

## 游离前列腺特异性抗原密度对前列腺穿刺 活检结果的预测价值\*

林富祥<sup>1</sup> 黄剑华<sup>1</sup> 钟羽翔<sup>1</sup> 麦源<sup>1</sup> 韦巍<sup>1</sup> 赵朋朋<sup>1</sup> 金敬苗<sup>1</sup> 徐战平<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:探讨血清游离前列腺特异性抗原密度(fPSAD)预测前列腺穿刺活检结果的价值。方法:回顾性分析 2017 年 1 月—2020 年 1 月我院行经直肠前列腺穿刺活检术患者的临床资料,收集患者一般情况和入院时血清总前列腺特异性抗原(tPSA)及游离前列腺特异性抗原(fPSA)的水平,超声或 MRI 测量患者前列腺三横径的大小。利用 Excel 软件计算出 fPSA/tPSA、前列腺体积、PSAD 和 fPSAD,再采用 IBM SPSS Statistics 22 软件绘制游离 PSA 密度诊断前列腺癌的 ROC 曲线,通过曲线确定游离 PSA 密度诊断前列腺癌的最佳临界值,再使用卡方检验,从敏感度、特异度、约登指数、诊断符合率及 Kappa 值等方面比较 tPSA、fPSA/tPSA、PSAD 及 fPSAD 诊断前列腺癌的能力,评价 fPSAD 的水平对前列腺穿刺活检患者结果的预测价值。结果:本研究共纳入符合标准的患者 394 例,其中前列腺癌 144 例(36.5%),前列腺增生 250 例(63.5%)。fPSAD 诊断前列腺癌的 ROC 曲线下面积为 0.848,最佳临界值为 fPSAD=0.06,此临界值的灵敏度为(75.7%)、特异度为(89.6%)、约登指数(0.653)和诊断符合率为(84.5%)。tPSA、fPSA/tPSA、PSAD 及 fPSAD 诊断前列腺癌的 Kappa 值分别为 0.034、0.207、0.231 和 0.662。当 PSA≤4 ng/mL、4 ng/mL<PSA≤10 ng/mL 及 PSA>10 ng/mL 时前列腺癌的发生率分别为 11.8%、12.5%和 47.3%,fPSAD 预测前列腺活检结果的诊断符合率分别为 82.4%、87.5%和 83.5%。结论:当临界值为 0.06 时,fPSAD 预测前列腺穿刺活检结果的准确性优于 tPSA、fPSA/tPSA 和 PSAD,是前列腺癌诊断和预测穿刺结果的最佳工具。

**【关键词】** 游离前列腺特异性抗原密度;前列腺癌;诊断;预测

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.03.012

[中图分类号] R737.25 [文献标志码] A

## Predictive value of free prostate-specific antigen density for prostate biopsy results

LIN Fuxiang HUANG Jianhua ZHONG Yuxiang MAI Yuan WEI Wei  
ZHAO Pengpeng JIN Jinmiao XU Zhanping

(Department of Urology, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan Hospital Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Foshan, Guangdong, 528000, China)

Corresponding author: XU Zhanping, E-mail: xuzhanping2004@163.com

**Abstract Objective:** To explore the value of serum free prostate specific antigen density (fPSAD) in predicting the results of prostate biopsy. **Methods:** The clinical data of patients undergoing transrectal prostate biopsy in Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to January 2020 were retrospectively analyzed. The general information of the patients and the serum levels of total prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen at admission were collected, and the size of the three-transverse diameter of the prostate was measured by ultrasound or MRI. **Results:** A total of 394 eligible cases were included in this study, including 144 cases of prostate cancer (36.5%) and 250 cases of prostatic hyperplasia (63.5%). The area under ROC curve for fPSAD diagnosis of prostate cancer was 0.848, and the optimal critical value was fPSAD=0.06, with sensitivity (75.7%), specificity (89.6%), Jorden index (0.653) and diagnostic coincidence rate (84.5%). The Kappa values of tPSA, fPSA/tPSA, PSAD and fPSAD were 0.034, 0.207, 0.231 and 0.662, respectively. When PSA ≤ 4 ng/mL, 4 ng/mL < PSA ≤ 10 ng/mL and PSA > 10 ng/mL, the incidence of prostate cancer was 11.8%, 12.5% and 47.3%, respectively, and the diagnostic coincidence rate of fPSAD predicating prostate biopsy results were 82.4%, 87.5% and 83.5%, respectively. **Conclusion:** When the critical value is 0.06, the accuracy of fPSAD in predicting prostate biopsy results is better than tPSA, fPSA/tPSA and PSAD, which is the best tool for diagnosing prostate cancer and predicting prostate biopsy results.

**Key words** free prostate specific antigen density; prostate cancer; diagnosis; predict

\*基金项目:2019 年度广东省医学自然科学基金立项项目(No:A2019357)

<sup>1</sup>佛山市中医院(广州中医药大学附属佛山中医院)泌尿外科(广东佛山,528000)

通信作者:徐战平,E-mail:xuzhanping2004@163.com

在中国,老年男性因下尿路症状就诊,临床医生都建议常规检测血清前列腺特异性抗原(PSA)。当患者血清 PSA>4 ng/mL 时,建议接受经直肠前列腺穿刺活检术排除前列腺癌(PCa)。但 PSA 对 PCa 的特异性不高,尤其是当 PSA 在 4~10 ng/mL 时,PCa 检出率仅为 4.1%~25%<sup>[1]</sup>。为此,由 PSA 衍生的指标如游离前列腺特异性抗原/总前列腺特异性抗原(fPSA/tPSA)比值、PSA 密度、PSA 速率等正逐渐丰富 PCa 的诊断,成为 PCa 诊断中重要的参考指标<sup>[2]</sup>。在 PSA 衍生指标的研究中,一些文献报道了游离前列腺特异性抗原密度(fPSAD)的应用价值,并发现 fPSAD 具有优越的诊断 PCa 的价值,近年国内也开始出现少量有关

fPSAD 的报道<sup>[3-6]</sup>。本研究为了评价 fPSAD 在前列腺穿刺活检结果的预测价值,分析近 3 年我院 394 例患者的临床资料,发现 fPSAD 在前列腺穿刺活检结果预测中有较高准确率,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2017 年 1 月—2020 年 1 月因体检发现 PSA 异常升高、直肠指检怀疑前列腺肿物或影像学发现前列腺占位,到我院就诊并接受经直肠超声定位下前列腺穿刺活检术的患者资料。本研究共纳入 394 例患者,其中病理诊断良性前列腺增生(BPH)250 例(BPH 组),PCa 144 例(PCa 组)。患者的一般资料见表 1。

表 1 患者一般资料

组别	例数	年龄/岁	体积/cm <sup>3</sup>	tPSA/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	fPSA/tPSA	PSAD/ (ng·mL <sup>-1</sup> ·cm <sup>-3</sup> )	fPSAD/ (ng·mL <sup>-1</sup> ·cm <sup>-3</sup> )
BPH 组	250	68.68±8.87	69.65±42.51	17.23±20.11	15.46±7.56	0.30±0.39	0.039±0.058
PCa 组	144	72.41±8.07	53.11±36.03	109.79±182.78	11.93±8.05	2.73±5.24	0.296±0.522
P		0.213	0.023	<0.001	0.025	<0.001	<0.001

1.2 方法

收集临床信息包括患者姓名、住院号、年龄、tPSA、fPSA、前列腺三横径大小(超声结果优先,如没有超声结果,可选择 MRI 结果替代),前列腺穿刺活检的病理结果(良性/恶性)。剔除 PSA、fPSA、前列腺三横径大小信息缺乏的病例。PCa 的诊断金标准采用前列腺穿刺活检病理结果。tPSA、fPSA/tPSA 和 PSAD 的正常值根据《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 2014 版》分别确定为:<4 ng/mL、>0.16 和<0.15。将 tPSA<4 ng/mL, fPSA/tPSA>0.16, PSAD<0.15, 定义为预测阴性,当 tPSA>4 ng/mL, fPSA/tPSA<0.16, PSAD>0.15, 定义为预测阳性。根据 fPSAD 的水平与金标准结果分组绘制出 fPSAD 预测 PCa 的 ROC 曲线,计算 ROC 曲线下面积(曲线下面积<0.5 表示没有价值,0.5≤曲线下面积<0.7 表示诊断价值较低,0.7≤曲线下面积<0.9 表示诊断价值中等,曲线下面积≥0.9 表示诊断价值较高)。根据统计结果中各点的灵敏度和特异度,计算约登指数,并根据 ROC 曲线的坐标点选取约登指数最大值为 fPSAD 诊断 PCa 的最佳临界点。将 fPSAD<最佳临界值定义为预测阴性, fPSAD>最佳临界值定义为预测阳性。诊断试验结果的一致性评价:采用配对卡方检验,计算出 tPSA、fPSA/tPSA、PSAD 和 fPSAD 预测 PCa 的 Kappa 值和 P 值,与病理结果做一致性检验评价。再根据下列参数计算公式计算 tPSA、fPSA/tPSA、PSAD 和 fPSAD 的敏感度、特异度、约登指数、诊断符合率等指标,比较各诊断方法预测 PCa 的价值。各参数的计算公

式:前列腺体积=0.52×矢横径×冠横径×横横径,敏感度=真阳性/(真阳性+假阴性),特异度=真阴性/(假阳性+真阴性),约登指数=(敏感度+特异度)-1,诊断符合率=(真阳性+真阴性)/(真阳性+假阳性+真阴性+假阴性)。

1.3 统计学方法

采用 IBM SPSS Statistics 22 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间均数比较采用独立样本 t 检验,两组间率的比较采用配对  $\chi^2$  检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 fPSAD 诊断 PCa 的 ROC 曲线

如图 1 所示,ROC 曲线下面积为 0.848。根据统计结果中各点的灵敏度和特异度,计算约登指数,并选择约登指数最大(0.653)的切点 fPSAD=0.06 为 ROC 曲线上的最佳临界点,对应的敏感度为 75.7%,特异度为 89.6%。

2.2 各 PSA 衍生指标诊断 PCa 的列联表及其预测 PCa 的能力

根据《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 2014 版》tPSA>4 ng/mL 为异常, fPSA/tPSA<0.16 为异常, PSAD>0.15 为异常以及本研究结果 fPSAD>0.06 为异常,卡方检验得到以下 4 个列联表(表 2~5)和各参数的 Kappa 值(表 6),再利用 4 个列联表的真阳性数、假阳性数、假阴性数及真阴性数,计算出各参数的敏感度、特异度、约登指数及诊断符合率,结果显示虽然 fPSAD 诊断 PCa 的敏感度不如 tPSA、fPSA/tPSA 和 PSAD,但特异度、约登指数及诊断符合率却显著高于后两者,由约登指

数及诊断符合率判断各诊断方法的综合诊断能力, 发现 fPSAD 预测前列腺穿刺结果能力最强(表 7)。

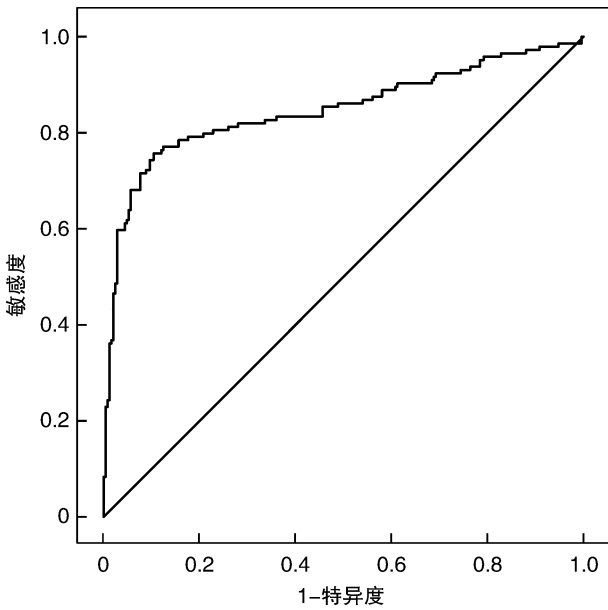


图 1 fPSAD 的 ROC 曲线

表 2 tPSA 的列联表 例

tPSA/(ng · mL <sup>-1</sup> )	病理		合计
	良性	恶性	
≤4	15	2	17
>4	235	142	377
合计	250	144	394

表 3 fPSA/tPSA 的列联表 例

fPSA/tPSA	病理		合计
	良性	恶性	
≥0.16	95	19	114
<0.16	155	125	280
合计	250	144	394

表 4 PSAD 的列联表 例

PSAD/(ng · mL <sup>-1</sup> · cm <sup>-3</sup> )	病理		合计
	良性	恶性	
≤0.15	85	8	93
>0.15	165	136	301
合计	250	144	394

表 5 fPSAD 的列联表 例

fPSAD/(ng · mL <sup>-1</sup> · cm <sup>-3</sup> )	病理		合计
	良性	恶性	
≤0.06	224	35	259
>0.06	26	109	135
合计	250	144	394

表 6 各参数的 Kappa 值

指标	Kappa 值	P
tPSA	0.034	0.030
fPSA/tPSA	0.207	0.000
PSAD	0.231	0.000
fPSAD	0.662	0.000

注: 诊断试验结果的一致性评价: Kappa 值 ≥ 0.75, 表示两者一致性较好; 0.75 > Kappa ≥ 0.4, 表示一致性一般; Kappa < 0.4, 表示一致性较差。

表 7 各参数预测 PCa 的能力

指标	敏感度	特异度	约登指数	诊断符合率
tPSA	98.6%	6.0%	0.046	39.8%
fPSA/tPSA	86.8%	38.0%	0.284	55.8%
PSAD	94.4%	34.0%	0.284	56.1%
fPSAD	75.7%	89.6%	0.653	84.5%

### 2.3 PSA ≤ 4 ng/mL 时各 PSA 衍生指标预测 PCa 的性能

PSA ≤ 4 ng/mL 时, 穿刺阳性率为 11.8% (2/17), 由表 8 的结果可知, tPSA 在敏感性上有显著的优势, 但 fPSAD 则有极强的特异性, 且诊断符合率高度 82.4%, 误诊率低。

表 8 PSA ≤ 4 ng/mL 各诊断方法诊断 PCa 的性能

指标	敏感度	特异度	约登指数	符合率
fPSA/tPSA	100%	73.3%	0.733	76.5%
PSAD	0	93.3%	0	82.4%
fPSAD	0	93.3%	0	82.4%

### 2.4 4 ng/mL < PSA ≤ 10 ng/mL 时各 PSA 衍生指标预测 PCa 的性能

PSA 诊断灰区 (4 ~ 10 ng/mL) 穿刺结果阳性率为 12.5% (13/104), 与《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 2011 版》报道的 15.9% 接近。fPSAD 诊断 PCa 的性能与 fPSA/tPSA 和 PSAD 相比, 敏感性处于明显劣势, 但其特异度及诊断符合率却显著优于后两者(表 9)。

### 2.5 PSA > 10 ng/mL 时各 PSA 衍生指标预测 PCa 的性能

PSA > 10 ng/mL 时, 穿刺结果阳性率为 47.3% (129/273), 与 PSA < 4 ng/mL 及 PSA 介于 4 ~ 10 ng/mL 时相同, fPSAD 敏感度稍差, 但仍高达 83.5%, 且其特异度、约登指数及诊断符合率均显现出极强的优势(表 10)。

表 9 PSA 诊断灰区各诊断方法诊断 PCa 的性能

指标	敏感度	特异度	约登指数	符合率
fPSA/tPSA	76.9%	34.1%	0.110	39.4%
PSAD	76.9%	45.1%	0.220	49.0%
fPSAD	7.7%	98.9%	0.066	87.5%

表 10 PSA>10 ng/mL 各诊断方法诊断 PCa 的性能

指标	敏感度	特异度	约登指数	符合率
fPSA/tPSA	87.6%	36.8%	0.244	60.8%
PSAD	97.7%	20.8%	0.185	57.1%
fPSAD	83.7%	83.3%	0.670	83.5%

### 3 讨论

国内外大量学者讨论 tPSA、fPSA/tPSA 以及 PSAD 在 PCa 诊断中的应用价值<sup>[7]</sup>,且有越来越多的指标不断被开发和用于前列腺穿刺活检结果的预测<sup>[8]</sup>,但均因各种原因无法广泛推广<sup>[5,9-10]</sup>。那么,能否在 PSA 衍生指标进一步研究,开发出方便且无需增加额外成本的指标,来作为前列腺穿刺结果预判的指标呢,这是本文的研究目的。本团队通过早期的数据和分析<sup>[6]</sup>,结合国内外数据,发现 fPSAD 在预测前列腺穿刺结果的诊断符合率最高,且只需通过超声测出前列腺的三横径和抽血检测前列腺二项即可,无需增加患者额外的检查成本,通过简单的计算,结果准确高效,经济实用,适合在国内推广应用。

目前国内尚未有学者分析和研究 fPSAD 在前列腺穿刺结果预测中的应用,本研究主要探讨 fPSAD 的水平及其与前列腺穿刺结果的相关性,弥补国内在 fPSAD 研究上的空缺。与 PSAD 相似,fPSAD 是指血清 fPSA 值与前列腺体积的比值。血清中 PSA 存在结合型 PSA 和 fPSA,结合型 PSA 是由 fPSA 结合相应的蛋白而形成的,PCa 患者中,PCa 细胞产生大量 fPSA,部分 fPSA 和蛋白结合形成结合型 PSA,在结合速率相同的条件下,PCa 患者血清中 fPSA 应较正常人高,且这些高出的 fPSA 可能具有 PCa 特异性,研究 fPSA 与前列腺体积的比值,理论上可提高 PCa 诊断的特异性。

本研究结果通过临床数据证实 fPSAD 预测前列腺穿刺结果的价值,并通过本组病例的数据,首先在国内报道 fPSAD 的临界值为 0.06。本研究采用 ROC 曲线分析 fPSAD 的诊断价值,结果发现 ROC 曲线下面积为 0.848>0.5,有统计学意义,证明 fPSAD 诊断 PCa 有较高的准确性,根据 ROC 曲线结果,确定 fPSAD=0.06 时,fPSAD 有较高的敏感度和特异度,以 fPSAD=0.06 作为最佳临界点,发现 fPSAD 诊断 PCa 的特异度、约登指数以及诊断符合率均高于 tPSA、fPSA/tPSA 以及 PSAD,是本组病例预测前列腺穿刺结果最佳的诊断工具。

综上所述,fPSAD 的特异性最高,约登指数、诊断符合率以及 Kappa 值均是最高,其结果相对可信,与国外为数不多的文献结果较一致<sup>[5]</sup>。而且,不管 PSA 大小如何,fPSAD 的诊断效能均显示良好。尤其是 PSA 位于诊断灰区(4~10 ng/mL),fPSAD

诊断符合率高达 87.5%。不过,fPSAD 的敏感度是相对较差的,而 PSA 和 PSAD 的敏感度较高,因此,笔者认为可以先通过 PSA 和 PSAD 作为 PCa 的预警,再通过 fPSAD 判断是否为 PCa,可以再进一步提高诊断符合率,减少假阳性。但本研究仍存在一定的局限性,纳入病例数较少,今后我们将开展多中心回顾性研究和前瞻性研究,增加病例数提高证据的可靠性,以证明其在各级医院推广的可行性。

### 参考文献

- [1] Halpern JA, Oromendia C, Shoag JE, et al. Utility of Digital Rectal Examination (DRE) as an Adjunct to Prostate Specific Antigen (PSA) in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer [J]. J Urol, 2017, 199(4):947-953.
- [2] Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, et al. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort [J]. Eur Urol, 2015, 67(2):326-333.
- [3] Deruiter WK, Jeynes B, Hay J, et al. The efficacy of the percent free prostate specific antigen density in screening for prostate cancer in patients with normal digital rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels [J]. Ann Epidemiol, 2003, 13(8):560.
- [4] Lynn NNK, Collins GN, Alexandrou K, et al. Comparative Analysis of the Role of Prostate Specific Antigen Parameters in Clinical Practice [J]. Prostate J, 2010, 2(4):205-210.
- [5] Naya Y, Fritsche HA, Cheli CD, et al. Volume indexes of total, free, and complexed prostate-specific antigen enhance prediction of extraprostatic disease extension in men with nonpalpable prostate cancer [J]. Urology, 2003, 62(6):1058-1062.
- [6] Lin FX, Zhao L, Liu JM, et al. Free prostate specific antigen density predicts prostate cancer with high accuracy [J]. Biomed Res (Aligarh), 2017, 28(18):7806-7809.
- [7] 赖秀梅,沈宗坤,张娜. fPSA、tPSA 及 f/tPSA 对前列腺癌患者的临床诊断效果研究 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(1):58-60.
- [8] 潘俊,谢旻君,胡萍等. 联合 PSAD 及 MRI 建立 PSA 4~10 ng/mL 患者前列腺穿刺活检阳性风险分层 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(5):289-292.
- [9] 张振奇,刘桂丽,夏小彬,等. 血清 PHI 和尿 PCA3 联合检测评分对 PSA 灰区前列腺癌诊断价值探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(5):329-333.
- [10] 刘研,徐勇,张志宏,等. 血清前列腺健康指数在前列腺癌诊断中预测活检结果价值的 meta 分析 [J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(8):723-729.

(收稿日期:2020-06-16)