

[-2]proPSA 及 %p2PSA、PHI 在前列腺癌诊断中的研究进展

刘冰,罗志刚*

(南华大学附属第二医院泌尿外科,湖南衡阳 421001)

摘要: 前列腺特异性抗原(PSA)作为前列腺癌(PCa)应用最广泛的诊断标记物,在提高早期诊断率、减少死亡率的同时,也暴露出低特异性、低敏感性的缺点。前2肽前列腺特异性抗原([-2]proPSA/p2PSA)是PSA前体的一种同源异构体,具有不被水解的稳定性、肿瘤特异性、组织区域特异性的特点,[-2]proPSA百分比值(%p2PSA)和前列腺健康指数(PHI)是[-2]proPSA的两个衍生物。目前越来越多的研究表明:与传统的PSA等相比,[-2]proPSA及%p2PSA、PHI能显著提高PCa的诊断特异性,减少不必要的前列腺穿刺活检,并且在肿瘤恶性度预测及低风险、局限性的PCa患者的主动监测中均显示出良好的应用价值。本文就[-2]proPSA及%p2PSA、PHI在PCa临床诊断的研究进展进行综述。

关键词: 前列腺特异性抗原; 前列腺癌; 穿刺活检

中图分类号: R737.25 **文献标识码:** A

前列腺癌(Prostate cancer, PCa)是美国男性发病率最高的恶性实体肿瘤,也是美国因肿瘤致死第二大病因^[1]。我国PCa的发病率虽低于欧美发达国家和地区,但近年来一直处于显著上升的趋势,且增长更为迅速,特别是在经济发达地区。根治性前列腺切除术是临床上治愈T1期、T2期PCa的首选治疗方式,因此,提高PCa的早期诊断率对其预后至关重要。前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)作为PCa诊断标记物,临床上被广泛应用于PCa的筛查,显著提高了PCa的诊断率,减少了死亡率。但其弊端也逐渐显露:灵敏度偏低,在总前列腺特异性抗原(total PSA, tPSA)处于正常范围(<4.0 ng/mL),前列腺癌穿刺阳性率为15.2%^[2];其次,特异性偏低,在tPSA的诊断灰区(4~10 ng/mL),前列腺穿刺及反复穿刺阴性率为78%和90%^[3],这意味着在血清tPSA处于4~10 ng/mL的人群中,78%的人群PSA水平因良性前列腺增生、炎症、按摩等原因而升高,却接受了不必要的前列腺穿刺活检,其中再次或多次行穿刺的阴性率高达90%。最后,预测肿瘤病理分级的精确度不足。据报道,tPSA在<10 ng/mL时,难以鉴别有临床意义的PCa(病理GS评分>7)和惰性肿瘤(局限性、低风险、分化好)^[4]。因此,临床上急需找到一种新的、

准确度更高的PCa诊断的标记物。

PSA前体(proPSA)是游离PSA(free PSA, fPSA)的一种前体形式,根据其前端肽链的数目为2、4、5、7,分别命名为[-2]proPSA、[-4]proPSA、[-5]proPSA、[-7]proPSA。Mikolajczyk等^[2]研究发现,proPSA在前列腺的外周带高表达,而在移行带低表达。该小组对前列腺组织分离提纯的proPSA进行氨基酸测序后进一步发现,其中外周带的proPSA主要由[-2]proPSA组成。此外,它因不能被人类激肽释放酶2(human kallikrein2, hk2)降解,所以能在血清中稳定存在。%p2PSA为[-2]proPSA与fPSA之比,即 $([-2]proPSA/fPSA) \times 100\%$; PHI为 $[-2]proPSA/fPSA \times \sqrt{tPSA}$ 。初步研究表明: [-2]proPSA、%p2PSA、PHI在PCa患者中较非癌患者明显升高,并且和传统PSA相比,具有更高的诊断效能(area under curve, AUC)。

1 [-2]proPSA 及 %p2PSA、PHI 在 PCa 中的诊断效能

1.1 血清%p2PSA在PCa诊断中的价值 近年来,[-2]proPSA、%p2PSA在PCa的临床应用的研究被相继报道。Sokoll等^[5]研究表明,PCa患者血清中,游离PSA百分比值(percentage of free PSA, %fPSA)偏低,而[-2]proPSA和%p2PSA较高;当tPSA值为2.0~10.0 ng/mL时,[-2]proPSA和%p2PSA与

PCa 相关性明显, %p2PSA 与 %fPSA 的 AUC 分别为 0.73、0.53。Guazzoni 等^[6]的研究证实上述结论, 并进一步对实验结果进行单变量精度分析后表明, %p2PSA 是 PCa 诊断效能最高的预测指标(其 AUC 为 0.76), 其次为患者年龄(0.63)、PSA 密度(0.61)、%fPSA(0.58)、tPSA(0.53)。Stephan 等^[7]报道, 把诊断灵敏度设为 90%, %p2PSA、%fPSA、tPSA 和患者年龄 4 个指标的联合检测的 AUC(0.84)最高, 较单独检测 tPSA、%fPSA 和 %p2PSA 有显著升高, 且诊断特异性达到了 53.1%。Rhodes 等^[8]研究表明: [-2]proPSA 值随患者年龄增长、前列腺体积增大而逐渐增加; [-2]proPSA 增幅较大的人群比增幅无明显变化的人群患 PCa 的几率更大(+8.1%/y vs. +3.5%/y)。以上研究均表明, 和 tPSA 及 %fPSA、PSA 密度、患者年龄等相比, [-2]proPSA 及 %p2PSA 具有更高的诊断灵敏度、特异度。

1.2 血清 PHI 在 PCa 诊断中的价值 最新研究发现, [-2]proPSA 和其他指标的联合应用, 能更准确地鉴别诊断前列腺良恶性疾病。于是 Beckman 公司提出了前列腺健康指数(Prostate Health Index, PHI)的概念, Le 等^[9]实验表明, PHI 的预测 PCa 能力最强(AUC:0.77), 其次为 %p2PSA、%fPSA; 设定灵敏度为 88.5%, PHI 及 %p2PSA 的特异性较 %fPSA 及 tPSA 均有显著的提高, 此外, tPSA 在 2.5~10 ng/mL 范围内, 缺乏敏感性和特异性(AUC:0.50)。Guazzoni 等^[6]研究表明, PHI 和 %p2PSA 均是预测 PCa 精确度最高的指标。联合检测 tPSA、fPSA、患者年龄、前列腺体积能够使 PHI 和 %p2PSA 的诊断 AUC 分别提高了 11% 和 10%。PHI 可指导前列腺穿刺活检, Lazzeri 等^[10]报道, 取 PHI 正常参考值(或临界值)为 28.8, 能够避免 52.25% 的穿刺活检。Loeb 等^[11]研究表明, PHI 可以提高 tPSA 及 %fPSA 预测前列腺活检时 PCa 发生率及恶性度的准确性。Ito 等^[12]报道: 当 tPSA 值为 2~10 ng/mL, PHI 的灵敏度设为 95%, 能够避免患者中 29% 的不必要穿刺。Ng 等^[13]在另一项回顾性研究表明: 在灵敏度设为 90% 时, PHI 是预测前列腺活检结果的最佳指标; 应用 PHI 可以减少(45.2%) 患者不必要的穿刺活检。

2 [-2]proPSA 及 %p2PSA、PHI 在 PCa 的病理分级中的作用

目前, 临床上采用 Gleason 评分(GS 评分)和肿

瘤分期来评估 PCa 的恶性程度(侵袭性), 但这些指标均受到观测者不同程度主观判断的影响。因此, 诊断标记物能否具有预测肿瘤侵袭性成为研究者最为关心的问题。Sokoll 等^[5]对 PCa 可疑患者的血清样本进行前瞻性研究, 来探讨 [-2]proPSA 与 PCa 的侵袭性的关系。研究表明, tPSA 处于较低水平(2~4 ng/mL), %p2PSA 与 PCa 的侵袭性呈明显正相关。Catalona 等^[14]研究发现, PHI 与 GS 评分具有相关性, GS 评分 $\geq 4+3$ 的 PCa, 其 AUC 为 0.724。此外, PHI>55.0 的男性 PCa 阳性穿刺率为 54%, 而 PHI<25.0 的男性, 阳性穿刺率只有 26%。Stephan 等^[15]进一步研究表明: PHI>55.0 的患者肿瘤, GS 评分高于 7 分的风险是 PHI<25.0 患者的 1.6 倍多。Guazzoni 等^[6]发现, 术后病理分期为 pT3、病理分级 GS 评分 ≥ 7 、GS 评分升级(术后病检 GS 评分较术前穿刺活检评分高)的患者中, 术前 %p2PSA 和 PHI 均显著升高, 提示血清 %p2PSA 及 PHI 能够更好地预测 PCa 的侵袭性及肿瘤分期。Heidegger 等^[16]报道, 与 GS 评分 ≤ 7 的患者相比, GS 评分 ≥ 8 的患者血清 [-2]proPSA 水平在 3 年前就有了显著差别($p < 0.001$), 且病理分期 pT3a 或更高的肿瘤患者 [-2]proPSA 水平同样明显高于 pT2c 及以下分期患者。研究表明: [-2]proPSA 取 22.5 pg/mL 水平为临界值, 能够更加准确的鉴别诊断前列腺局限性和已扩散的肿瘤。

3 [-2]proPSA、%p2PSA 和 PHI 在 PCa 患者的主动监测中的作用

由于 PSA 广泛应用于 PCa 的初筛, 可发现低风险、无进展的(小体积或分化较好的局限性)肿瘤。为了减少这类患者后续过度医疗, 主动监测(active surveillance, AS)这一概念被学术界提出并达成共识。即对低风险、无进展的 PCa 患者, 不即刻实施手术治疗而积极监测、严密随访的方式, 在肿瘤达到进展阈值时再给予治疗。参与 AS 的患者每隔 1~2 年就要接受前列腺穿刺, 并承受疼痛、出血、急性感染等并发症。在给病人带来痛苦的同时, 增加了患者的经济负担。此外, 由于肿瘤多中心生长及肿瘤内异质性等原因, 临床上容易造成 PCa 假阴性率的病理结果。若 [-2]proPSA 及 PHI 能够用于 PCa 的主动监测, 这样可以减少患者前列腺穿刺的频率, 更有利于增加患者对主动监测的依从性。

最新研究表明,[-2]proPSA、%p2PSA 及 PHI 在 PCa 临床 AS 中显示了良好的潜能。Makarov 等^[17]通过对[-2]proPSA 监测与前列腺活检病理报告进行相关性分析,研究发现:%p2PSA 越高的患者,恶性度越高。Isharwal 等^[18]研究表明,PHI 在预后差的患者中显著升高,如果在 AS 中联合 PHI、%p2PSA 及活检组织中 DNA 含量的测定,可以提高 70% 的 PCa 恶性度的预测精确度。Hirama 等^[19]报道,[-2]proPSA 基线水平及相关指数与患者病理 GS 评分升级的风险密切相关;多因素逻辑回归分析表明,%p2PSA 和 PHI 联合检测是唯一在 AS 期间能够独立预测 1 年后病理 GS 评分升级的标记物。以上实验结论仍需要进一步大样本的研究所证实。

4 展 望

PCa 是严重威胁男性健康的重要恶性肿瘤之一,死亡率也较高,故寻找早期诊断 PCa 的方法非常重要。现有的研究表明[-2]proPSA、%p2PSA 及 PHI 作为新的诊断标记物比传统的 tPSA、fPSA 和 %fPSA 等在鉴别诊断前列腺良恶性疾病的精确度更高,不但有助于 PCa 的早期发现、早期诊断、早期治疗,而且能够降低不必要的前列腺穿刺活检率。更重要的是,%p2PSA 与 PHI 水平的上升还与 PCa 侵袭性密切相关,它与 GS 评分结合在术前病理结果预测、预后判断均有重要意义。此外,PHI 和 %p2PSA 对低风险、无进展的 PCa 患者的主动监测中也凸显了良好的价值,在肿瘤的术后判断其复发及转移有较好的应用潜能。

但目前的研究也存在一些不足,回顾性研究多,样本量少,研究对象存在种族(研究人群多为白种人)、年龄、家族史等差异,且大多都在 tPSA < 10 ng/mL 范围内进行等,使得现有研究的结果尚具有一定的局限性,因此,尚需作进一步的探讨,为[-2]proPSA 及 %p2PSA、PHI 作为前列腺癌的诊断标记物提供更多的依据。

参考文献:

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
[2] Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project [J]. *Nature*,

2007, 447(7146): 799-816.

- [3] Tsang JC, Lo YM. Circulating nucleic acids in plasma/serum [J]. *Pathology*, 2007, 39(2): 197-207.
[4] Hori S, Blanchet JS, McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2013, 112(6): 717-728.
[5] Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, et al. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/mL total psa range: preliminary analysis [J]. *Urology*, 2003, 61(2): 274-276.
[6] Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/mL: results of a prospective study in a clinical setting [J]. *Eur Urol*, 2011, 60(2): 214-222.
[7] Stephan C, Kahrs AM, Cammann H, et al. A [-2]proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases [J]. *Prostate*, 2009, 69(2): 198-207.
[8] Rhodes T, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Longitudinal changes of benign prostate-specific antigen and [-2]proprostate-specific antigen in seven years in a community-based sample of men [J]. *Urology*, 2012, 79(3): 655-661.
[9] Le BV, Griffin CR, Loeb S, et al. [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study [J]. *J Urol*, 2010, 183(4): 1355-1359.
[10] Lazzeri M, Briganti A, Scattoni V, et al. Serum index test %[-2]proPSA and Prostate Health Index are more accurate than prostate specific antigen and %fPSA in predicting a positive repeat prostate biopsy [J]. *J Urol*, 2012, 188(4): 1137-1143.
[11] Loeb S. Prostate Health Index (PHI): golden bullet or just another prostate cancer marker [J]. *Eur Urol*, 2013, 63(6): 995-996; discussion 996-997.
[12] Ito K, Miyakubo M, Sekine Y, et al. Diagnostic significance of [-2]pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0~10.0 ng/mL range [J]. *World J Urol*, 2013, 31(2): 305-311.
[13] 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.

- [14] Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2] pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL prostate specific antigen range [J]. *J Urol*, 2011, 185(5):1650-1655.
- [15] Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, et al. Multicenter evaluation of [-2] proprostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer [J]. *Clin Chem*, 2013, 59(1):306-314.
- [16] Heidegger I, Klocker H, Steiner E, et al. [-2] proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014, 17(1):70-74.
- [17] Makarov DV, Isharwal S, Sokoll LJ, et al. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23):7316-7321.
- [18] Isharwal S, Makarov DV, Sokoll LJ, et al. ProPSA and diagnostic biopsy tissue DNA content combination improves accuracy to predict need for prostate cancer treatment among men enrolled in an active surveillance program [J]. *Urology*, 2011, 77(3):763.e1-6.
- [19] Hiram H, Sugimoto M, Ito K, et al. The impact of baseline [-2] proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(2):257-263.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 87 页)

参考文献:

- [1] Edo AE, Kaka Ezeani IU. hyperglycemic crisis precipitated by Lassa fever in a patient with previously undiagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Niger J Clin Pract*, 2014, 17(5):658-661.
- [2] Singla AA, Ting F, Singla A. Acute pancreatitis secondary to diabetic ketoacidosis induced hypertriglyceridemia in a young adult with undiagnosed type 2 diabetes. [J]. *JOP*, 2015, 16(2):201-4. doi:10.6092/1590-8577/2961.
- [3] 王丽娜, 刘东屏, 李茵茵, 等. 以腹痛为首发症状的糖尿病酮症酸中毒临床分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(1):78-79.
- [4] 陈锡得, 杨立勇, 林志鸿, 等. 老年糖尿病患者酮症酸中毒预后的相关因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(2):612-614.
- [5] 刘丽娜, 薛峰, 林财威, 等. 糖尿病酮症酸中毒合并高脂血症性急性胰腺炎病例分析 [J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(8):31-33.
- [6] 佟平丽, 杨辉, 杨平. 糖尿病酮症酸中毒合并急性胃粘膜病变的内镜观察与分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(1):102-104.
- [7] Clark KH, Stoppacher R. Gastric Mucosal Petechial Hemorrhages (Wischnewsky Lesions), Hypothermia, and Diabetic Ketoacidosis [J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 2016, 37(3):165-169.
- [8] 杨黎红. 糖尿病酮症酸中毒的临床分析 [J]. *现代医药卫生*, 2010, 26(16):2500-2501.
- [9] Crossen SS, Wilson DM, Saynina O, et al. Outpatient Care Preceding Hospitalization for Diabetic Ketoacidosis [J]. *Pediatrics*, 2016, 137(6):e20153497.
- [10] Bajwa SJ, Jindal R. Endocrine emergencies in critically ill patients: Challenges in diagnosis and management [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(5):722-727.

(本文编辑:蒋湘莲)