

前列腺癌诊断的研究新进展

刘 申 综述, 吴小侯[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

[关键词] 前列腺肿瘤; 泌尿道; 早期诊断; 影像学; 肿瘤标志物; 综述

[中图分类号] R737.25

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)15-2150-03

前列腺癌是老年男性最常见的恶性肿瘤之一。在美国, 老年男性的健康受到前列腺癌的严重威胁, 其发病率位居男性恶性肿瘤的首位。美国最新统计报告预测 2016 年美国前列腺癌新发病例和死亡人数分别为 180 890 人和 26 120 人^[1]。我国前列腺癌发病率低, 但随着人口老龄化的日渐严重, 饮食结构西化改变, 前列腺癌发病率也不断增高。令人更为担忧的是, 与欧美国家相比, 我国前列腺癌发病率的增长速度更为迅速。当前, 我国前列腺癌临床筛查主要通过直肠指检(DRE)联合血清前列腺特异性抗原(PSA)检测。前列腺癌的早期诊断和治疗可有效降低前列腺癌病死率, 改善患者预后, 提高患者生活质量。近年来, 有关前列腺癌的诊断一再成为人们研究的热点, 并取得了重大进展, 本文就前列腺癌的最新诊断进展作一综述。

1 直肠指检(DRE)

DRE 是前列腺癌诊断常用的方法。癌灶多位于前列腺外周带, DRE 可触及前列腺表面, 对前列腺癌的诊断和分期有着重要价值。

2 肿瘤标志物

2.1 前列腺特异性抗原(PSA)

PSA 是临床上应用最广泛的前列腺癌筛查指标。血清 PSA 的检测明显提高了前列腺癌患者的检出率, 对前列腺癌的诊断有着重要意义。但 PSA 受年龄、前列腺体积、炎症、DRE 等多因素的影响, 缺乏前列腺癌特异性, 导致了大量的过度医疗。虽然临床上采用游离前列腺特异抗原(fPSA)/总前列腺特异抗原(tPSA)、PSA 密度、PSA 速率等一定程度上提高了前列腺癌诊断的准确率。但与 PSA 相似, 上述指标均缺乏前列腺癌特异性, 无法从根本上解决 PSA 的局限性。

2.2 新肿瘤标志物

2.2.1 前列腺癌抗原 3(PCA3)

PCA3 是人类 9 号染色体上一段长链非编码 RNA(lncRNA), 与前列腺癌的发生、发展密切相关。研究发现, PCA3 具有组织特异性, 在前列腺癌中高表达, 正常前列腺组织中低表达, 而其他器官中不表达。PCA3 在前列腺癌患者的组织、血液、尿液中均可被检测到。Huang 等^[2]通过前列腺穿刺获取组织并检测出组织中 PCA3 水平明显高于前列腺增生组织。Hendriks 等^[3]发现前列腺癌患者尿 PCA3 水平明显高于非肿瘤患者, DRE 后再次取两组患者尿液, 差异更加明显, 这表明尿 PCA3 的检测对前列腺癌的诊断有着重要意义。Vlaeminck-Guillem 等^[4]通过采取 1 015 例患者组织及尿液发现, PCA3 诊断前列腺癌的灵敏度为 68%、特异性为 71%, 明显高于 PSA。当 PCA3 取值 20 时, 一半穿刺阴性的患者初次穿刺可被避免。Merdan 等^[5]也发现, 对于初

次穿刺阴性的患者, PCA3 可避免近一半患者再次行穿刺活检。由此可见, PCA3 是前列腺癌早期诊断较好的标志物。

2.2.2 TMPRSS2-ERG 融合基因

TMPRSS2-ERG 融合基因是具有编码跨膜丝氨酸蛋白的 TMPRSS2 基因与转录因子家族 ERG 基因的重排形成。该基因主要存在于前列腺癌中, 可在患者尿液中检测到。研究表明, TMPRSS2-ERG 融合基因用为单一标记物时, 诊断前列腺癌具有较高的特异性, 但敏感性较低。有学者建议同时检测尿 PCA3、尿 TMPRSS2-ERG 融合基因等以提高前列腺癌诊断的敏感性。Sanguedolce 等^[6]通过联合检测血 PSA、尿 PCA3 及 TMPRSS2-ERG 发现前列腺癌诊断的灵敏度可达 80%, 特异度达 90%。Merdan 等^[5]亦证实 TMPRSS2-ERG 可有效避免不必要的再次穿刺活检, 同时发现 TMPRSS2-ERG 与前列腺癌的分期有关, 能评估前列腺癌的恶性程度, 并可作为监测前列腺癌危险等级的指标, 评估患者的预后。

2.2.3 p2PSA

p2PSA 是由 proPSA 经人类激肽释放酶 2(hK2)剪切后形成的 PSA 同源异构体。hK2 不能激活 p2PSA 导致其在血液中稳定存在。研究发现, 前列腺癌患者的组织及血清中, p2PSA 表达明显升高。Heidegger 等^[7]发现在前列腺癌患者确诊 4 年前, 血 p2PSA 已明显高于前列腺增生患者, 是理想的前列腺癌早期诊断的标记物。p2PSA 衍生指标(%p2PSA)和前列腺健康指数(PHI)在前列腺癌的诊断具有更高的特异度和准确度。Ng 等^[8]在亚洲人群中进行的研究结果显示, PHI 比其他指标具有更高的前列腺癌诊断的特异性。临床研究显示, 与 tPSA 或 %fPSA 相比, %p2PSA 和 PHI 不仅提高了 tPSA 2~10 ng/mL 患者的检出率, 避免了不必要的穿刺, 而且发现 %p2PSA 和 PHI 与前列腺癌病理分级及肿瘤的侵袭性有关^[9]。Chiu 等^[10]得出相同的结论, 认为 PHI 和 %p2PSA 均可预测区分肿瘤是否具有侵袭性, 并识别非侵袭性肿瘤, 指导其主动监测或治疗。为了进一步提高 tPSA 灰区患者前列腺癌患者准确性, Ferro 等^[11]通过联合检测血 PHI 及尿 PCA3 预测前列腺癌的准确性发现, 联合 PHI 及 PCA3 明显优于单一指标, 明显提高了灰区前列腺癌首次穿刺活检的敏感性和特异性。目前因缺乏大样本临床研究及循证医学论证, p2PSA 等相关指标尚未得到推广。

2.2.4 人激肽释放酶(hK)

hK 有 15 中不同的亚型, 不同亚型之间 DNA 和氨基酸高度同源。研究发现, hK2 是一种丝氨酸蛋白酶, 前列腺癌中高表达, 在所有 hK 亚型中与 PSA 氨基酸序列同源性最高。hK2 可剪切 proPSA 激活血清 PSA, 是一种新型前列腺癌分子标志物。一项前瞻性队列研究中 hK2 联合 fPSA 前列腺癌诊断特异性曲线下最大的面积(AUC)为

0.96, 显著大于 fPSA/PSA (AUC: 0.41), 提高了前列腺癌诊断的特异性, 避免了不必要的穿刺活检^[12]。2013 年报道的一项回顾性研究中, 分别对 hK2、tPSA、fPSA 和 intactPSA 鉴别局限性和进展性前列腺癌的能力进行评估发现, 与其他临床指标, 以 hK2 为主的综合指标评估前列腺癌转移能力最强, 尤其适用于低危前列腺癌^[13]。因此, hK2 可作为前列腺癌早期诊断的肿瘤标志物, 并有助于肿瘤预后的评估。

2.2.5 Spondin-2 Spondin-2 是细胞外基质蛋白 R-spondin 家族成员, 参与机体的固有免疫应答。Spondin-2 具有整合素配体和募集炎性细胞的作用, 参与多种恶性肿瘤的增殖和迁移。Qian 等^[14]通过酶联免疫吸附方法测定 13 名健康人和 70 例前列腺癌患者的血 Spondin-2 水平, 发现癌症组中 Spondin-2 水平明显升高。与 tPSA、%fPSA 和肌氨酸相比, spondin-2 在前列腺癌诊断中显示出极高准确率。该研究还显示, 在 tPSA < 4 ng/mL 的患者中, spondin-2 在前列腺癌诊断的准确率方面更具优势^[15]。国内相关研究亦证实前列腺癌患者血清中 spondin-2 较健康人群明显升高, 同时发现前列腺癌转移患者血清中 spondin-2 明显高于无转移的患者^[16]。张惟^[17]报道血清 Spondin-2 > 8 μg/L 可作为诊断前列腺癌骨转移的筛查指标。综上所述, Spondin-2 可作为前列腺癌早期诊断的新型肿瘤标志物, 同时可鉴别患者有无远处转移。

3 影像学

3.1 超声 经直肠超声 (TRUS) 是目前前列腺癌诊断常用的检查手段。TRUS 贴近前列腺, 能清晰地显示前列腺内部结构和包膜, 提高前列腺癌检出率。但 TRUS 的特异性较低, 与前列腺炎、BPH 难以鉴别。超声造影技术的发展提高了前列腺癌诊断的分辨力。前列腺癌可促进大量新生血管生成, 癌灶血流灌注增加, 超声造影通过动态监测组织的灌注特征, 与其他疾病鉴别, 提高前列腺诊断的特异性。研究还显示, 超声造影得到的组织灌注时间-强度曲线, 对评估前列腺癌的侵袭性有一定的作用^[18]。三维和四维超声对前列腺解剖结构及病灶可多平面成像, 对肿瘤的形态、大小, 以及与包膜的关系显示更加清晰, 定位更加准确, 为前列腺癌的临床分期提供了重要依据^[19]。超声弹性成像利用组织的弹性系数不同区分肿瘤组织和正常组织, 提高前列腺癌检出率。Miyana 等^[20]通过弹性超声和 TRUS 分别对 29 例可疑前列腺癌患者进行检测, 弹性超声检出率高达 93%, 明显高于 TRUS。弹性超声引导的前列腺癌穿刺活检, 活检阳性率明显提高, 并有效减少了穿刺针数^[21]。

3.2 磁共振成像 (MRI) MRI 具有良好的软组织分辨能力, 可清晰显示前列腺包膜的完整性、邻近组织受累情况及盆腔淋巴结是否转移, 有助于前列腺癌的临床分期和治疗方案的制定。前列腺癌在 T2W1 呈低信号, 与 TRUS 相似, MRI 特异性较低。然而, 磁共振波谱学成像 (MRSI)、动态增强磁共振成像 (DCE-MRI) 及 MRI 计算机辅助诊断 (MRI-CAD) 技术的发展, 弥补了普通 MRI 的不足, 显著提高了前列腺癌诊断的特异性。MRSI 通过检测枸橼酸盐、胆碱、肌酸等代谢产物, 与正常前列腺或增生组织鉴别, 提高了前列腺癌诊断的特异性。研究发现, 联合应用 MRI 和 MRSI 前列腺癌诊断的敏感性和特异性分别为 91% 和 95%, 较单独使用 MRI 明显提高。Sharma^[22]发现, 对于 PSA 升高且穿刺阴性的患者, 若 MRSI 为阴性, 可有效避免再次穿刺活检。DCE-MRI 利用对比剂通过前列腺癌

新生血管迅速进入细胞外间隙和血管外, 使得对比剂在血液及间质组织中积聚而获得序列图像, 表现“快进快退”的特征。Panebianco^[23]等报道 DCE-MRI 前列腺癌检出的敏感性高达 96%、特异性高达 97%, 明显高于普通 MRI。目前 MRI-CAD 成为人们研究的热点, MRI-CAD 利用计算机对 MRI 获取的信息通过医学影像学技术, 对病变的特征进行量化分析处理并做出判断。Giannini 等^[24]报道 MRI-CAD 诊断前列腺癌的敏感性高达 97%。另外, Lemaitre 等^[25]发现 MRI-CAD 诊断前列腺癌的敏感性和特异性分别为 60%~90% 和 66%~99%, 明显提高了前列腺癌诊断的准确率。

3.3 CT CT 对早期前列腺癌的敏感性低, 对晚期前列腺癌的敏感性与 MRI 相近, 因此, CT 主要用于协助前列腺癌的临床分期, 了解肿瘤局部侵犯及盆腔淋巴结转移情况。近年来正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 的迅速发展推动了前列腺癌的诊断, PET-CT 利用正电子核素作为显影剂示踪人体内特定物质的代谢活动, 并通过显影剂获取信息, 了解靶器官的解剖及功能状态。目前前列腺癌诊断最常用的示踪剂有 ¹⁸F-胆碱和 ¹¹C-胆碱。研究显示 PET-CT 显像对前列腺癌原发灶检出的特异性较低, 但对于伴有盆腔淋巴结转移的前列腺癌特异度高达 92%, 尤其适用于前列腺癌复发灶的检测^[26]。

4 穿刺活检

前列腺穿刺活检是前列腺癌诊断的金标准。目前最常用的穿刺方式是 TRUS 引导下前列腺系统穿刺。近年来, 随着影像技术的迅速发展, 前列腺靶向穿刺活检成为国内外研究的热点, 国内多篇文献报道超声或 MRI 引导下的前列腺癌靶向穿刺明显提高活检阳性率。与国内报道不同, 国外学者认为靶向穿刺并未提高总体前列腺癌的检出率, 但中高危前列腺癌检出率明显增高, 使前列腺癌的临床分期和治疗决策更加准确。该研究还显示超声和 MRI 共同引导下的靶向穿刺联合系统穿刺可明显提高前列腺癌的检出率^[27-28]。

5 结 语

前列腺癌是中老年男性常见的恶性肿瘤, 早期诊断直接关系到患者的治疗和预后。目前前列腺癌的筛查主要依靠 DRE、PSA 及 TRUS 等, 前列腺系统穿刺明确诊断。影像学技术的不断发展, 提高了前列腺癌诊断的敏感性及特异性, 超声或 MRI 引导下的靶向穿刺更是提高了前列腺癌诊断的准确率。新型肿瘤标志物的不断涌现, 将成为前列腺癌更加有效的诊断工具, 在一定程度上提高了前列腺癌诊断的准确率。随着研究者的不断探索, 相信在不久的将来会有准确性更高, 特异性更强, 灵敏度更高的标志物被发现, 为前列腺癌的诊断提供更简单有效的方法。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Huang J, Reilly KH, Zhang HZ, et al. Clinical evaluation of prostate cancer gene 3 score in diagnosis among Chinese men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia [J]. *BMC Urol*, 2015(15): 118.
- [3] Hendriks RJ, Dijkstra S, Jannink SA, 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.
- [4] Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Champetier D, et al. Urinary PCA3 to predict prostate cancer in a cohort of 1 015 patients[J]. Progresen Urologie, 2015, 25(16): 1160-1168.
- [5] Merdan S, Tomlins SA, Barnett CL, et al. Assessment of long-term outcomes associated with urinary prostate cancer antigen 3 and TMRSS2:ERG gene fusion at repeat biopsy[J]. Cancer, 2015, 121(22): 4071-4079.
- [6] Sanguedolce F, Cormio A, Brunelli M, et al. Urine TMRSS2:ERG fusion transcript as a biomarker for prostate cancer: literature review [J]. Clin Genitourin Cancer, 2015, 14(2): 117-121.
- [7] Heidegger I, Klocker H, Steiner E, et al. proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014, 17(1): 70-74.
- [8] Ng CF, Chiu PK, Lam NY, et al. The prostate health index in predicting initial prostate biopsy outcomes in Asian men with prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(4): 711-717.
- [9] Filella X, Gimenez N. Evaluation of proPSA and prostate health index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(4): 729-739.
- [10] Chiu PK, Lai FM, Teoh JY, et al. Prostate health index and p2PSA predict aggressive prostate cancer pathology in Chinese patients undergoing radical prostatectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(8): 2707-2714.
- [11] Ferro M, Bruzzese D, Perdonà S, et al. Prostate health index (Phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/mL [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e67687.
- [12] Bachour DM, Chahin E. Human kallikrein-2, prostate specific antigen and Free-Prostate specific antigen in combination to discriminate prostate cancer from benign diseases in syrian patients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(16): 7085-7088.
- [13] Carlsson S, Maschino A, Schroder F, et al. Predictive value of four kallikrein markers for pathologically insignificant compared with aggressive prostate cancer in radical prostatectomy specimens: results from the European randomized study of screening for prostate cancer section Rotterdam [J]. Eur Urol, 2013, 64(5): 693-699.
- [14] Qian XL, Li CL, Pang B, et al. Spondin-2 (SPON2), a more prostate-cancer-specific diagnostic biomarker [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e37225.
- [15] Lucarelli G, Rutigliano M, Bettocchi CA, et al. Spondin-2, a secreted extracellular matrix protein, is a novel diagnostic biomarker for prostate cancer [J]. J Urol, 2013, 190(6): 2271-2277.
- [16] 杨渝, 邵志强, 郭嘉祥. 前列腺癌肿瘤组织恶性分子表达与血清 PSA、XAGE-1b、Spondin-2 含量的相关性分析 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(12): 1693-1696.
- [17] 张惟. 血清 Spondin-2 在诊断前列腺癌患者中的应用 [J]. 广东医学, 2013, 34(10): 1565-1567.
- [18] 何毅, 张齐梅. 超声造影辅助穿刺活检对前列腺癌的诊断价值 [J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(4): 152-154.
- [19] Baek J, Huh J, Kim M, et al. Accuracy of volume measurement using 3D ultrasound and development of CT-3D US image fusion algorithm for prostate cancer radiotherapy [J]. Med Phys, 2013, 40(2): 021704.
- [20] Miyayama N, Akaza H, Yamakawa M, et al. Tissue elasticity imaging for diagnosis of prostate cancer: a preliminary report [J]. Int J Urol, 2006, 13(12): 1514-1518.
- [21] Correas JM, Tissier AM, Khairoune A, et al. Ultrasound elastography of the prostate: state of the art [J]. Diagn Interv Imaging, 2013, 94(5): 551-560.
- [22] Sharma S. Imaging and intervention in prostate cancer: current perspectives and future trends [J]. Indian J Radiol Imaging, 2014, 24(2): 139-148.
- [23] Panebianco V, Sciarra A, Marcantonio A, et al. Conventional imaging and multiparametric magnetic resonance (MRI, MRS, DWI, MRP) in the diagnosis of prostate cancer [J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 56(4): 331-342.
- [24] Giannini V, Mazzetti S, Vignati A, et al. A fully automatic computer aided diagnosis system for peripheral zone prostate cancer detection using multi-parametric magnetic [J]. Comput Med Imaging Graph, 2015, 46(2): 219-226.
- [25] Lemaitre G, Marti R, Freixenet J, et al. Computer-Aided detection and diagnosis for prostate cancer based on mono and multi-parametric MRI: a review [J]. Comput Biol Med, 2015(60): 8-31.
- [26] Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(5): 725-733.
- [27] Tombal BF, Van NS. Prostate cancer diagnosis using Mr/ Ultrasound-Fusion guided biopsy: ending the "needle in a haystack" conundrum [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(6): 831-832.
- [28] Gordetsky JB, Thomas JV, Nix JW. Higher prostate cancer grade groups are detected in patients undergoing multiparametric MRI-targeted biopsy compared with standard biopsy [J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(1): 101-105.