD、F/T 分别与 PSAD+F/T 诊断 PCa 的 AUC 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 风险预测模型的建立

PSAD+F/T 联合诊断时,cut-off 值无法直接应用于临床。为解决此问题,本实验尝试建立风险模型。Logistic 回归分析表明 PSAD、F/T 均为独立危险因素,以此构建相应回归模型及 Nomogram, $\text{logit}(p) = -3.745\ 798 + (-12.139\ 21) \times F/T + 38.928\ 53 \times \text{PSAD}$ 。具体应用如下:图中有 PSAD 及 F/T 两条线段,将 2 项指标相应数值投射到下方“分数”轴,并将数值之和相加,再投射到“总分”轴,“总分”轴对应的数值再投射至上方 Prob 轴,轴上数字代表发病风险概率,可直观理解相应患病风险,总分值亦可通过公式得到,即总分 = $40 \times \text{PSAD} - 12 \times F/T + 3.6$ 。见图 2。

利用 ROC 曲线比较模型组诊断价值,发现模型组的 AUC 为 0.842,灵敏度为 73.3%,特异度为

87.5%,见图 3。从病例中随机抽取 35 例为验证组,验证组的 AUC 为 0.861,灵敏度为 73.3%,特异度为 83.3%,见图 4。模型组与验证组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

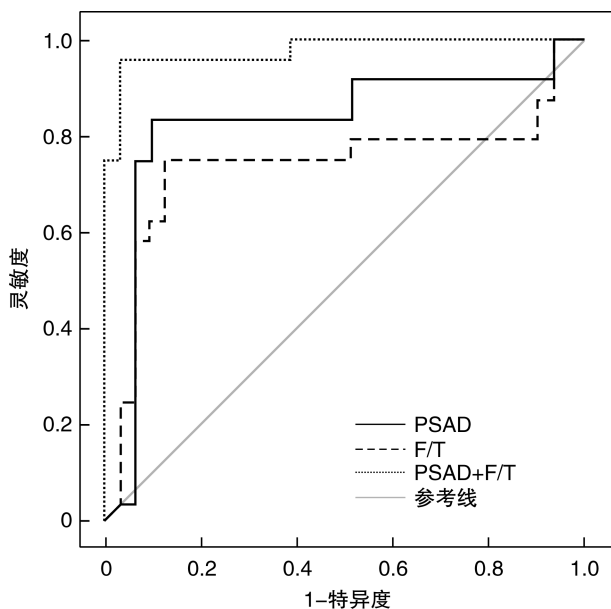


图 1 ROC 曲线图

表 1 各项指标诊断能力比较

指标	cut-off 值	灵敏度 /%	特异度 /%	准确度 /%	AUC	P 值
PSAD/(ng · ml ⁻²)	0.145	83.3	90.3	79.1	0.800	0.000
F/T	0.174	75.0	87.1	73.9	0.737	0.003
PSAD+F/T	0.295	91.3	78.2	88.0	0.840	0.000

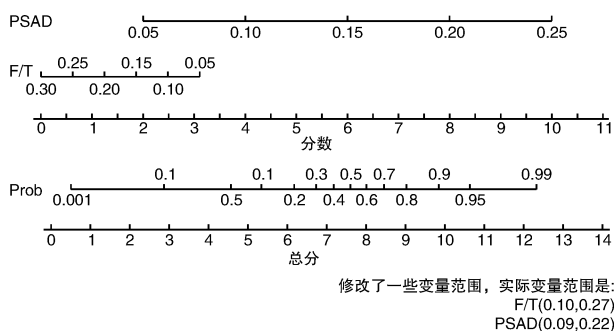


图 2 风险预测图(Nomogram 图)

3 讨论

PSA 是目前检测 PCa 最具临床价值,也是被广泛接受并应用于临床的肿瘤标记物^[10]。研究表明,血清 PSA 水平越高,癌组织分化程度越低,预后也越差^[11],但 PSA 对 PCa 的早期诊断缺乏灵敏度和特异度。Taneja^[12]提出 PSAD 是 PCa 更为准确的预测因子。在 PSA 灰区单独应用 PSAD,可避免无谓的穿刺活检^[13]。Christensson 等^[14]研究

发现,在 PSA 诊断灰区,F/T 能表现出前列腺良恶性疾病中 fPSA 浓度的差异。尽管近年来,大量新型前列腺肿瘤指标如前列腺特异性抗原质量(PSAM)^[15]、前列腺癌抗原 3(PCA3)^[16]、p2PSA^[17]等大量涌现,虽有研究表明,长链非编码 RNA(lncRNA)、肿瘤异常蛋白(TAP)等指标与 PCa 的发生密切相关^[18,19],但都并未大规模应用于实践。因此,目前 PSAD 和 F/T 等指标对诊断 PI-RADS V2 评分为 3 分且 PSA 灰区的患者依然有重要应用价值。

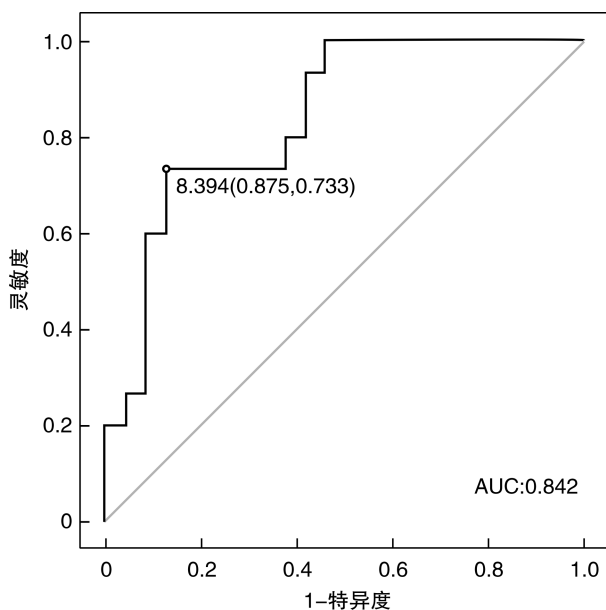


图 3 Nomogram 的 ROC 曲线分析

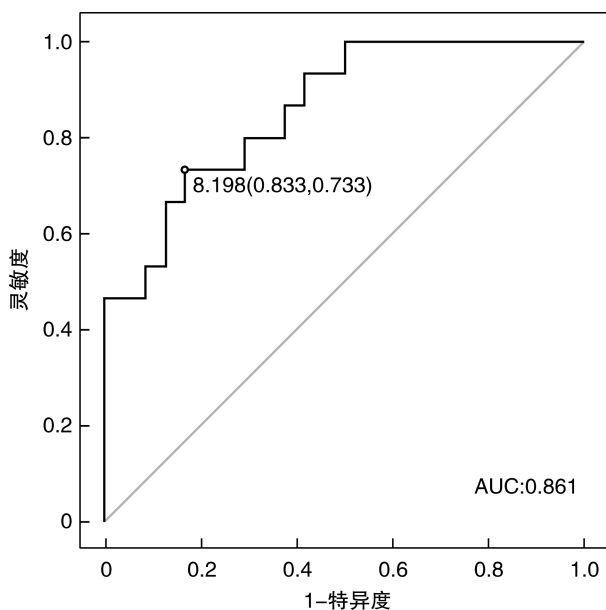


图 4 ROC 曲线内部验证模型

一直以来,PSA 灰区给临床诊疗带来很大困扰。有研究报道当 PSA 位于 4.0~10.0 ng/ml 时,PCa 检出率仅为 25.1%^[20]。国内研究认为,在

PSA 灰区内,PSAD 和 F/T 是 PCa 重要的诊断指标^[21]。国内指南亦推荐,PSAD $<0.15\text{ ng/ml}^2$ 及 F/T >0.16 为正常参考值。本研究中,PSAD cut-off 值为 0.145 ng/ml^2 ,灵敏度和特异度为 83.3% 和 90.3% ($P<0.05$)。而 F/T 诊断 PCa 的 cut-off 值为 0.174,灵敏度和特异度为 75.0% 和 87.0% ($P<0.05$),但其较低的灵敏度及准确度,可能导致重复穿刺活检、甚至误诊等问题,因此,如何有效结合 PSAD、PSAD+F/T 及其他检查结果,提高 F/T 对 PCa 的诊断价值,仍需要进一步研究。而 PSAD+F/T 联合诊断时,诊断灵敏度和准确度高达 91.3% 和 88.0%,对 PCa 诊断能力远高于上述单一指标,不仅可以明显提高诊断灵敏度和准确度,同时能有效避免误诊等情况,弥补单一指标在 PCa 诊断中的不足,有较高临床应用价值,值得在临床筛查工作中推广应用。但 PSAD+F/T 联合诊断的 cut-off 值为 0.295 无法直接应用于临床,本研究尝试利用风险模型解决这一难题。风险模型即利用疾病各种危险因素而建立的统计学模型。临床上常将具备某种相同特点的患者归为一类,划分危险等级,但这无法为患者提供个体化的风险分析。风险预测模型可根据患者各风险指标进行个体化分析,具备较高临床实用性。本模型诊断灵敏度为 73.3%,特异度为 86.1%,可有效识别非 PCa 患者,避免穿刺活检等问题,降低检查成本及并发症风险。

对于 PI-RADS V2 评分为 3 分且 PSA 位于灰区的患者,PSAD、F/T 单独应用及联合诊断均能有效提高对 PCa 的诊断灵敏度,避免漏诊。危险评估模型凭借灵敏度高、使用便捷等优点,在 PCa 诊断中值得进一步推广。但本研究局限性在于本实验为单中心回顾性研究,所有样本均来自于我院就诊患者,存在样本量少及选择偏倚可能。因此,未来仍有必要进行大样本、多中心研究。

[参考文献]

- 1 Siegel R L, Miller K D, Fedewa S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(3):177-193.
- 2 Zullig L L, Smith V A, Jackson G L, et al. Colorectal Cancer Statistics From the Veterans Affairs Central Cancer Registry[J]. Clin Colorectal Cancer, 2016, 15(4):e199-e204.
- 3 叶定伟,朱耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(4):249-252.
- 4 韩苏军,张思维,陈万青,等. 中国前列腺癌死亡现状及流行趋势分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2012, 33(11):836-839.
- 5 Ueno Y, Tamada T, Bist V, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging: Current role in prostate cancer management[J]. Int J Urol, 2016, 23(7):550-557.
- 6 Venderink W, van Luijckelaar A, Bomers J G, et al. Results of Targeted Biopsy in Men with Magnetic Resonance Imaging Lesions Classified Equivocal, Likely or Highly Likely to Be Clinically Significant Prostate Cancer[J]. Eur Urol, 2017.
- 7 Weinreb J C, Barentsz J O, Choyke P L, et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015, Version 2[J]. Eur Urol, 2016, 69(1):16-40.
- 8 Chiang I N, Chang S J, Pu Y S, et al. Major complications and associated risk factors of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a retrospective study of 1875 cases in taiwan[J]. J Formos Med Assoc, 2007, 106(11):929-934.
- 9 Weinreb J C, Barentsz J O, Choyke P L, et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015, Version 2[J]. Eur Urol, 2016, 69(1):16-40.
- 10 Velonas V M, Woo H H, dos Remedios C G, et al. Current Status of Biomarkers for Prostate Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(6):11034-11060.
- 11 秦桂萍,华玉兰,齐淋喆,等. 穿刺前列腺癌 Gleason 评分与血清 PSA 的相关性分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2014, 29(12):1121-1122.
- 12 Taneja S S. Circulating tumor cells as a potential efficacy end point in clinical trials of hormone-resistant prostate cancer[J]. Curr Urol Rep, 2009, 10(1):4-5.
- 13 Chen C S, Wang S S, Li J R, et al. PSA density as a better predictor of prostate cancer than percent-free PSA in a repeat biopsy[J]. J Chin Med Assoc, 2011, 74(12):552-555.
- 14 Christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer[J]. J Urol, 1993, 150(1):100-105.
- 15 Choi H C, Park J H, Cho B L, et al. Prostate specific antigen mass ratio potential as a prostate cancer screening tool[J]. J Urol, 2010, 184(2):488-493.
- 16 Hendriks R J, Dijkstra S, Jannink S A, et al. Comparative analysis of prostate cancer specific biomarkers PCA3 and ERG in whole urine, urinary sediments and exosomes[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(3):483-492.
- 17 Heidegger I, Klocker H, Steiner E, et al. [-2]proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014, 17(1):70-74.
- 18 洪西,刘利杰,俞建军. 前列腺癌诊断标志物研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(12):1012-1015.
- 19 陈志强,张志根. PSAM 和 PSAMR 与 Gleason 评分及临床分期的相关性研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(3):229-231.
- 20 Chen R, Sjöberg D D, Huang Y, et al. Prostate Specific Antigen and Prostate Cancer in Chinese Men Undergoing Initial Prostate Biopsies Compared with Western Cohorts[J]. J Urol, 2017, 197(1):90-96.
- 21 上官勋,王艳青,樊连城,等. 多参数 MRI 对 PSA 为 4~10 $\mu\text{g/L}$ 前列腺癌的诊断价值分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(9):781-786.

(收稿日期:2018-10-29)