

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.024

PSA 相关指标对前列腺癌诊断价值的评价及比较研究

吴沛珊 付宜鸣 冯 堃 陈起引 倪少滨[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探讨血清总 PSA(TPSA)、F/TPSA 和 PSA 密度(PSAD)在前列腺癌(PCa)诊断中的价值,寻找更准确的前列腺癌诊断指标。**方法:**采用化学发光免疫分析法检测前列腺癌患者(60 例)和前列腺增生患者(240 例)的血清 PSA 水平,通过 B 超测定患者前列腺的体积,计算 PSAD,运用 ROC 曲线评价和比较血清总 PSA(TPSA)、F/TPSA 和 PSAD 诊断前列腺癌的准确性和特异性。**结果:**(1)前列腺癌患者 TPSA 和 PSAD 值均明显高于前列腺增生患者($P<0.01$),F/TPSA 明显低于前列腺增生患者($P<0.01$);(2)TPSA 阈值定为 4 ng/ml 时,诊断前列腺癌的敏感性、特异性分别为 56.23%、80.10%。F/TPSA 阈值定为 0.15 时,诊断前列腺癌的敏感性、特异性分别为 88.10%、69.10%,PSAD 阈值定为 0.20 时,诊断前列腺癌的敏感性、特异性分别为 88.60%、88.30%。**结论:**TPSA、F/TPSA 和 PSAD 在前列腺癌诊断中均有一定的价值,且 PSAD 诊断前列腺癌的敏感性、特异性优于 TPSA、F/TPSA,是诊断前列腺癌更为理想的指标。

关键词:TPSA;F/TPSA;PSAD;前列腺癌;ROC 曲线

中图分类号:R737.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2015)02-291-03

An Appraisive and Comparative Study on the Prostate Specific Antigen in the Diagnosis of Prostatic Cancer

WU Pei-shan, FU Yi-ming, FENG Kun, CHEN Qi-yin, NI Shao-bin[△]

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical value of TPSA, F/TPSA, PSAD in the diagnosis of prostate cancer (PCa), and to look for a more accurate diagnosis indicator of prostate cancer (PCa). **Methods:** Serum PSA levels were determined by chemiluminescent immunoassay (CLIA) in 60 patients with prostate carcinoma confirmed by surgery and 240 patients with benign prostatic hyperplasia. Prostatic volume was measured with B-type ultrasonography and PSAD was calculated. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of TPSA, F/TPSA and PSAD. **Results:** (1)TPSA and PSAD levels in patients with prostatic adenocarcinoma were both significantly higher than those in patients with BPH ($P<0.01$), but F/TPSA was markedly lower($P<0.01$). (2)When TPSA level was of 4 ng/ml or greater, the sensitivity and specificity were 56.23% and 80.10% respectively in the diagnosis of prostatic adenocarcinoma. When F/TPSA level was 0.15 or greater, the sensitivity and specificity were 88.10%, and 69.10% respectively in the diagnosis of prostatic adenocarcinoma. When PSAD level was 0.20 or greater, the sensitivity and specificity were 88.60% and 88.30% respectively in the diagnosis of prostatic adenocarcinoma. **Conclusion:** TPSA, F/TPSA and PASD had clinical significance in the diagnosis of prostatic carcinoma, but PSAD was more reliable than TPSA and F/TPSA. which was an ideal marker for the diagnosis of PCa.

Key words: Total Prostate Specific Antigen; Free/Total Prostate Specific Antigen; Prostate specific antigen density; Prostatic cancer; Receiver operating characteristic

Chinese Library Classification(CLC): R737.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)02-291-03

前言

前列腺癌是欧美国家男性最常见的恶性肿瘤,死亡率居恶性肿瘤第 2 位,所有肿瘤的第 5 位^[1]。我国为低发地区之一,但随着我国饮食结构的改变、诊疗技术的提高、人口老龄化加重,近年来前列腺癌的发病率迅速升高。由于前列腺癌的筛查能明

显减少与疾病相关的病死率、增加生命年数^[2],故筛查尤为重要。前列腺特异性抗原(PSA)是目前诊断前列腺癌、评估各种治疗效果和预测预后的一个重要的肿瘤标记物,但 PSA 作为早期检测前列腺癌(PCa)的瘤标,其敏感性和特异性尚不足,如前列腺良性增生(BPH)患者血清 PSA 也升高^[3]。因此,寻找一种更为敏感更为准确的前列腺癌诊断指标具有十分重要的意义,如游离态 PSA(FPSA)的应用^[4]、游离 PSA 与总 PSA 之比(F/T)、PSA 密度^[5]等。本文旨在探讨和比较 TPSA、F/TPSA 和 PSAD 对前列腺癌的诊断价值。

1 材料与方法

作者简介:吴沛珊(1985-),男,硕士研究生,主要研究方向:泌尿科学,电话:18611143310, E-mail: wupeishan110@163.com

[△]通讯作者:倪少滨,电话:0451-85555086,

E-mail: nishaobin@163.com

(收稿日期:2014-07-21 接受日期:2014-08-15)

1.1 材料

1.1.1 标本来源 300 例经穿刺或手术病理证实的男性患者,均为 2011 年至 2013 年本院住院患者,其中 PCa 患者 60 例,BPH 患者 240 例,年龄(55± 29)岁。

1.1.2 血清收集 血清标本采集应在前列腺检查(直肠指诊、经直肠前列腺超声、前列腺活检及尿道内操作)前或前列腺检查 1 周后进行,以保证 PSA 检测的准确性。个别受影响时,再次抽血复查。离心,收集血清,置 -20℃ 保存,同一批次检测。

1.1.3 试剂 PSA 放射免疫测定试剂盒(美国 DPC 公司生产)。

1.1.4 仪器 ① SN-697 γ 放射免疫计数器(上海核所日环光电仪器有限公司);② EUB-7500 型 B 超仪(日本日立公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 TPSA、FPSA 测定 采用化学发光免疫分析法测定,按操作说明进行。

1.2.2 PSAD 计算 在膀胱充盈状态下经腹部进行前列腺 B

超检查,测定前列腺左右径(W)、上下径(L)及前后径(H),计算其体积(V)(cm³)= $\pi/6 \times W \times L \times H$;PSAD 值 = 血清 PSA 值/V。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料两组间比较用 t 检验;用 ROC 曲线确定最佳截断值、敏感性、特异性和曲线下面积(AUC-ROC),对以上指标的检验性能进行评价,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 前列腺癌和良性前列腺增生患者 TPSA、F/TPSA、PSAD 水平的比较

前列腺癌患者的血清 TPSA、PSAD 水平均明显高于良性前列腺增生患者,而 F/TPSA 显著低于良性前列腺增生患者,差异均有统计学意义(P<0.01),见表 1。

表 1 前列腺癌和良性前列腺增生患者 TPSA、F/TPSA、PSAD 水平的比较

Table 1 Comparison of serum TPSA, F/TPSA, PSAD between PCa and BPH

Group	n	TPSA	F/TPSA	PSAD
PCa	60	54.59 ± 50.79	0.151 ± 0.121	1.35 ± 1.19
BPH	240	9.62 ± 7.22*	0.223 ± 0.116*	0.15 ± 0.11*

Note: *P<0.05 compared with PCa.

2.2 TPSA、F/TPSA、PSAD 对前列腺癌诊断性能的比较

如表 2 所示,当 F/TPSA ≤ 0.20、TPSA ≥ 10 μg/L 时,后者敏感度提高 0.32%,特异度提高 8.40%,准确度提高 7.45%,假阳性率下降 7.73%;当 TPSA ≥ 10 μg/L、PSAD ≥ 0.20 时,后者敏

感度提高 12.68%,特异度提高 5.40%,准确度提高 7.60%,假阳性率下降 4.44%;当 F/TPSA ≤ 0.20、PSAD ≥ 0.20 时,后者敏感度提高 13.00%,特异度提高 13.80%,准确度提高 15.05%,假阳性率下降 12.17%。

表 2 TPSA、F/TPSA、PSAD 对 PCa 诊断性能的比较

Table 2 Comparison of the performance of TPSA, F/TPSA and PSAD in the diagnosis PCa

Group	取值	P	FP	FN	SN%	SP%	PPV%	NPV%
tPSA (μg/L)	> 4	60.70	21.00	42.30	56.23	80.10	82.66	32.65
	> 10	81.20	17.20	23.18	75.92	82.90	84.55	76.45
	> 15	89.00	16.20	4.68	95.32	83.50	75.60	96.10
f/tPSA	≤ 0.10	61.00	42.66	15.69	84.60	55.32	21.90	96.30
	≤ 0.15	73.75	30.50	13.3	88.10	69.10	55.60	92.12
	≤ 0.20	73.75	24.93	25.64	75.60	74.50	71.83	78.30
	≤ 0.25	76.57	21.00	28.78	70.20	81.00	91.20	70.23
PSAD	≥ 0.10	73.73	13.5	35.35	64.30	87.60	91.60	56.30
	≥ 0.15	80.80	9.65	20.13	75.60	90.50	93.20	75.60
	≥ 0.20	88.80	12.76	12.0	88.60	88.30	88.20	88.24

注:P/真阳性,FP/假阳性,FN/假阴性,SN%/灵敏度,SP%/特异性,PPV%/阳性预测值,NPV%/阴性预测值。

Note: P/true positive, FP/false positive, FN/false negative, SN%/sensitivity, SP%/specificity, PPV%/positive predictive value, NPV%/negative predictive value.

2.3 TPSA、F/TPSA、PSAD 诊断前列腺癌 ROC 曲线

得到 AUC 分别 0.752、0.681、0.889。

3 讨论

PSA 是相对分子量为 34000,包含 237 个氨基酸残基的单链糖蛋白,是由前列腺上皮细胞产生,具有组织特异性,并且具有丝氨酸蛋白酶活性。PSA 在血液循环中存在游离型和复合物两种形式,在增生和癌变的前列腺上皮细胞内升高的原因和幅

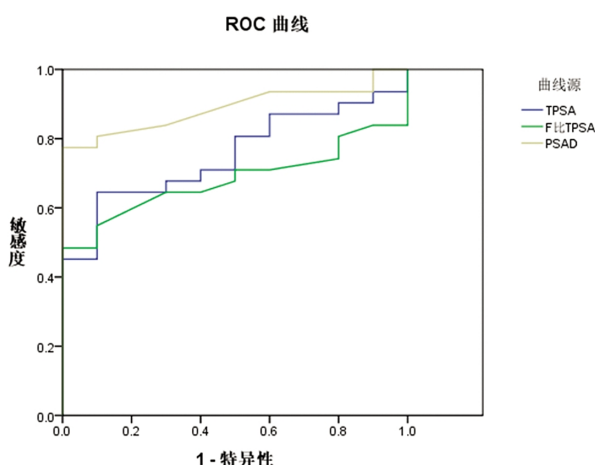


图1 TPSA、F/TPSA、PSAD 诊断前列腺癌的 ROC 曲线

Fig.1 The ROC curves of TPSA, F/TPSA and PSAD in the diagnosis of PCa

度不同,是首选的前列腺癌诊断指标,比前列腺酸性磷酸酶有更大的特异性和灵敏度。在生理情况下,由于前列腺腺泡、导管腔与血液系统之间存在着组织屏障,故血中水平极低^[6],但前列腺炎、前列腺增生或前列腺癌患者由于基底膜等屏障遭到破坏,导致 PSA 入血,从而使外周血中 PSA 明显升高^[7],故 BPH、炎症和梗死等也能引起 PSA 的增高。

虽然血清 PSA 仍然是目前鉴别前列腺癌和与良性前列腺增生的重要指标,且 PSA 为 4 ng/mL 是多年来人们公认的介于正常和异常之间的临界值,但大量的临床病例证明,约 25%前列腺癌患者的 PSA < 4 ng/mL。Djavan 等^[8]报道 PSA < 4 ng/mL 的前列腺癌的检出率为 24.0%~26.3%,平均为 20.5%。并且在较低含量时(4-10 ng/mL),早期前列腺癌与前列腺增生患者 TPSA 值相互重叠($P > 0.05$),不能区分前列腺癌和前列腺增生。因此,PSA < 4 ng/mL 时,不能完全排除前列腺癌^[9]。

F/TPSA 即游离 PSA 与总 PSA 的比值,研究发现前列腺癌细胞中存在 ACT 转录及表达的蛋白,而良性前列腺增生患者 ACT 转录及表达蛋白仅为前者的 1%,这也就是为什么 PCa 与 BPH 患者血清 F/TPSA 比值不同,为 F/TPSA 的临床应用提供了基础^[10]。尤其在 TPSA 位于诊断灰区、前列腺体积 < 40 cm³ 时,作用更为明显。有报道显示,PCa 患者的 F/TPSA 明显低于 BPH 患者,差异有显著性($P < 0.05$)^[11]。本研究结果表明:当 F/T 取值 ≤ 0.15 时,其敏感度 88.10%,特异度 69.10%,假阳性率 30.50%。

PSAD 即 PSA 密度,是指单位体积前列腺的 PSA 含量,以 PSA 值与前列腺体积之比表示,正常值 < 0.15。恶性细胞分泌的 PSA 是良性细胞的 10 倍以上,且前列腺体积大小与 PSA 分泌量呈正相关^[12]。并且证实在 PSA 的诊断灰区 (4.1~10.0 ng/mL),PSAD 较 PSA 在鉴别前列腺良恶性疾病时有更高的作用^[13]。有研究认为早期 PCa 可见 PSA 升高,但前列腺体积增大不明显,而 BPH 的 PSA 升高是前列腺体积增大的结果,因此 PSAD 在鉴别 BPH 与 PCa 方面,具有良好的准确性。大量国外研究表明,当 PSAD > 0.20 时,前列腺癌的危险性增加。本研究表明 PSAD > 0.20 时,其诊断前列腺癌的准确性、敏感性均高于 PSAD > 0.15。

综上所述,TPSA、F/TPSA、PSAD 在前列腺癌早期诊断中

都有一定作用,且 PSAD 最精确、TPSA 次之、F/TPSA 最低。因此,PSAD 是一个更为精确的早期 PCa 诊断指标。鉴于前列腺体积测定的准确性难以把握,因此前列腺体积的测量要规范化。

参考文献(References)

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90
- [2] Eveline A.M, Heijnsdijk, Elisabeth M, et al. Quality-of-Life Effects of Prostate-Specific Antigen Screening[J]. The New England Journal of Medicine, 2012, 37: 595-605
- [3] 郭潇繁,许海楠,张晓宇,等.总前列腺特异性抗原为 4~10 ng/mL 时血清游离前列腺特异性抗原 / 总前列腺特异性抗原用于前列腺癌诊断的系统评价[J].中国循证医学杂志, 2010, 10(10): 1164-1168
- [4] Guo Xiao-fan, Xu Hai-nan, Zhang Xiao-yu, et al. The Accuracy of f/t-PSA for Diagnosing Prostate Cancer with a t-PSA level of 4-10 ng/mL: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Chin J Evid-based Med, 2010, 10(10): 1164-1168
- [5] Grossklaus D J, Smith J A Jr, Shappell S B, et al. The free/total prostate-specific antigen ratio (%fPSA) is the best predictor of tumor involvement in the radical prostatectomy specimen among men with an elevated PSA[J]. Urol Oncol, 2002, 7(5): 195-198
- [6] Saema A, Kochakarn W, Lertsithichai P. PSA density and prostate cancer detection[J]. J Med Assoc Thai, 2012, 95(5): 661-666
- [7] 林延双,梁建波,何大光,等.TPSA F/T 比值 PSAD 在早期前列腺癌诊断作用中的比较研究[J].临床泌尿外科杂志, 2006, 21(11): 852-854
- [8] Lin Yan-shuang, Liang Jian-bo, He Da-guang, et al. The value of TPSA, F/T, PSAD for early diagnosing prostate cancer[J]. Journal of Clinical Urology, 2006, 21(11): 852-854
- [9] Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Exclusion of inflammation in the differential diagnosis of an elevated prostate-specific antigen (PSA) [J]. Urol Oncol, 2009, 27: 64-66
- [10] Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, et al. PSA, PSA density, PSA-density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. [J]. Urology, 1999, 54(3): 517-522
- [11] Crawford ED, Moul J W, Rove K O, et al. Prostate-specific antigen 1.5-4.0 ng/mL: a diagnostic challenge and danger zone [J]. BJU Int, 2011, 108(11): 1743-1749
- [12] Loeb S, Catalona WJ. Prostate-specific antigen in clinical practice[J]. Cancer Lett, 2007, 249(1): 30-39
- [13] 焦玉东,尤宪和,李志明,等.TPSA 与 FPSA 差值用于良恶性前列腺疾病鉴别诊断[J].临床检验杂志, 2004, 22(6): 462-463
- [14] Jiao Yu-dong, You Xian-he, Li Zhi-ming, et al. TPSA and FPSA difference differential diagnosis for benign and malignant prostate disease[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2004, 22(6): 462-463
- [15] Chen CS, Wang SS, Li JR, 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
- [16] 夏国伟,孙传玉.前列腺特异抗原及其相关指标在前列腺癌诊断中的应用[J].中华临床医师杂志(电子版), 2009, 3(7): 1055-1061
- [17] Xia Guo-wei, Sun Chuan-yu. Prostate specific antigen and its related indicators in the diagnosis of prostate cancer[J]. Chinese journal of clinical physicians(Electronic Edition), 2009, 3(7): 1055-1061