

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.35.023

血清 PSA 水平在前列腺穿刺患者中的临床意义

熊飞龙,何卫阳,李 信,王 明[△]
(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

[摘要] **目的** 探讨血清前列腺特异性抗原(PSA)在前列腺穿刺患者中的临床价值。**方法** 收集该院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月 361 例行前列腺穿刺患者的血清 PSA 检测、穿刺病理检查及全身骨显像等资料,依据不同血清 PSA 水平将其分为 A 组($PSA \leq 4.0$ ng/mL)、B 组(4.0 ng/mL $<PSA \leq 10.0$ ng/mL)、C 组(10 ng/mL $<PSA \leq 20$ ng/mL)、D 组($PSA > 20.0$ ng/mL),比较各组前列腺穿刺阳性率,以及不同 PSA 水平前列腺穿刺阳性患者的骨转移发生率。**结果** A、B、C、D 4 组患者前列腺穿刺阳性率分别为 9.09%、9.84%、26.21%、74.73%,其中 A、B 组前列腺穿刺阳性率与 D 组比较,B 组与 C 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在 B 组中,游离态 PSA/总 PSA 比值(F/T) ≤ 0.16 与 F/T > 0.16 的患者穿刺阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。前列腺穿刺阳性患者中, $PSA > 20$ ng/mL 者骨转移发生率高于 $PSA \leq 20$ ng/mL 者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清 PSA 水平越高,前列腺穿刺阳性率越高;初诊前列腺癌患者血清 $PSA > 20$ ng/mL 建议行全身骨显像检查。

[关键词] 前列腺特异性抗原;前列腺癌;前列腺穿刺;骨转移

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)35-4974-03

The clinical significance of serum PSA level in patients with prostate biopsy
Xiong Feilong, He Weiyang, Li Xin, Wang Ming[△]

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical significance of serum prostate specific antigen(PSA) level in patients undergoing prostate biopsy. **Methods** Detection results of serum PSA levels and prostate biopsy, and whole-body bone scintigraphies of 361 cases of patients undergoing prostate biopsy from January 2013 to December 2014 in our hospital were collected. These patients were divided into 4 groups according to serum levels of PSA, namely group A ($PSA \leq 4.0$ ng/mL), group B (4.0 ng/mL $<PSA \leq 10.0$ ng/mL), group C (10 ng/mL $<PSA \leq 20$ ng/mL) and group D ($PSA > 20.0$ ng/mL). The positive rate of prostate biopsy was compared among the 4 groups, the incidence of bone metastases was compared among patients who were with positive prostate biopsies in different serum levels of PSA, as well. **Results** The positive rate of prostate biopsy in group A, B, C and D was 9.09%, 9.84%, 26.21% and 74.73%, respectively. The positive rate of prostate biopsy in group A and B compared with group D, and that between group B and group C were statistically significant different ($P < 0.05$). In group B, no statistically significant difference was found in the positive rate of prostate biopsy between patients whose free PSA/total PSA (F/T) ratio was equal or less than 0.16 and patients whose F/T ratio was more than 0.16 ($P > 0.05$). In patients with positive rate of prostate biopsy, the incidence of bone metastases in those $PSA > 20$ ng/mL was higher than that in those $PSA \leq 20$ ng/mL, there was statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum PSA level is higher, the positive rate of prostate biopsy is higher. When the serum level of PSA was higher than 20.0 ng/mL in newly diagnosed patients with prostate cancer, the radionuclide bone scans should be suggested.

[Key words] prostate specific antigen; prostate cancer; prostate biopsy; bone metastases

据我国癌症中心最新数据,自 2008 年起前列腺癌已成为男性泌尿系统发病率最高的恶性肿瘤,且发病率仍在持续增长^[1]。目前,用于前列腺癌筛查的方法有直肠指检、影像学检查,以及前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)、前列腺癌基因 3(PCA3)、跨膜丝氨酸蛋白酶 2 基因和 ETS 转录因子家族成员相关基因融合基因(TMPSR2-ERG 融合基因)检测等,其中血清 PSA 被视为前列腺癌的特异性标志物已广泛应用于国内外前列腺癌筛查。本研究回顾性分析了本院泌尿外科 2013 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 30 日收治的前列腺穿刺患者的相关资料,以探讨血清 PSA 在前列腺穿刺患者中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:(1)既往均无前列腺穿刺及前列腺肿瘤病史;(2)2013 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 30 日在本院 B

型超声引导下行经直肠前列腺穿刺术[前列腺穿刺指征(满足其中 1 条即可):①直肠指检、B 型超声、CT、磁共振成像(MRI)发现前列腺肿块,任何 PSA 水平;② $PSA 4.0 \sim 10.0$ ng/mL 时,游离态 PSA/总 PSA 比值(F/T) ≤ 0.16 或前列腺特异性抗原密度(PSAD) ≥ 0.15 ;③ $PSA > 10$ ng/mL];(3)前列腺穿刺病理检查阳性患者行全身骨扫描检查。共纳入符合条件的患者 361 例,平均年龄(69.42 ± 8.59)岁,平均 PSA 水平(186.19 ± 229.64) ng/mL。其中,前列腺穿刺阴性患者 188 例(前列腺增生 171 例、慢性前列腺炎 12 例、高级别前列腺内皮瘤 5 例),前列腺癌 173 例(其中 83 例伴骨转移)。根据不同 PSA 水平将所有患者分为 A 组 11 例($PSA \leq 4.0$ ng/mL)、B 组 61 例(4.0 ng/mL $<PSA \leq 10.0$ ng/mL)、C 组 103 例(10.0 ng/mL $<PSA \leq 20.0$ ng/mL)、D 组 186 例($PSA > 20.0$ ng/mL)。

1.2 方法

作者简介:熊飞龙(1990—),住院医师,硕士,主要从事泌尿系肿瘤与结石方面的研究。 [△] 通讯作者, Tel: (023)89012012; E-mail: wangmxr@sohu.com。

1.2.1 PSA水平的测定 所有患者均于穿刺前1周内抽取静脉血测定PSA水平,抽血前无尿道操作、直肠指检、前列腺手术等影响PSA水平的行为。采用化学发光法进行PSA定量测定,正常参考值范围为 $PSA \leq 4.0$ ng/mL。

1.2.2 标本获取与病理检查 所有患者术前均预防性口服抗菌药物(甲硝唑每次2片,每日3次;链霉素每次1支,每日2次)3 d,并行肠道准备。患者采用侧卧位,聚维酮碘消毒肛门和直肠下端后铺巾,给予利多卡因胶浆直肠内麻醉,使用美国巴德BARD活栓检在B型超声引导下行经直肠前列腺穿刺术,穿刺针数为8~13针。穿刺标本立即用10%甲醛固定并送重庆医科大学病理中心病理检查。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行分析,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验、Yates校正 χ^2 检验进行比较,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组穿刺病理检查结果 本组初诊前列腺癌患者的PSA水平为 (368.94 ± 373.19) ng/mL。361例患者中173例(47.92%)病理证实为前列腺癌,不同PSA水平患者穿刺病理检查结果见表1。A、B、C、D4组患者前列腺穿刺阳性率分别为9.09%(1/11)、9.84%(6/61)、26.21%(27/103)、74.73%(139/186),前列腺穿刺阳性率随PSA水平升高而增大。各组前列腺穿刺阳性率进行比较,结果显示:A组与B、C组比较,差异均无统计学意义(χ^2 值分别为0.000、0.784, P 值分别为1.000、0.376);D组与A、B组比较,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为18.687、79.799,均 $P=0.000$);B组与C组比较,差异亦有统计学意义($\chi^2=6.393$, $P=0.011$)。

表1 各组前列腺穿刺病理检查结果[n(%)]

组别	n	非前列腺癌	前列腺癌
A组	11	10(91.91)	1(9.09)*
B组	61	55(90.16)	6(9.84)*#
C组	103	76(73.79)	27(26.21)
D组	186	47(25.27)	139(74.73)
合计	361	188(52.08)	173(47.92)

*: $P<0.05$,与D组比较;#: $P<0.05$,与C组比较。

2.2 B组不同F/T患者穿刺病理检查结果 根据F/T将B组患者分为 $F/T \leq 0.16$ 与 $F/T > 0.16$ 两组,不同F/T患者穿刺病理检查结果见表2。 $F/T \leq 0.16$ 患者穿刺阳性率为11.36%(5/44),高于 $F/T > 0.16$ 患者的阳性率5.88%(1/17),但差异无统计学意义($\chi^2=0.027$, $P=0.869$)。

表2 B组不同F/T患者前列腺穿刺病理检查结果[n(%)]

F/T	n	非前列腺癌	前列腺癌
≤ 0.16	44	39(88.64)	5(11.36)
> 0.16	17	16(94.12)	1(5.88)
合计	61	55(90.17)	6(9.83)

2.3 不同PSA水平前列腺穿刺阳性患者骨转移发生情况比较 173例前列腺穿刺阳性患者中经全身骨扫描有83例(47.98%)确诊为骨转移,不同PSA水平患者骨转移分布见表3。仅 10.0 ng/mL $<PSA \leq 20.0$ ng/mL与 $PSA > 20.0$ ng/mL的患者有骨转移发生,其发生率分别为11.11%(3/27)、57.55%(80/139),差异有统计学意义($\chi^2=19.506$, $P=$

0.000)。因 $PSA \leq 4.0$ ng/mL、 4.0 ng/mL $<PSA \leq 10.0$ ng/mL的患者中无骨转移发生,为减少数据缺失,故将其与 10.0 ng/mL $<PSA \leq 20.0$ ng/mL的患者合并后与 $PSA > 20.0$ ng/mL的患者进行比较,结果显示: $PSA \leq 20$ ng/mL与 $PSA > 20$ ng/mL的患者骨转移发生率分别为8.82%(3/34)、57.55%(80/139),差异有统计学意义($\chi^2=25.991$, $P=0.000$)。

表3 不同PSA水平前列腺穿刺阳性癌患者骨转移分布[n(%)]

PSA水平(ng/mL)	n	前列腺癌无骨转移	前列腺癌伴骨转移
$PSA \leq 4.0$	1	1(100.00)	0
$4.0 < PSA \leq 10.0$	6	6(100.00)	0
$10.0 < PSA \leq 20.0$	27	24(88.89)	3(11.11)*
$PSA > 20.0$	139	59(42.45)	80(57.55)
合计	173	90(52.02)	83(47.98)

*: $P<0.05$,与 $PSA > 20.0$ ng/mL的患者比较。

3 讨 论

PSA由前列腺上皮细胞分泌,任何导致前列腺上皮细胞增生或任何前列腺上皮血屏障破坏都可导致血清PSA水平升高,因此将其作为前列腺癌的特异性标志物常导致过度诊疗及不必要的穿刺,危害患者健康并造成大量的医疗浪费,对患者的益处是否超过其造成的危害尚不清楚^[2]。近年来国内外发现了多种前列腺癌标志物,较PSA具有更高的特异度和灵敏度,但目前有望大规模应用于临床的仅有PCA3、TMPRSS2-ERG融合基因^[3]。受限于经济、技术条件,PCA3和TM-PRSS2-ERG融合基因仍未广泛应用于临床,目前二者辅助PSA应用于前列腺癌的筛查,而PSA仍为前列腺癌筛查的重要标志物。

将 $PSA > 4$ ng/mL作为血清PSA水平的异常范围,是目前国内外前列腺癌筛查较为一致的观点。 $PSA \leq 4$ ng/mL时,欧美研究显示前列腺穿刺阳性率为25.2%^[4],而我国两次大样本研究显示阳性率分别为11.6%、18.1%^[5-6]。当 4.0 ng/mL $<PSA \leq 10.0$ ng/mL时,欧美研究显示前列腺穿刺阳性率为37%~40%^[7-8],而我国近年来研究显示阳性率为17.7%~26.0%^[9-11]。本研究 $PSA \leq 4$ ng/mL与 4.0 ng/mL $<PSA \leq 10.0$ ng/mL患者的前列腺穿刺阳性率分别为9.09%、9.84%,明显低于欧美国家,这可能与诸多文献中所述的人种差异有关,而本研究前列腺穿刺阳性率低于上述国内研究结果,可能与研究对象不同、样本量太小、穿刺技术水平差异等因素有关。另外, 4.0 ng/mL $<PSA \leq 10.0$ ng/mL且 $F/T \leq 0.16$ 的患者前列腺穿刺阳性率为11.36%,远高于 $F/T > 0.16$ 的患者(5.88%),但差异无统计学意义($P>0.05$),可能与病例数太小等因素有关。

在 10.0 ng/mL $<PSA \leq 20.0$ ng/mL时,我国前列腺联盟的最新研究结果显示前列腺穿刺阳性率为35%^[9],上海华山医院最近的穿刺阳性率为35.3%^[8]。本研究中穿刺阳性率为26.21%,可见 10.0 ng/mL $<PSA \leq 20.0$ ng/mL组中有超过60%的患者接受了不必要的穿刺,国内一些学者提出将此组纳入PSA筛查灰区,有学者结合移行带前列腺特异性抗原(TZ-PSAD)进行筛查,明显提高了前列腺穿刺阳性率并减少了不必要的穿刺^[12]。因此结合TZPSAD或F/T、PCA3等用于 10.0 ng/mL $<PSA \leq 20.0$ ng/mL者的前列腺癌筛查可能具有较好的应用前景,但此组PSA水平是否应纳入前列腺癌筛查的

PSA 灰区尚需进一步研究。在 PSA>20 ng/mL 组中,国内一项研究中前列腺穿刺阳性率为 56.7%^[6],另一项研究穿刺阳性率为 68.6%^[13],上海华山医院的穿刺阳性率为 70.7%^[8]。本研究穿刺阳性率为 74.73%,可以看出 PSA>20 ng/mL 者前列腺穿刺阳性率较高,发生前列腺癌的风险较高。

血清 PSA 水平对初诊前列腺癌患者骨转移具有预测作用,但初诊患者行骨转移筛查的 PSA 水平尚未确定。欧洲泌尿外科指南建议 PSA>10 ng/mL 行骨扫描^[14],国外也有研究建议 10.0 ng/mL<PSA≤20.0 ng/mL 可继续观察^[15-16],且亚洲国家认为不应行骨扫描^[17]。国内指南及相关报道建议 PSA>20 ng/mL 的初诊前列腺癌患者行骨转移检查^[1,18-19]。本研究患者 PSA≤20 ng/mL 者仅 8.82% 存在骨转移,与 PSA>20 ng/mL、PSA≤20 ng/mL 的患者骨转移发生率比较,差异有统计学意义($P=0.000$),提示前列腺癌患者 PSA>20 ng/mL 发生骨转移的可能性较大。因此,建议本地区 PSA>20 ng/mL 的初诊前列腺癌患者应行骨扫描明确有无骨转移。

本次回顾性分析显示,前列腺穿刺阳性率随各组血清 PSA 水平上升而增大,但各组前列腺穿刺阳性率低于国内外同组水平,前列腺癌漏诊的可能性大。因此,前列腺穿刺阴性患者应积极随访,必要时行二次穿刺乃至多次穿刺。另外,初诊前列腺癌患者的 PSA 水平太高(368.94 ± 373.19)ng/mL,骨转移率(47.98%)也远高于文献^[20]报道的 27.5%,更高于欧美国家(约 3%)^[21]。这可能与本地区人群前列腺癌相关健康意识差、前列腺癌筛查水平低、前列腺癌预后不佳,以及患者常在出现前列腺癌晚期症状(明显排尿困难、血尿、骨痛等)后才就诊有关。所以,加强本地区人群的前列腺癌健康教育与前列腺癌筛查显得尤为重要。

综上所述,血清 PSA 是诊断前列腺癌的重要标志物,血清 PSA 水平越高,前列腺穿刺阳性率越高;初诊前列腺癌患者血清 PSA>20 ng/mL 应行骨扫描检查。但此次回顾性分析时间跨度短,样本量不足,所得结论存在偏倚,因此可增大样本量进一步探讨血清 PSA 水平在前列腺穿刺患者中的临床意义。

参考文献

[1] 那彦群,叶章群,孙颖浩. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:62-67.

[2] Duffy MJ. PSA in screening for prostate cancer: more good than harm or more harm than good? [J]. Adv Clin Chem, 2014(66):1-23.

[3] Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion[J]. J Urol, 2012, 187(3):795-801.

[4] Ankerst DP, Boeck A, Freedland SJ, et al. Evaluating the PCPT risk calculator in ten international biopsy cohorts: results from the Prostate Biopsy Collaborative Group[J]. World J Urol, 2012, 30(2):181-187.

[5] 曹希亮,高江平,韩刚,等. 以前列腺特异抗原水平分组筛查与前列腺穿刺阳性率的关系[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(6):372-375.

[6] 李鸣,那彦群. 不同水平前列腺特异抗原的前列腺癌诊断率[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(1):16-18.

[7] Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, et al. The relation-

ship between prostate-specific antigen and prostate cancer risk; the Prostate Biopsy Collaborative Group [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(17):4374-4381.

[8] Xu JF. The Xu's chart for prostate biopsy: a visual presentation of the added value of biomarkers to prostate-specific antigen for estimating detection rates of prostate cancer[J]. Asian J Androl, 2014, 16(4):536-540.

[9] 陈锐,谢立平,周利群,等. 中国前列腺癌联盟成员医院前列腺穿刺活检现状的调查报告[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(5):342-345.

[10] Chen R, Xie L, Cai X, et al. Percent free prostate-specific antigen for prostate cancer diagnosis in Chinese men with a PSA of 4.0-10.0 ng/mL: results from the Chinese Prostate Cancer Consortium[J]. Asian J Urol, 2015(2):107-113.

[11] Ren S, Xu J, Zhou T, et al. Plateau effect of prostate cancer risk-associated SNPs in discriminating prostate biopsy outcomes[J]. Prostate, 2013, 73(16):1824-1835.

[12] Tang P, Du W, Xie K, et al. Transition zone PSA density improves the prostate cancer detection rate both in PSA 4.0-10.0 and 10.1-20.0 ng/mL in Chinese men[J]. Urol Oncol, 2013, 31(6):744-748.

[13] 曹希亮,高江平,许承斌,等. 前列腺穿刺病理组织学类型在不同 PSA 水平中的分布[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(2):109-110.

[14] Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool[J]. Eur Urol, 2010, 57(4):551-558.

[15] McArthur C, McLaughlin G, Meddings RN. Changing the referral criteria for bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients[J]. Br J Radiol, 2012, 85(1012):390-394.

[16] Hu S, Ji T. Whether to perform 99mTc MDP bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer according to prostate-specific antigen level[J]. J Nucl Med, 2014, 55 (Suppl):1650.

[17] Lee SH, Chung MS, Park KK, et al. Is it suitable to eliminate bone scan for prostate cancer patients with PSA≤20 ng/mL? [J]. World J Urol, 2012, 30(2):265-269.

[18] 陆鸿海,李爱华,钱小强,等. 血清 PSA 与前列腺癌骨转移的关系[J]. 临床泌尿外科杂志, 2008, 23(4):263-265.

[19] 刘妍,徐勇,刘冉录,等. 血清 PSA、PSAD 检测在前列腺癌骨转移诊断中的价值[J]. 山东医药, 2015, 59(5):1-3.

[20] 周家权,朱耀,姚旭东,等. 初诊前列腺癌骨扫描的必要性分析[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(4):248-251.

[21] Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007)[J]. J Urol, 2010, 184(1):162-167.