

# 术前不同 PHI 水平对前列腺癌诊断及生化复发的影响分析

孙文国<sup>1</sup>, 夏利<sup>2</sup>, 蒋雷鸣<sup>1</sup>, 曾宪华<sup>1</sup>, 高漓<sup>1</sup>, 向雪宝<sup>1</sup>, 石海林<sup>1</sup>

**摘要** 探讨前列腺特异性抗原同源异构体 2 (p2PSA) 和前列腺健康指数 (PHI) 对前列腺癌 (PCA) 诊断的意义, 并进一步研究不同水平的术前 PHI 对 PCA 生化复发 (BCR) 的影响。经病理证实的 38 例 PCA 和 69 例良性前列腺增生 (BPH) 的 p2PSA、总前列腺特异性抗原 (tPSA)、游离前列腺特异性抗原 (fPSA), 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线下的面积 (AUC) 评价各项指标诊断 PCA 的价值。随访术后 PCA 患者 12 个月的 BCR 情况, 利用 ROC 曲线确定 PHI 的最佳截止值, 并将患者分为低 PHI 组和高 PHI 组, 比较两组的 BCR 复发率及术前不同水平 PHI 对术后 BCR 的影响。对于 PSA > 4 ng/ml 的 BPH 与 PCA 患者中, PCA 组年龄、tPSA、fPSA、p2PSA 和 PHI 的水平与均高于 BPH 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示, tPSA、p2PSA 和 PHI 诊断 PCA 的 AUC 分别为 0.637 (95% CI: 0.529 ~ 0.745)、0.731 (95% CI: 0.630 ~ 0.833)、0.845 (95% CI: 0.770 ~ 0.920)。PHI、p2PSA 的 AUC 高于 tPSA 的 AUC, 具有更高的诊断价值 (AUC > 0.7)。高 PHI 组随访 12 个月的 BCR 高于低 PHI 组, 差异有统计学意义 ( $P = 0.015$ )。PHI 在 PCA 的诊断的价值优于目前临床常用的 tPSA 和 fPSA, PHI = 71.28 可能作为评估 PCA 术后 BCR 的临界值, 可作为 PCA 的诊断及术前预测 BCR 的指标应用于临床。

**关键词** 前列腺健康指数; 前列腺特异性抗原同源异构体 2; 生化复发; PSA; PHI

中图分类号 R 737.25

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)05-0815-04  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.05.033

前列腺癌 (prostatic cancer, PCA) 是欧美发达国家男性发病率第一、死亡率第二的肿瘤性疾病<sup>[1-2]</sup>, 近年来在我国的发病率和死亡率均明显上升。前列

腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 是目前临床工作中在 PCA 诊断标记物中最常用一个, 但其敏感性、特异性不足, 存在漏诊、误诊和过度诊断的可能<sup>[3-5]</sup>。因此, 寻找敏感性、特异性更高的肿瘤标记物成为 PCA 诊断和改善预后的关键问题之一<sup>[6-7]</sup>。据近年来国外文献报道, 前列腺特异性抗原同源异构体 2 (prostate specific antigen isomer 2, p2PSA) 的检测及衍生指标前列腺健康指数 (prostate health index, PHI =  $p2PSA/fPSA \times \sqrt{tPSA}$ ) 在 PCA 诊断、预后评估、疗效评价及个体化治疗等方面具有较好的应用前景<sup>[8-9]</sup>, 备受欧美学者的推崇, 但在中国人群中的 PHI 研究较少, 尤其是 PHI 对于 PCA 的生化复发 (biochemical relapse, BCR) 研究未见报道。该研究拟探讨 p2PSA 等指标在 PCA 诊断及预后中的应用价值, 并进一步研究不同水平的 PHI 对 PCA 的 BCR 的影响, 以期对 PCA 患者预后提供有价值的参考。

## 1 材料与方法

**1.1 一般资料** 选取桂林医学院附属医院 2017 年 6 月 ~ 2018 年 10 月收治的 PSA 升高的 107 例手术治疗患者。患者经病理确诊为 PCA 组 38 例和 BPH 组 69 例。本研究经桂林医学院附属医院医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

**1.1.1 研究纳入标准** ① 病理诊断确诊为 PCA 或 BPH 且 tPSA > 4 ng/ml; ② 术前病历等资料、病理组织学检查资料和随访资料详尽; ③ 术前未接受 5 $\alpha$  还原酶抑制剂等药物辅助治疗; ④ 行腹腔镜前列腺癌根治术 (laparoscopic radical prostatectomy, LRP) 的患者术前无远处转移、术后标本切缘均阴性; ⑤ 所有患者术前均行穿刺活检术, 同时术后经病理组织学进一步明确诊断。

**1.1.2 排除标准** ① 临床病理资料、随访资料不全的患者; ② 伴随严重疾病的患者, 如泌尿系感染、严重的糖尿病、高血压、凝血功能障碍等疾病; ③ 既往有前列腺手术史、穿刺活检史及药物 5 $\alpha$  还原酶抑制剂; ④ 近 1 周内行直肠指检、导尿、膀胱镜检查

2020-02-12 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81660425); 桂医科【2018】5 号中青年教职科研能力提升项目 (编号: 2018glmey050); 广西高校科学技术研究项目 (编号: LX2014276)

作者单位: <sup>1</sup> 桂林医学院附属医院泌尿外科 桂林 541001

<sup>2</sup> 桂林市人民医院皮肤科 桂林 541001

作者简介: 孙文国, 男, 硕士研究生, 主治医师;

蒋雷鸣, 男, 教授, 主任医师, 研究生导师, 责任作者, E-mail: sunny32844@163.com

等经尿道操作。

### 1.2 方法

1.2.1 p2PSA 的检测 在直肠指检及经尿道操作之前对 107 例患者采集静脉血 3 ml ,通过离心分离血清使用化学发光免疫染色法完成总前列腺特异性抗原( total prostate specific antigen , tPSA) ,游离前列腺特异性抗原( free prostate specific antigen , fPSA) 的检测( 美国雅培公司) 。采用贝克曼库尔特公司试剂盒说明书进行血清 p2PSA 的检测。

1.2.2 计算方法 PHI 是由 Bechman Coulter 公司和美国国家癌症研究所合作开发的一个数字公式 , 即  $PHI = p2PSA / tPSA \times \sqrt{tPSA}$  。利用 ROC 确定 PHI 的约登指数为 71.28 ,并依此将随访患者分为低 PHI 组(  $PHI \leq 71.28$  ) 和高 PHI 组(  $PHI > 71.28$  ) 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析。对满足正态分布的连续变量 ,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示 ,非正态分布的连续变量采用对数转换法将其转换成满足正态分布的连续变量 ,再采用  $\bar{x} \pm s$  进行统计学描述 ,组间差异采用两独立样本的 *t* 检验。采用受试者工作特征( ROC) 曲线下的面积( areas under the curve ,AUC) 对数据评价各指标的诊断效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 BPH 组与 PCA 组一般资料及各项指标结果比较 表 1 提示 ,107 例受试患者中 38 例 PCA 患者的年龄、tPSA、fPSA、p2PSA 和 PHI 的水平与 69 例 BPH 患者比较 ,差异均有统计学意义(  $P < 0.05$  ) 。

表 1 BPH 组与 PCA 组一般资料及各项指标结果比较(  $\bar{x} \pm s$  )

| 项目            | PCA            | BPH           | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------|----------------|---------------|------------|------------|
| <i>n</i>      | 38             | 69            |            |            |
| 年龄( 岁)        | 71.20 ± 7.82   | 66.42 ± 6.93  | 3.261 0    | 0.001 5    |
| tPSA( ng/ml)  | 45.19 ± 33.18  | 10.76 ± 9.63  | 8.052 4    | 0.000 2    |
| fPSA( ng/ml)  | 4.93 ± 2.01    | 3.72 ± 1.60   | 3.412 1    | 0.000 9    |
| p2PSA( ng/ml) | 59.73 ± 20.57  | 15.44 ± 12.11 | 14.033 6   | 0.000 1    |
| PHI           | 107.20 ± 53.00 | 29.43 ± 22.49 | 10.606 6   | < 0.000 1  |

2.2 各项指标对 PCA 诊断价值的比较 ROC 曲线分析显示 ,tPSA、p2PSA 和 PHI 诊断 PCA 的曲线下面积 AUC 分别为 0.637 ( 95% CI: 0.529 ~ 0.745) 、0.731 ( 95% CI: 0.630 ~ 0.833) 、0.845 ( 95% CI: 0.770 ~ 0.920) 。PHI、p2PSA 的 AUC 高于 tPSA 的 AUC ,具有更高的诊断价值(  $AUC > 0.7$  ) 。见图 1。

2.3 术前不同水平的 PHI 对 PCA 的 BCR 影响 将 PHI 值进入 SPSS 26.0 统计学软件 ROC 曲线 ,取约登指数最大为 1.59 ,兼顾敏感度为 80.6% ,特异度为 78.0% ,最终确定 PHI 的最佳截止值为  $PHI = 71.28$  ,将 PCA 患者的数据按最佳截止值分为低 PHI (  $PHI \leq 71.28$  ) 和高 PHI(  $PHI > 71.28$  ) 组两个层次。对不同水平 PHI 对 PCA 患者的术后 BCR 分析显示 ,高 PHI(  $PHI > 71.28$  ) 组随访 12 个月的 BCR 高于低 PHI(  $PHI \leq 71.28$  ) 组 ,差异有统计学意义(  $P = 0.015$  ) ,见图 2。

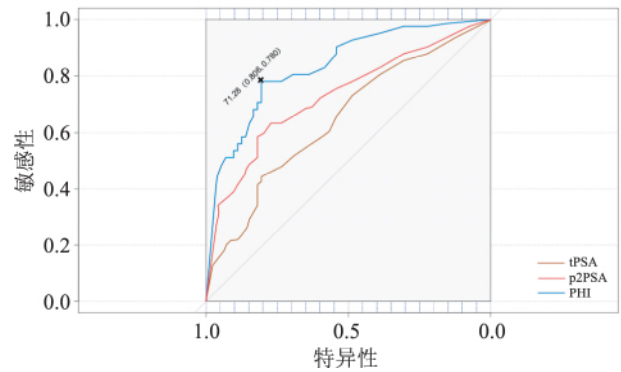


图 1 各项指标对 PCA 诊断价值的比较

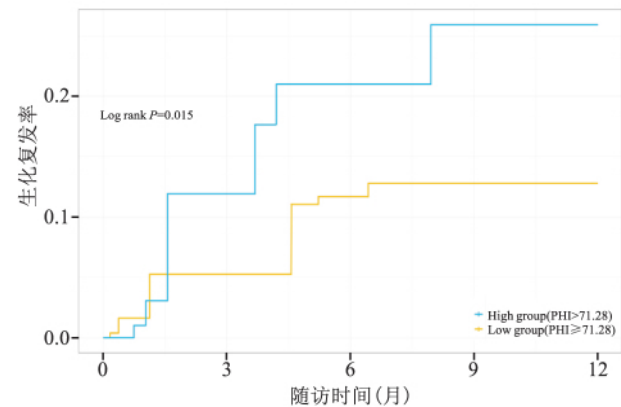


图 2 术前不同水平的 PHI 对 PCA 的 BCR 影响

## 3 讨论

目前临床对 PCA 的诊断主要依据血清前列腺特异性抗原( PSA) 。但是血清 PSA 受到诸多因素的干扰 ,影响其诊断效能。虽然 PSA 具有良好的前列腺组织特异性 ,但并不是 PCA 特异性 ,所以 BPH、前列腺炎及直肠指检( DRE) 、尿道膀胱镜检等前列腺相关操作检查均会引起 PSA 一定程度的升高<sup>[10]</sup> 。2019 年中国泌尿外科年会报道 ,中国人群 PSA 区间

穿刺阳性率分别为: PSA 2 ~ 4 ng/ml、阳性率 18% , PSA 4 ~ 10 ng/ml、阳性率 27% , PSA 10 ~ 20 ng/ml、阳性率 36% , PSA 20 ~ 50 ng/ml、阳性率 59% , PSA 50 ~ 100 ng/ml、阳性率 77% , PSA > 100 ng/ml、阳性率 96%。此外 PSA 值的高低与 PCA 的恶性程度不相关,且判断 PCA 的 BCR 的特异性不足。因此,发现对 PCA 敏感性和特异性更高的肿瘤标志物,具有重要的临床意义<sup>[11]</sup>。

血清中的 PSA 主要以游离 PSA (fPSA) 和复合 PSA (cPSA) 两型,也是目前学术界的研究热点<sup>[12]</sup>。PHI 是 p2PSA 的衍生指标,其公式为  $PHI = p2PSA / fPSA \times \sqrt{tPSA}$ , PHI 同时参考了 tPSA、fPSA 和 p2PSA,有效避免了单一 tPSA 指标的评价偏差,因此,依据术前不同水平的 PHI 对 PCA 的 BCR 评价可信度更高。

本研究结果显示,对于 PSA > 4 ng/ml 的 BPH 与 PCA 患者中,PCA 组患者的年龄、tPSA、fPSA、p2PSA 和 PHI 的水平均高于 BPH 组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示,PHI、p2PSA 和 tPSA 诊断 PCA 的曲线下面积 AUC 分别为 0.845、0.731、0.637。PHI、p2PSA 的 AUC 高于 tPSA 的 AUC,具有更高的诊断价值 ( $AUC > 0.7$ )。这一结果与 Chiu et al<sup>[13]</sup> 报道的一致。我们知道,在  $AUC > 0.5$  的情况下,AUC 越接近于 1,说明诊断效果越好。AUC 在 0.5 ~ 0.7 时有较低准确性,AUC 在大于 0.7 时有较高的准确性,本研究中,PHI 的 AUC 高达 0.845 相对于 p2PSA 和 tPSA 有更高的诊断效能,而 tPSA 的 AUC 仅为 0.637,诊断效能最弱。本研究结果与 Chiu et al<sup>[14]</sup> 报道的“前列腺健康指数不同 PCA 患病率地区的多中心评价:欧洲和亚洲地区需要调整 PHI 参考范围”这一观点一致。

前列腺癌根治术后的 BCR,一直以来是困扰泌尿外科临床医师的难题。如何更好的在术前预测患者术后 BCR 的可能性,并采取有效措施提前干预,减少患者的 BCR,对 PCA 患者的长期无 BCR 生存尤为重要。BCR 定义为术后连续 2 次 PSA > 0.2 ng/ml,随访时间为术后至生化反复或至随访截止时间,随访期内无 BCR 不行任何治疗性干预。本项目进一步研究,在取约登指数最大为 1.59,同时敏感性为 80.6% 和特异性为 78.0% 时,确定 PHI 的最佳截止值为 71.28,并将数据分为低 PHI (PHI ≤ 71.28) 组和高 PHI (PHI > 71.28) 组,对 PCA 患者随

访 12 个月的术后 BCR (PSA > 0.2 ng/ml) 显示,术前 PHI 高于 71.28 的患者,有更高的 BCR 的风险,必要时可提前采取干预措施,提高患者生存质量。

在 PHI 检测时,应注意以下几点:① PSA 升高时可以行 PHI 检测,但是 PSA 较低 (0 ~ 2 ng/ml) 的人群或者健康人群,其 PHI 值较高,限制其成为筛查工具或者早期术后检测工具;② PHI 检测包含 PSA、fPSA 和 p2PSA 三个指标,需要在同一平台同批次下完成;③ PHI 是 CFDA 目前唯一批准上市的 PCA 新型血清肿瘤标志物,对于初次前列腺穿刺阴性,拟再次行穿刺的患者或者希望获得更多信息帮助临床决策的患者可行 PHI 检测<sup>[15]</sup>。

综上所述,PHI 在 PCA 的诊断价值优于临床常用的 tPSA 和 fPSA,可作为 PCA 的诊断的指标应用于临床。高 PHI (PHI > 71.28) 组患者 BCR 均高于低 PHI (PHI ≤ 71.28) 组,这一结果提示 PHI = 71.28 可能作为评估 PCA 的 BCR 临界值,为术前预测 PCA 的 BCR 提供参考。但本结论尚需要多中心、大样本的临床研究进一步证实。

#### 参考文献

- [1] Wu Z Y, Yang C, Luo J, et al. Establishment of reference intervals for serum [-2]proPSA (p2PSA), % p2PSA and prostate health index in healthy men [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12 (8): 6453 - 60.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (1): 7 - 30.
- [3] Mathieu R, Castelli C, Fardoun T, et al. Cost analysis of prostate cancer detection including the prostate health index (PHI) [J]. *World J Urol*, 2019, 37(3): 481 - 7.
- [4] 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 - 14.
- [5] Sriplakich S, Lojanapiwat B, Chongruksut W, et al. Prospective performance of the Prostate Health Index in prostate cancer detection in the first prostate biopsy of men with a total prostatic specific antigen of 4 - 10 ng/mL and negative digital rectal examination [J]. *Prostate Int* 2018, 6(4): 136 - 9.
- [6] 周保同, 韦东, 何天基, 等. 前列腺健康指数对前列腺癌诊断价值的 Meta 分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(7): 1089 - 95.
- [7] 孙文国, 夏利, 蒋雷鸣, 等. TMPRSS2-ERG-AMACR 和 p63 在前列腺癌中的表达及相关性 [J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(11): 1351 - 5.
- [8] Wu Y S, Fu X J, Na R, et al. PHI-based risk calculators per-

- formed better in the prediction of prostate cancer in the Chinese population [J]. *Asian J Androl*, 2019, 21(6): 592–7.
- [9] Maxeiner A, Kilic E, Matalon J, et al. The prostate health index PHI predicts oncological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy – analysis in 437 patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79279–88.
- [10] Cheng Y T, Chiang C H, Pu Y S, et al. The application of p2PSA% and prostate health index in prostate cancer detection: A prospective cohort in a Tertiary Medical Center [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(1): 260–7.
- [11] McDonald M L, Parsons J K. The case for tailored prostate cancer screening: an NCCN perspective [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(12): 1576–83.
- [12] Mikolajczyk S D, Rittenhouse H G. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer [J]. *Keio J Med*, 2003, 52(2): 86–91.
- [13] Chiu P K, Roobol M J, Teoh J Y, et al. Routine use of prostate health index (PHI) reduces majority of unnecessary prostatic biopsies in Asian men: A prospective study in 2795 men seen at Urology clinics [J]. *Eur Urol Sup*, 2018, 17(14): 2900–1.
- [14] Chiu P K, Ng C F, Semjonow A, et al. A multicentre evaluation of the role of the prostate health index (PHI) in regions with differing prevalence of prostate cancer: Adjustment of PHI reference ranges is needed for European and Asian settings [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(4): 558–61.
- [15] Druskin S C, Tosoian J J, Young A, et al. Combining prostate health index density, magnetic resonance imaging and prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer [J]. *BJU Int* 2018, 121(4): 619–26.

## The influence of different preoperative PHI levels on the diagnosis and biochemical recurrence of prostate cancer

Sun Wenguo<sup>1</sup>, Xia Li<sup>2</sup>, Jiang Leiming<sup>1</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Urology, The Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001;

<sup>2</sup>Dept of Dermatology, Guilin People's Hospital, Guilin 541001)

**Abstract** To investigate the role of prostate-specific antigen isoform 2 (p2PSA) and its related marker prostate health index (PHI) in the diagnosis of prostate cancer, and to further study the effect of different levels of preoperative PHI on the biochemical recurrence (BCR) of prostate cancer. Serum p2PSA, total prostate specific antigen (tPSA) and free prostate specific antigen (fPSA) were determined in 38 patients with prostate cancer and 69 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) confirmed by pathology. The BCR of PCA patients after 12 months was followed up. The optimal cutoff value of PHI was determined by using the ROC curve. The patients were divided into low PHI (PHI ≤ 71.28) and high PHI (PHI > 71.28) groups. The recurrence rate of BCR and the effect of different levels of PHI on BCR after surgery was compared. Age, tPSA, fPSA, p2PSA and PHI between prostate cancer group and BPH group had significant statistical differences ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the areas under curves (AUC) of tPSA, p2PSA, f-PSA and PHI in the diagnosis of prostate cancer were 0.637 (95% CI: 0.529 ~ 0.745), 0.731 (95% CI: 0.630 ~ 0.833) and 0.845 (95% CI: 0.770 ~ 0.920) respectively. The diagnostic efficacy of PHI and p2PSA in prostate cancer was better than that of fPSA, which had higher diagnostic value (AUC > 0.7). The results showed that the biochemical recurrence of high PHI group was significantly higher than that of low PHI group after 12 months of follow-up, and the difference was statistically significant ( $P = 0.015$ ). The diagnostic efficacy of PHI for prostate cancer is better than those of tPSA and fPSA, which can be used as an auxiliary diagnostic method for prostate cancer. The PHI = 71.28 might be the critical value for evaluating the biochemical recurrence rate of prostate cancer and it provides some valuable references for predicting the biochemical recurrence rate of prostate cancer before operation.

**Key words** prostate health index; prostate specific antigen isomer 2; biochemical recurrence; PSA; PHI