

Research Progress on Correlation Indicators for Early Diagnosis of Prostate Cancer

Yang Jin Zhiyong Wang*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

China is a populous country, and with the extension of human lifespan and increasingly westernized lifestyles, the incidence of prostate cancer has also significantly increased. Early-stage prostate cancer is suitable for radical surgical treatment, which can achieve good results. However, most prostate cancer patients are diagnosed at an advanced or late stage, for which there are no effective treatment methods. Tumor markers and imaging examinations are currently advocated diagnostic approaches, as they can reduce unnecessary biopsy procedures. Some tumor markers have extremely high sensitivity and specificity, which not only aid in the clinical diagnosis of early-stage prostate cancer but also help assess the severity of the disease and predict patient prognosis. This paper briefly introduces new prostate cancer biology and imaging examinations, hoping to provide some reference and insight for related researchers.

Keywords

prostate cancer; early diagnosis; new biomarkers; multiparameter magnetic resonance imaging

前列腺癌早期诊断相关性指标的研究进展

金洋 王志勇*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

中国是人口大国,在人类寿命延长,生活方式日益西化后,前列腺癌发生率也显著升高。早期前列腺癌适合进行外科根治性手术,可获得较好效果。但多数前列腺癌患者确诊时已经处于进展期或晚期,这一类前列腺癌无有效治疗手段。肿瘤标志物和影像学检查是现今推崇的诊断方式,可减少不必要的穿刺活检,且部分肿瘤标志物具有极高的敏感性与特异性,不仅可辅助临床诊断早期前列腺癌,还可评估前列腺癌的病情严重程度,预测患者的预后情况。论文简单介绍新型前列腺癌生物学和影像学检查,希望能为相关研究人员提供一定参考和借鉴。

关键词

前列腺癌; 早期诊断; 新型肿瘤标志物; 多参数磁共振成像

1 引言

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤。有研究表明,前列腺癌在美国男性癌症发病率中排第一位,且死亡率中排第二位,仅次于肺癌^[1]。我国患病率明显低于西方国家,但伴随着人口老龄化的加剧,前列腺癌发生率也日益升高。导致前列腺癌发生的因素较多,包括家族病史、遗传因素、种族、年龄、饮食习惯等。前列腺癌早期症状不明显,多数患者确诊时病情较严重,部分患者已经发展为进展期或是晚期,存活率仅为 29.8%^[2]。

【作者简介】金洋 (1998-), 男, 满族, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事泌尿外科研究。

【通讯作者】王志勇 (1966-), 男, 中国河北平泉人, 硕士, 教授, 从事泌尿外科研究。

因此,为了提高前列腺癌患者的生存率,寻找理想的前列腺癌早期诊断方法尤为重要。论文旨在总结诊断前列腺癌的实验室和影像学检查方法,为临床 PCa 的早期诊断提供部分理论依据。

2 前列腺特异性抗原 (PSA)

前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 是一种仅在前列腺细胞中生成的、含有 237 个氨基酸残基的丝氨酸蛋白酶^[3],同时也是美国食品和药物管理局 (FDA) 首次批准的、目前最常见的诊断前列腺癌的肿瘤标志物。PSA 的检测通常包括总 PSA (tPSA)、游离 PSA (fPSA) 和血清中游离 PSA 比值 (%fPSA) 三个指标。通常情况下,PSA 水平越高,提示前列腺癌的可能性就越大。然而,最近的研究表明,当 tPSA 浓度在 4~10ng/mL 时,确诊前列腺癌的患者仅占 20%~30%,这表明单纯依靠 PSA 很难区分前列腺疾病的良恶性。原因在于 PSA 只是组织特异性抗原的

一种，并不是只针对肿瘤，其他因素如前列腺增生症、慢性前列腺炎、直肠指诊、留置尿管等，都有可能造成 PSA 水平升高。因此，众多学者正寻找其他 PSA 的相关指标如 PSA 密度 (PSAD)。有研究表明，(fPSA/tPSA)/PSAD 比单独应用 fPSA/tPSA 或 PSAD 更适合 tPSA 在 2.5-20.0ng/mL 之间的前列腺癌诊断^[4]。此外，PSA 与多参数磁共振 (mp-MRI) 扫描的联合应用，已将 PSA 单独使用的特异度提升至 84%，显著提高诊断的准确率^[5]。

3 前列腺健康指数 (PHI)

近年来，PSA 的同源异构体 p2PSA 和前列腺健康指数 (prostate health index, PHI) 在诊断前列腺癌方面被广泛接受。PHI 的计算公式为: $PHI = (p2PSA/fPSA) \times tPSA$ 。有研究显示，对于 PSA 水平在 4~10ng/mL 的患者，PHI 在预测活检结果的准确性可以达到 70%^[6]。多中心研究显示，当 PHI 切点值为 24 时，其对侵袭性前列腺癌的敏感性可达到 95%，同时可减少 41% 的前列腺穿刺活检^[7]。最近，一项前瞻性临床研究对 PHI 在前列腺癌 (PCa) 患者中的诊断价值进行了评估，该研究覆盖了 2488 名 PSA 水平在 2~20ng/mL 的患者，研究结果显示，当 PHI 阈值设定在 30 以上时，诊断前列腺癌的敏感度为 90% (Gleason 评分 > 7)，同时可减少 56% 的前列腺穿刺活检。这些数据都显示，PHI 在前列腺癌的诊断中比传统 PSA 更加准确。不仅如此，在一项涉及 1057 名男性的研究中，人们对前列腺健康指数密度 (PHID) 的相关性进行了探讨。结果显示，PHID 的曲线下的面积为 0.835，高于 PHI 的 0.801、PSA 的 0.561、PSAD 的 0.726 和 %fPSA 的 0.753。因此，在对前列腺癌的检测和诊断效率的提高上，PHID 具有显著的优越性^[8]。

4 前列腺特异性膜抗原 (PSMA)

前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 是一种穿越前列腺上皮细胞膜的膜糖蛋白抗原。在前列腺癌组织中，PSMA 的表达量与正常前列腺组织相比明显增加。特别是在未分化较差、发展阶段晚、抗雄性激素治疗效果不佳及转移性前列腺癌中，PSMA 的表达量进一步上升，可高达 80%~90%。此外，前列腺特异性膜抗原可对丝裂原活化蛋白激酶发挥激活作用，令其旁路途径有效调节人体前列腺癌细胞中的白细胞介素 -6 等因子增殖。白细胞介素 -6 等增殖会促使前列腺癌细胞进行繁殖、侵袭，加快前列腺癌的疾病发展速度，促使患者病情加重。因此，有学者指出可将前列腺特异性膜抗原作为靶向蛋白对患前列腺癌患者实施免疫导向治疗。中国的一份研究显示，PSMA 的表达量与 Gleason 评分正相关，并与前列腺癌的临床分期指标存在显著的正相关关系，这有助于评估患者的预后情况^[9]。综上所述，PSMA 在前列腺癌的诊断、治疗、预后等方面具有极为广阔的前景。

5 前列腺癌抗原 3 (PCA3)

前列腺癌抗原 3 (prostate cancer gene 3, PCA3) 是在前列腺癌细胞中过度表达的一种长链非编码核糖核酸 (RNA)，因其在正常的前列腺组织和其他类型的肿瘤中几乎无法被检测出来，且 PCA3 的检查结果不会因前列腺癌大小、PSA 水平或前列腺穿刺检查等因素而发生变化^[10]，故使用 PCA3 能增强诊断前列腺癌的精确性，并可能减少不必要的前列腺穿刺活检。目前，临床上主要采取直肠指诊后 PCA3 评分的测定来评估风险指标^[11]，PCA3 评分的计算公式为 $(PCA3\text{-mRNA}/PSA\text{-mRNA}) \times 1000$ 。当 PCA3 的阈值在 20 以下时，提示患有 PCa 的概率极低 (< 15%)，建议在 6~12 个月内重新检查；如果 PCA3 值在 20~35 之间，建议 6 个月后重新检查；当数值大于 35 时，建议进行前列腺穿刺活检^[12]。此外，国内一项研究还显示，相比单纯检查 PSA、前列腺特异抗原百分比 (%fPSA) 或 PSA 密度 (PSAD)，PCA3 检测可以提高前列腺癌灰区 (tPSA 4~10ng/mL) 病人的诊断精准度^[13]。然而，这一发现还没有通过大规模临床试验的验证。

6 外泌体

外泌体是细胞自发分泌的一种胞外囊泡，直径在 30~150nm 之间，含有蛋白质、脂质和核酸等多种分子，不仅存在于正常细胞中，也存在于肿瘤细胞中，伴随着前列腺癌的发生和发展，因此被广泛视为前列腺癌肿瘤标记物的一个潜在来源^[14]。近期，MCKIERNAN 团队^[15]发布了一项临床研究，研究对象为 503 名 PSA 水平在 2~10ng/mL 范围内的男性患者。在这项研究中，他们评估了外泌液活检产品 EPI 的性能。结果显示，EPI 用于预测前列腺癌的 AUC 为 0.70。另外，当 EPI 截断值大于 5.6 时，可以减少 26% 的前列腺穿刺活检。进一步将 EPI 截断值设定在大于 20 时，可减少 40% 的不必要活检，同时其阴性预测值 (NPV) 为 89%。不仅如此，越来越多的研究表明，外泌体还可以作为治疗前列腺癌药物的载体，能将药物精准地运输到肿瘤细胞，同时还能减少药物的副作用。因此，在前列腺癌的诊断和治疗上，外泌体均表现出了强大的潜力。

7 SelectMDX

SelectMDX 模型是结合 PSA 水平、年龄和家族史等危险因素，通过分析经直肠指检后的尿液中两个基因 (DLX1 和 HOXC6) 的 mRNA 水平而创建的临床预测工具。有研究指出，SelectMDx 阴性预测值在 Gleason 评分 ≥ 7 的前列腺癌中高达 98%，可减少 53% 的不必要活检^[16]。LENDINEZ-CANO 等人的研究表明，该模型检测前列腺癌的灵敏度为 76.9%，特异性为 49.6%，其 AUC 值达到 0.63^[17]。最新的研究显示，采用 SelectMDx 可以为每位患者节省约 128 欧元的医疗成本，并减少 41% 的非必要穿刺活检^[18]。截至 2019 年，该检测方法已在法国、德国、意大利、西班牙等国家获得临

床认可,在有效降低因过度治疗而进行不必要组织检查风险的同时,有助于辅助前列腺癌的诊断。然而,虽然NCCN指南将SelectMDX看作是一个潜在的生物标记,但其需要更多的数据来支持它的作用。

8 多参数磁共振成像 (mp-MRI)

目前,对于前列腺癌的影像学诊断,临床上主要应用多参数磁共振成像(multi parameter magnetic resonance imaging, mp-MRI)技术,其显著提升了对具有临床重要性的前列腺癌的识别率,并且优化了疾病风险等级评估。在常规的T2加权成像(T2WI)上,前列腺癌和良性前列腺增生的信号无显著差别,病灶往往不能被清晰地显示出来,单独依靠T2WI序列通常很难区分出良性与恶性病变,对于PCa的诊断是远远不够的^[9]。所以,除了基本的T2加权成像外,扫描必须包含至少一个额外的成像序列,如DWI(弥散加权成像)或DCE(动态加权成像)。有研究指出,DCE在前列腺癌的诊断中的价值明显低于DWI,对最终的结果无法起到决定性作用,因此,临床上通常选取DWI作为另一个成像序列。此外,对于直径>5mm或Gleason评分高于7分的肿瘤,mp-MRI表现出更高的敏感性($P < 0.05$)。随着科研水平的发展、扫描技术的不断改进以及影像学医师能力的提高,包括多中心和大样本在内的研究,预计mp-MRI在未来前列腺癌的早期诊断和鉴别中将扮演更为关键的角色。

9 总结与展望

前列腺癌的诊断涉及多种方法。随着科技的进步,PHI、PSMA等新型肿瘤标志物越来越受到关注。此外,影像学技术如MRI和PET-CT扫描在判断肿瘤的大小、位置和扩散情况方面发挥了关键作用。总体而言,综合运用新型生物标志物与先进影像技术可提高前列腺癌的诊断率,从而为患者提供更好的治疗机会和预后评估。未来的研究应重点关注提高检测准确性和降低不必要的穿刺活检,以进一步改进前列腺癌的诊断流程。

参考文献

[1] RAWLA P. Epidemiology of Prostate Cancer[J]. World J Oncol, 2019,10(2):63-89.

[2] Clemmons N S, Wallace G S, Patel M, et al. Incidence of Measles in the United States, 2001-2015[J]. Jama, 2017, 318(13):1279-1281.

[3] 闫厚煜,邢金春,张开颜,等.前列腺癌的早期诊断研究进展[J].临床泌尿外科杂志,2020,35(3):242-246.

[4] Nan L B, Yin X T, Gao J P. Significant Diagnostic Value of Free-Serum PSA (FPSA)/Prostate-Specific Antigen Density (PSAD) and (F/T)/PSAD for Prostate Cancer of the Chinese Population in a Single Institution[J]. Med Sci Monit, 2019,25:8345-8351.

[5] 付贤,何华东,王于勇,等.血PSA、MRI和超声造影联合应用在前列腺癌中的诊断价值[J].实用肿瘤杂志,2018,33(6):529-532.

[6] Tosoian J J, Druskin S C, Andreas D, et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer[J]. BJU Int, 2017,120(6):793-798.

[7] De La Calle C, Patil D, Wei J T, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men[J]. J Urol, 2015, 194(1):65-72.

[8] Stephan C, Jung K, Lein M, et al. PHI density prospectively improves prostate cancer detection[J]. World J Urol, 2021,39(9):3273-3279.

[9] 陈志强,张志根.PSAM和PSAMR与Gleason评分及临床分期的相关性研究[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(3):229-231.

[10] Chun F K, De La Taille A, Van Poppel H, et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram[J]. Eur Urol, 2009,56(4):659-667.

[11] 张可,蒋伟,黎卓君,等.尿液前列腺癌基因(PCA3)联合多参数磁共振对前列腺癌的诊断价值[J].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2021,15(6):463-466.

[12] Fiorella D, Marengo J L, Mascarós J M, et al. Role of PCA3 and SelectMDx in the optimization of active surveillance in prostate cancer[J]. Actas Urol Esp (Engl Ed), 2021,45(6):439-446.

[13] Wang F B, Chen R, Ren S C, et al. Prostate cancer antigen 3 moderately improves diagnostic accuracy in Chinese patients undergoing first prostate biopsy[J]. Asian J Androl, 2017,19(2):238-243.

[14] Francavilla A, Turoczi S, Tarallo S, et al. Exosomal microRNAs and other non-coding RNAs as colorectal cancer biomarkers: a review[J]. Mutagenesis, 2020,35(3):243-260.

[15] Mckiernan J, Donovan M J, Margolis E, et al. A Prospective Adaptive Utility Trial to Validate Performance of a Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer in Patients with Prostate-specific Antigen 2-10ng/ml at Initial Biopsy[J]. Eur Urol, 2018,74(6):731-738.

[16] Kretschmer A, Tilki D. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017,120:180-193.

[17] Lendínez-Cano G, Alonso-Flores J, Beltrán-Aguilar V, et al. Comparison of pathological data between prostate biopsy and radical prostatectomy specimen in patients with low to very low risk prostate cancer[J]. Actas Urol Esp, 2015,39(8):482-487.

[18] Sathianathen N J, Kuntz K M, Alarid-Escudero F, et al. Incorporating Biomarkers into the Primary Prostate Biopsy Setting: A Cost-Effectiveness Analysis[J]. J Urol, 2018,200(6):1215-1220.

[19] 安宏斌,聂伟,谢元忠.前列腺中央腺体癌、增生结节3.0T磁共振波谱成像的初步研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(10):1422-1426.