

cPSAD 在汉族人群 PSA 灰区前列腺癌早期筛查中的应用研究

王于勇 于志坚 俞蔚文 廖国栋 王 刚 郑祥毅 王 兵 何 翔 何华东 潘毓鸣

摘要 目的 研究 cPSAD 在汉族人群 PSA 灰区前列腺癌早期筛查中的应用价值。方法 2002 年 1 月~2010 年 12 月收集了 265 例 PSA 水平介于 4~10ng/ml 并接受前列腺穿刺活检的患者,通过接收者工作特征曲线(ROC)分析法评价 PSA 值、f/tPSA 值、PSAD 值和 cPSAD 值在预测诊断前列腺癌中的敏感性和特异性,寻找敏感性和特异性较好的前列腺癌早期预测指标。结果 265 例患者中,63 例为前列腺癌患者,占 23.77%。PSA、cPSA、PSAD、f/tPSA、cPSAD 5 个参数的 ROC 曲线下面积分别为:0.603、0.706、0.865、0.800、0.875,在所有参数中,cPSAD 的 AUC 最大,较其他参数有更高的诊断效率。cPSAD 取截点为 0.0970ng/ml² 时可达到 90% 的敏感度和 63.4% 的特异度,取截点为 0.1296ng/ml² 时可达到 85% 的敏感度和 78.7% 的特异度。结论 在汉族人群 PSA 灰区前列腺癌早期筛查诊断中,cPSAD 较其他目前常用的 PSA 相关指标更具优势。

关键词 cPSAD 前列腺癌 PSA PSA 灰区

The Utility of Complexed Prostate Specific Antigen Density (cPSAD) for Early Detection Prostate Cancer in Han Population with Different Serum PSA Levels Wang Yuyong, Yu Zhijian, Yu Weiwen, Liao Guodong, Wang Gang, Zheng Xiangyi, Wang Bing, He Xiang, He Huadong, Pan Yuming. Department of Urology, Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang 310006, China

Abstract Objective To investigate the utility of cPSAD for early detection prostate cancer in Han population with serum PSA levels of 4~10ng/ml. **Methods** From January 2002 to December 2010, 265 men with total PSA levels of 4~10ng/ml participated in a protocol for prostate - cancer screening, and eligible patients were recommended for prostate biopsies. The diagnostic value of PSA, cPSA, PSAD, the free - to - total PSA ratio (f/tPSA) and cPSAD were compared using receiver operating characteristic(ROC) analysis. **Results** Prostate cancer was diagnosed in 63 (23.77%) of the 265 men. The area under the curve(AUC) of PSA, cPSA, PSAD, f/tPSA and cPSAD were 0.603, 0.706, 0.865, 0.800 and 0.875 respectively. The AUC of cPSAD was the largest in all of the PSA - related indicators, and cPSAD was the best indicator of prostate cancer. The sensitivity and specificity of cPSAD at a cutoff of 0.0970ng/ml² was 90.0%, 63.4% respectively, and the sensitivity and specificity of cPSAD at a cutoff of 0.1296ng/ml² was 85%, 78.7% respectively. **Conclusion** cPSAD was better than the other PSA derivatives for early detection prostate cancer in Han population with serum PSA levels of 4~10ng/ml.

Key words Complexed prostate specific antigen density; Prostate cancer; Prostate specific antigen; PSA gray

近年来由于环境因素的变化及人口老年化,前列腺癌(PCa)的发病率有增加的趋势。早期、简单、准确、迅速的前列腺癌检测方法日益受到重视。前列腺特异性抗原(PSA)已经被证明是一项预测前列腺癌的有效肿瘤标志物。尽管 PSA 有高度敏感的器官特异性,却不是肿瘤特异性的标志物,为了提高早期前列腺癌的检出率,临床上采用了 PSA 密度(PSAD),前列腺移行带抗原密度(PSAD-TZ),年龄分

组参考范围, f/tPSA, PSA 速率(PSAV), PSA 倍增时间等^[1~5]。大量的报道称^[6],前列腺癌患者中的 f/tPSA 显著低于良性前列腺增生患者,前列腺癌患者中似乎有更高比例的 cPSA。通常国际上把 PSA 介于 4~10ng/ml 范围称为 PSA 灰区,本研究将结合前列腺特异性抗原密度(cPSAD)作为 1 个新的参数用来分析 PSA 灰区(4~10ng/ml)内前列腺癌的早期筛查诊断,减少不必要的穿刺。

材料与方法

1. 临床资料:收集从 2002 年 1 月~2010 年 12 月杭州市第一人民医院 265 例 PSA 水平介于 4~10ng/ml 的男性患者,均为汉族,平均年龄 72.7±7.74 岁,前列腺癌患者 63 例,年龄 50~90 岁,平均年龄 73.3±8.25 岁,良性前列腺增生患者 202 例,年龄 47~90 岁,平均年龄 72.5±7.59 岁。这些患者

基金项目:2009 年浙江省医药卫生科技计划项目(2009A161)

作者单位:310006 杭州市第一人民医院泌尿外科(王于勇、于志坚、俞蔚文、廖国栋、王刚、王兵、何翔、何华东、潘毓鸣);浙江大学医学院附属第一医院泌尿外科(郑祥毅)

通讯作者:于志坚,电子邮箱:wangyuyong2003@163.com

未接受过可能影响 PSA 值的药物治疗或相关手术治疗或有关操作(如留置导尿、前列腺按摩等),同时排除了合并前列腺炎、尿潴留等疾病,因为这些良性疾病亦会引起 PSA 值变化。

2. 方法:血清总 PSA 值及游离 PSA 值通过杭州市第一人民医院中心实验室常规方法测定,即仪器为美国雅培公司(Abbott)ARCHITECT i2000_{SR}全自动化学发光分析仪,试剂为配套原装试剂 PSA、Free PSA。复合 PSA(cPSA)由血清总 PSA 和游离 PSA 之差得到,前列腺体积(V)通过经直肠超声测定的高(H),宽(W),长(L)来计算,体积计算参考椭球体的计算公式, $V = \pi/6 \times W \times H \times L^{[7]}$ 。cPSAD 通过 cPSA 除以前列腺体积(V)得到。f/tPSA 由血清游离 PSA(fPSA)除以总 PSA(tPSA)得到。前列腺穿刺活检术采用 8~10 针法,经会阴超声引导穿刺,左右腺叶各 4 针,怀疑有结节处适当加针。前列腺穿刺活检术前均行前列腺 MRI 检查,确诊为前列腺癌的患者均行骨骼 ECT 扫描。

3. 统计学方法:数据分析通过统计软件包社会科学软件程序(SPSS16.0 for Windows)和 ROCKIT 软件(Windows version 1.0.1 Beta 2),不同组的数据通过秩和检验(Mann-Whitney 检验)。ROC 曲线下方的面积(AUC)大小表示检测前列腺癌的各参数的诊断准确性大小,AUC 越大,诊断效率越高,诊断价值越大。ROC 曲线图统计软件 SPSS 16.0 for Windows 绘制,不同参数的 ROC 曲线下面积(AUC)比较通过 ROCKIT 软件分析得到。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

结 果

接受穿刺的 265 例患者中被确诊为前列腺癌的有 63 例,占 23.77%。所有患者的前列腺体积和 PSA 值详见表 1。在良性前列腺增生与前列腺癌患者两组人群中,除患者年龄外,PSA、前列腺体积(V)、cPSA、t/fPSA 值、PSAD、cPSAD 的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。前列腺癌组 PSA、cPSA、t/fPSA 值、PSAD、cPSAD 均显著大于良性前列腺增生组,而前列腺体积(V)前者显著小于后者。

表 1 各组患者的相关参数统计结果($\bar{x} \pm s$)

项目	良性前列腺增生组	前列腺癌组	P
病例数(n)	202	63	
年龄(岁)	72.5(7.6)	73.3(8.3)	0.323
体积(cm^3)	66.9(2.9)	36.5(1.7)	0.000
PSA(ng/ml)	7.17(2.32)	8.09(2.00)	0.013
cPSA(ng/ml)	5.64(2.01)	7.05(1.98)	0.000
t/fPSA	5.58(3.44)	10.68(1.17)	0.000
PSAD(ng/ml^2)	0.1238(0.0675)	0.2629(0.1216)	0.000
cPSAD(ng/ml^2)	0.0982(0.0577)	0.2302(0.1071)	0.000

上表两组数据比较通过秩和(Mann-Whitney)检验

如表 2 中 ROC 曲线分析显示,PSA、cPSA、PSAD、t/fPSA、cPSAD 5 个参数的 ROC 曲线下面积分别为:

0.603、0.706、0.865、0.800、0.875,在所有参数中,cPSAD 的 AUC 最大(图 1),较其他参数有更高的诊断效率,相比而言,PSA 的诊断效率最低,cPSAD、PSAD、t/fPSA 的 AUC 大于 cPSA 及 PSA,其差异具统计学意义($P < 0.01$),cPSAD、PSAD、t/fPSA 的 AUC 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各参数的 ROC 曲线下面积(AUC)以及对应 P 值

参数	AUC	PSA	cPSA	PSAD	t/fPSA
PSA	0.603				
cPSA	0.706	0.0000			
PSAD	0.865	0.0000	0.0001		
t/fPSA	0.800	0.0000	0.0002	0.7598	
cPSAD	0.875	0.0000	0.0001	0.8013	0.7501

表 3 显示敏感度分别取 95%、90%、85% 时各参数取合适的截点值可达到相应的较大的特异度。PSAD 取截点为 0.1101 ng/ml^2 时可达到 90% 的敏感度和 51% 的特异度,取截点为 0.1478 ng/ml^2 时可达到 85% 的敏感度和 73.8% 的特异度。cPSAD 取截点为 0.0970 ng/ml^2 时可达到 90% 的敏感度和 63.4% 的特异度,取截点为 0.1296 ng/ml^2 时可达到 85% 的敏感度和 78.7% 的特异度。

表 3 各参数取不同截点时对应的敏感度和特异度

参数	95% 敏感度		90% 敏感度		85% 敏感度	
	截点	特异度 (%)	截点	特异度 (%)	截点	敏感度 (%)
PSA(ng/ml)	4.48	19.8	5.29	31.7	5.62	34.2
cPSA(ng/ml)	4.01	29.2	4.11	30.7	4.18	31.2
t/fPSA	3.57	18.3	4.09	29.2	4.88	55.4
PSAD(ng/ml^2)	0.0858	31.2	0.1101	51	0.1478	73.8
cPSAD(ng/ml^2)	0.0628	28.2	0.0970	63.4	0.1296	78.7

表 4 分别比较了基于 PSA 值取 4~10 ng/ml 、4~8 ng/ml 及 4~6 ng/ml 时各参数的 AUC 值,表明 cPSAD 在 PSA 介于 4~6 ng/ml 及 4~8 ng/ml 时诊断效率仍较其他 PSA 衍生参数高。

表 4 不同 PSA 区间范围各参数对应的 ROC 曲线下面积(AUC)

参数	不同 PSA 范围内各参数的 AUC		
	4~10(ng/ml)	4~8(ng/ml)	4~6(ng/ml)
PSA	0.603	0.622	0.620
cPSA	0.706	0.717	0.798
PSAD	0.865	0.808	0.854
t/fPSA	0.800	0.804	0.866
cPSAD	0.875	0.833	0.896

表 5 显示前列腺体积 < 60ml 时各参数的 AUC 值,cPSAD 在诊断前列腺癌方面的特异度和敏感度更强(图 2)。

表 5 前列腺体积 V < 60ml 时各参数的 ROC 曲线下面积 (AUC) 以及 P 值

参数	AUC	PSA	cPSA	PSAD	f/tPSA
PSA	0.698				
cPSA	0.769	0.000			
PSAD	0.852	0.000	0.000		
f/tPSA	0.808	0.000	0.000	0.7127	
cPSAD	0.875	0.000	0.000	0.6245	0.5741

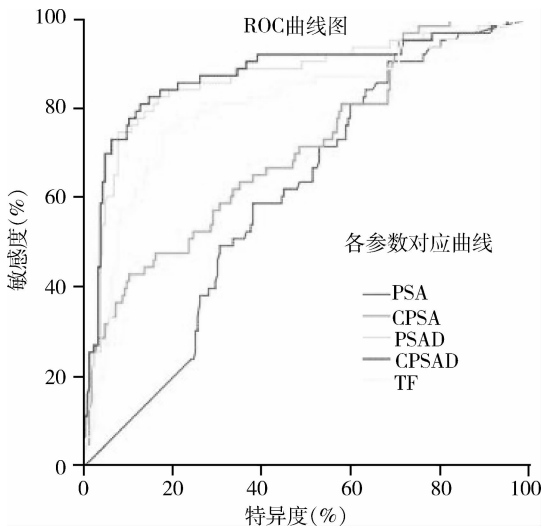


图 1 PSA、cPSA、PSAD、f/tPSA、cPSAD 的 ROC 曲线
图中 TF 代表 f/tPSA

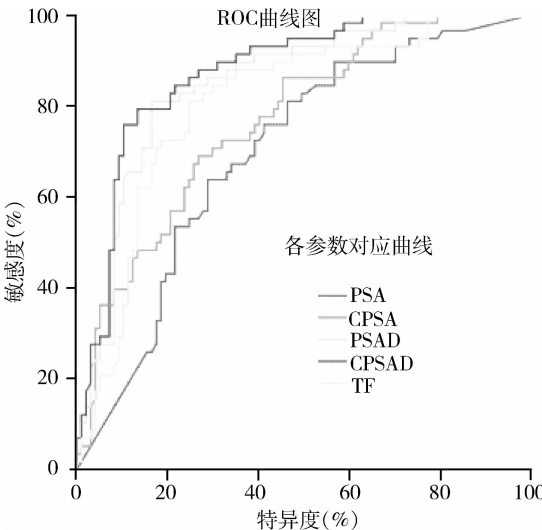


图 2 前列腺体积 V < 60ml 时,PSA、cPSA、PSAD、
f/tPSA、cPSAD 的 ROC 曲线
图中 TF 代表 f/tPSA

讨 论

随着前列腺发病率的逐年增高,前列腺癌的早期诊断变得重要。在 PSA 灰区内,发生前列腺癌的可能性为 25% 左右(欧美国家资料)^[8]。国内一组资料^[8]表明 PSA 灰区内前列腺穿刺阳性率为 15.9%,低于实际前列腺癌发生率,需要通过更敏感更有特异性的指标来指导前列腺穿刺活检并提高前列腺穿刺阳性率。目前 PSA 灰区内推荐行前列腺穿刺的指证常用有 f/tPSA、PSAD、PSAV 等参数作为参考^[9]。

PSA 是由人前列腺上皮细胞合成的一种主要蛋白质,存在于正常前列腺组织,良性前列腺增生、前列腺息肉、前列腺癌组织和精液当中。PSA 在男性血液中以不同形式存在:大部分 PSA 与 α -抗糜蛋白酶(α_1 -antichymotrypsin,ACT)结合成为 PSA-ACT,小部分为游离型 PSA(fPSA);前列腺癌细胞中存在 ACT 活跃转录及表达的大量蛋白,而前列腺增生者 ACT 转录及表达蛋白仅为前者的 1%,故前列腺癌组织中有更高比例的 PSA-ACT(cPSA)。近年研究表明^[10],fPSA 水平在血清中不稳定,f/tPSA 比值分布较离散,两者相关性不显著,难以根据 f/tPSA 比值来筛查和诊断前列腺癌,而 cPSA 在血清中较稳定。另外,前列腺癌可直接增高 PSA,前列腺体积影响较小,而前列腺增生则主要通过体积的增加使血清中的 PSA 增加。文献表明^[11],前列腺增生每增加 1g 前列腺组织,可使血清 PSA 的水平升高 0.3ng/ml,而前列腺癌组织可升高 3.5ng/ml,两者相差 10 倍。因此,测量血清 PSA 含量及前列腺体积求得 PSA 密度(PSAD),可提高前列腺增生与前列腺癌鉴别的准确性。cPSAD 结合了 cPSA 及前列腺体积在前列腺癌及前列腺增生中的显著差异,故是一项比较理想的 PSA 衍生指标^[12]。

Naya 等^[13-15]首先报道应用 cPSAD 鉴别前列腺癌和 PSA 水平较高的良性前列腺增生(BPH),并提出在 PSA 水平介于 2.5~10.0ng/ml 患者的前列腺癌诊断中,cPSAD 优于其他现行 PSA 衍生指标(如 cPSA、f/tPSA、PSAD 等),能显著提高诊断价值。Sözen 等^[16]研究报道称,针对土耳其人群,复合前列腺特异性抗原密度(cPSAD)对 PSA 处于 2.5~20.0ng/ml 的前列腺癌患者的诊断价值优于其他 PSA 相关参数,这些参数包括 PSA、cPSA、f/tPSA、c/tPSA、f/cPSA、PSAD、前列腺移行区前列腺特异性抗原密度(TZ-PSAD)等。其 ROC 曲线下面积(AUC)分别为:CPSAD(0.748)、PSA(0.558)、cPSA(0.653)、f/tPSA

(0.598)、c/tPSA (0.624)、f/cPSA (0.646)、PSAD (0.710)、TZ-PSAD (0.678)。这项研究基于土耳其民族资料,与本研究结果基本一致。

Lam 等^[17]报道 PSA 值类似的西班牙人和高加索人的 PSAD 会由于前列腺体积的不同而有所差异。研究结果表明同水平的 PSA 值西班牙人的 PSAD 高于高加索人的 PSAD 值。最近 Chang 等^[18]报道台湾人的单位体积 PSA 值普遍低于高加索人,而他们的总 PSA 值无明显差异。相关文献报道^[19,20],亚洲男性的前列腺体积比高加索地区的男性小。

目前已制定的前列腺癌早期检测指南主要基于欧美国家(如土耳其、美国等)的病例数据,国内尚未有 cPSAD 相关研究。本研究提示,除了在 PSA 灰区(PSA 4~10ng/ml)范围内,cPSAD 针对 PSA 水平介于 4~6ng/ml 及 4~8ng/ml 范围内亦有较高的诊断效率。在所讨论的 PSA 相关参数中,诊断效率由高到低分别是:cPSAD > PSAD > t/fPSA > cPSA > PSA,cPSAD 和 PSAD 能避免前列腺体积增大引起的 cPSA 和 PSA 上升的影响,表明前列腺体积在鉴别前列腺癌和前列腺增生中起到一定作用,因此,在研究前列腺癌诊断相关指标时,可以充分考虑前列腺体积的影响。综上所述,对于汉族人群,cPSAD 较其他目前常用的 PSA 相关指标具有更高的诊断价值,尤其当 cPSAD 取截点为 0.1296ng/ml² 时诊断前列腺癌可达到较理想的敏感度和特异度,在一定程度上为国内汉族人群前列腺癌早期筛查诊断方面提供了新的指标和依据,并减少不必要的前列腺穿刺活检。

参考文献

- Lodeta B, Benko G, Car S, *et al.* Prostate specific antigen density can help avoid unnecessary prostate biopsies at prostate specific antigen range of 4~10ng/ml[J]. *Acta Clin Croat*,2009,48(2):153-155
- Ghafoori M, Varedi P, Hosseini SJ, *et al.* Value of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in detection of prostate cancer in an Iranian population of men[J]. *Urol J*,2009,6(3):182-188
- Zheng XY, Xie LP, Wang YY, *et al.* The use of prostate specific antigen (PSA) density in detecting prostate cancer in Chinese men with PSA levels of 4~10ng/ml[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2008,134(11):1207-1210
- Gulkesen KH, Koksall IT, Bilge U, *et al.* Comparison of methods for prediction of prostate cancer in Turkish men with PSA levels of 0~10ng/mL[J]. *J BUON*,2010,15(3):537-542
- Loeb S, Carter HB, Schaeffer EM, *et al.* Distribution of PSA velocity by total PSA levels; data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging[J]. *Urology*,2011,77(1):143-147
- Tamimi W, Daftardar R, Mansi M, *et al.* Complexed and total PSA in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer[J]. *Br J Biomed Sci*,2010,67(4):184-188
- Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound[J]. *J Urol*,1991,145(3):984-987
- 那彦群,孙则禹,叶章群,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:34-35
- Yokomizo Y, Miyoshi Y, Nakaigawa N, *et al.* Free PSA/total PSA ratio increases the detection rate of prostate cancer in twelve-core biopsy[J]. *Urol Int*,2009,82(3):280-285
- Lakhey M, Ghimire R, Shrestha R, *et al.* Correlation of serum free prostate-specific antigen level with histological findings in patients with prostatic disease[J]. *Univ Med J (KUMJ)*,2010,8(30):158-163
- Lin YH, Jiang YG, Li MC, *et al.* Effects of prostate manipulation on serum total and free prostate specific antigen, and free-to-total prostate specific antigen ratio[J]. *Saudi Med J*,2010,31(9):999-1004
- Okihara K, Ukimura O, Nakamura T, *et al.* Can complexed prostate specific antigen enhance prostate cancer detection in Japanese men[J]. *Urology*,2004,46(1):57-64
- Naya Y, Stamey TA, Cheli CD, *et al.* Can volume measurement of the prostate enhance the performance of complexed prostate-specific antigen[J]. *Urology*,2002,60(4):36-41
- Naya Y, Fritsche HA, Cheli CD, *et al.* Volume indexes of total, free, and complexed prostate-specific antigen enhance prediction of extra-prostatic disease extension in men with nonpalpable prostate cancer[J]. *Urology*,2003,62(6):1058-1062
- Naya Y, Okihara K. Role of complexed PSA in the early detection of prostate cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2004,2(3):209-212
- Sözen S, Eskicorapei S, Küpeli B, *et al.* Complexed prostate specific antigen density is better than the other PSA derivatives for detection of prostate cancer in men with total PSA between 2.5 and 20ng/ml: results of a prospective multicenter study[J]. *Eur Urol*,2005,47(3):302-307
- Lam JS, Cheung YK, Benson MC, *et al.* Comparison of the predictive accuracy of serum prostate specific antigen levels and prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in Hispanic-American and white men[J]. *J Urol*,2003,170(2):451-456
- Chang YL, Lin AT, Chen KK, *et al.* Correlation between serum prostate specific antigen and prostate volume in Taiwanese men with biopsy proven benign prostatic hyperplasia[J]. *J Urol*,2006,176(1):196-199
- Veneziano S, Pavlica P, Compagnone G, *et al.* Usefulness of the (F/T)/PSA density ratio to detect prostate cancer[J]. *Urol Int*,2005,74(1):13-18
- Aksoy Y, Oral A, Aksoy H, *et al.* PSA density and PSA transition zone density in the diagnosis of prostate cancer in PSA gray zone cases[J]. *Ann Clin Lab Sci*,2003,33(3):320-323
- Allan RW, Sanderson H, Epstein JI. Correlation of minute (0.5 mm or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: role of prostate specific antigen density[J]. *J Urol*,2003,170(2):370-372

(收稿:2011-03-20)

(修回:2011-03-30)