

基于前列腺健康指数的预测模型研究进展

魏义¹ 朱耀丰² (通讯作者)

1. 山东省博兴县人民医院泌尿外科, 山东 博兴 256500

2. 山东大学齐鲁医院泌尿外科, 山东 济南 250000

摘要: 前列腺癌 (PCa) 是全球男性中最常见的恶性肿瘤。2022 年, 美国预计有 268,490 例新发病例和 34,500 例死亡病例^[1]。尽管亚洲的 PCa 发病率相对较低, 但近年来呈上升趋势^[3,4]。提高 PCa 的检出率并减少不必要的活检至关重要。前列腺健康指数 (PHI) 于 2012 年被批准用于 PCa 的临床诊断, 其诊断效能不断得到验证。与前列腺特异性抗原 (PSA) 和 PSA 密度 (PSAD) 相比, PHI 具有更高的敏感性和特异性。通过建立多参数诊断模型, PHI 可提高单独指标的诊断效能, 减少漏诊率和不必要的活检。本综述探讨了 PHI 的发现、应用及其衍生指标的模型构建, 以期对 PCa 的早期诊断提供参考。

关键词: 前列腺癌; 前列腺健康指数; 多参数磁共振成像; 诊断; 模型; 前列腺特异性抗原

1 PHI 的发现

传统的血清总前列腺特异性抗原 (tPSA) 和游离 PSA 百分比 (%fPSA) 在早期检测 PCa 时敏感性和特异性较低。研究发现, PSA 的前体异构体 [-2]proPSA 在 PCa 患者中的浓度显著高于活检阴性人群^[7, 8]。基于 [-2]proPSA 的计算公式 $[-2]proPSA/fPSA \times PSA$ 得出的 PHI 在检测 PCa 方面表现出色^[11]。2012 年, FDA 批准 PHI 用于 50 岁以上、tPSA 为 2-10 ng/ml 且直肠指诊阴性的男性 PCa 筛查。

2 PHI 在 PCa 早期诊断中的作用

PHI 在早期 PCa 诊断中的优势已被多项研究证实。一项前瞻性多中心研究纳入 658 名 50 岁以上、PSA 在 4-10 ng/ml 且直肠指诊正常的人群, 结果显示 PHI 在诊断 PCa 及临床显著性前列腺癌 (CSPCa) 方面表现最佳, 且在截断值为 28.6 时, 可避免 30.1% 的患者进行活检^[12]。在中国人群中, PHI 的诊断效能同样高于 tPSA, 其 AUC 值在不同 PSA 水平下均显著高于 tPSA, 且具有统计学意义^[13]。此外, 一项荟萃分析纳入 60 项研究, 涉及 14,255 名患者, 结果显示 PHI 对 PCa 和 CSPCa 的敏感性和特异性分别为 0.791 和 0.874, 表明其在区分 PCa 和 CSPCa 方面具有较高的准确性^[14]。

从成本效益角度分析, Nichol 等^[15]通过马尔可夫模型评估了 PHI+PSA 策略与单独 PSA 检测的成本效益。结果显示, 在 $PSA \geq 2$ ng/ml 和 $PSA \geq 4$ ng/ml 两种阈值下, PHI+PSA 策略可分别节省 1199 美元和 443 美元。这表明 PHI 检测在不增加患者经济负担的前提下, 能够显著提高诊断效能。

3 PHI 在诊断 PCa 及 CSPCa 临床模型中的应用

PHI 在多种临床模型中的应用也得到了广泛研究。Loeb 等^[17]在一项前瞻性研究中, 将 PHI 纳入前列腺癌预防试验 (PCPT) 风险计算器和欧洲前列腺癌筛查随机研究 (ERSPC) 风险计算器, 并构建了基于年龄、既往活检次数、前列腺体积 (PV)、PSA 等临床指标的基础模型。结果显示, 纳入 PHI 后, 两种风险计算器的 AUC 值均显著提高, 且在探测 CSPCa 方面表现出优越性。此外, 基于多因素 logistic 回归构建的基础模型加入 PHI 后, AUC 从 0.695 升至 0.746, $P=0.005$ 。最终, 以年龄、既往活检次数、PV、PSA 和 PHI 构建的列线图在临床决策曲线上表现出良好的网状受益。

Foley 等^[18]通过纳入年龄、家族史、直肠指检异常、既往阴性活检和 PSA 或 PHI 分别构建 PSA 诊断模型和 PHI 模型, 结果显示 PHI 模型在预测 PCa 和 CSPCa 的诊断效能及临床效益方面均优于 PSA 模型。

4 PHI 及其相关应用

4.1 多参数磁共振成像 (mpMRI)

近年来, mpMRI 在 PCa 诊断中得到广泛应用。通过结合 PHI 和 mpMRI, 诊断效能显著提高。一项前瞻性多中心临床试验表明, 在亚洲人群中, PHI 与 mpMRI 的结合可显著提高 CSPCa 的诊断率, 避免不必要的活检。其 AUC 值显著高于单独的 PHI 或 mpMRI^[19]。此外, Schwen 等^[20]在主动监测人群中研究了 PHI 与 PI-RADS 评分的联合应用, 结果显示, 结合 PHI 后, 预测 PCa 升级风险

(Gleason 评分>6) 的阴性预测值和 AUC 值均显著提高, 可避免 20% 的活检, 但代价是遗漏 2.6% 的升级风险人群。

Stejskal 等^[21] 在一项多中心研究中, 对比了 PSA、PSAD、PHI、PI-RADS 以及 PHI 与 PI-RADS、PHI 与 PSAD 及 PI-RADS 的联合模型。结果显示, PHI 与 PI-RADS 的二联模型在探测 PCa 时的 AUC 值最高 (0.859), 且在探测 CSPCa 时, PHI 的加入显著提高了探测概率 (P=0.007)。

4.2 前列腺健康指数密度 (PHID)

PHID 是 PHI 的衍生指标, 计算方法为 PHI 值除以前列腺体积。Tosoian 等^[22] 研究表明, PHID>1.21 的男性中 80.0% 被检测出 CSPCa, 其 AUC 值为 0.84, 显著高于 PSA、PSAD 和 PHI。此外, 一项多中心研究显示, 在 mpMRI 检测人群中, PHID 的增加有助于提高 CSPCa 的检测率, 其检测效能优于 PHI、PSA 和 PSAD^[23]。

5 总结

PCa 是全球男性中最常见的恶性肿瘤。通过结合 PSA 或新型标志物 (如 PHI) 与临床指标 (如年龄、既往活检历史、前列腺体积、直肠指诊等), 可提高 PCa 及 CSPCa 的检出率, 减少不必要的活检。开发准确可靠的筛查手段, 联合建立诊断模型, 提高检测癌症的准确性并减少活检次数, 是当前的研究方向。未来, 开发新的标志物或与现有风险计算器结合, 以提高检测准确性并不错过有意义的疾病, 仍是 PCa 筛查的重要课题。

参考文献:

[1]SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA: a cancer journal for clinicians,2022, 72(1):7-33.

[2]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians,2021,71(3):209-49.

[3]CENTER M M, JEMAL A, LORTET-TIEULENT J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates [J]. European urology,2012,61(6):1079-92.

[4]刘欣余,毕勇.1990-2017 年中国前列腺癌发病率和死亡率的趋势及年龄段队列效应 [J]。公共卫生,2019,172:70-80.

[5]刘晓军,张玉林,等.前列腺癌的过度诊断和过度治疗[J]. 欧洲泌尿外科,2014,65(6):1046-55.

[6]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]. Clinical chemistry,2013,59(1):306-14.

[7]MIKOLAJCZYK S D, MARKER K M, MILLAR L S, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer [J]. Cancer research,2001,61(18): 6958-63.

[8]NAYA Y, FRITSCHE H A, BHADKAMKAR V A, et al. Volume-based evaluation of serum assays for new prostate-specific antigen isoforms in the detection of prostate cancer [J]. Urology,2004, 63(3): 492-8.

[9]SOKOLL L J, WANG Y, FENG Z, et al. [-2]proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study [J]. The Journal of urology, 2008, 180(2): 539-43.

[10]STEPHAN C, KAHRS A M, CAMMANN H, et al. A proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases [J].The Prostate,2009,69(2):198-207.

[11]JANSEN F H, VAN SCHAIK R H, KURSTJENS J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection [J]. European urology, 2010,57(6): 921-7.

[12]LOEB S, SANDA M G, BROYLES D L, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer [J]. The Journal of urology,2015,193(4): 1163-9.

[13]NA R, YE D, LIU F, et al. Performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and the prostate health index (PHI) in a Chinese hospital-based biopsy population [J]. The Prostate, 2014, 74(15): 1569-75.

[14]AGNELLO L, VIDALI M, GIGLIO R V, et al. Prostate health index (PHI) as a reliable biomarker for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Clinical chemistry and laboratory medicine,2022,60(8):1261-77.

[15]NICHOL M B, WU J, HUANG J, et al. Cost-effectiveness of Prostate Health Index for prostate cancer detection [J]. BJU international, 2012, 110(3): 353-62.

[16]LACHER D A, THOMPSON T D, HUGHES J P, et al. Total, free, and percent free prostate-specific antigen levels

- among U.S. men, 2001–04 [J]. *Advance data*,2006,(379): 1–12.
- [17]LOEB S, SHIN S S, BROYLES D L, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer [J]. *BJU international*,2017,120(1): 61–8.
- [18]FOLEY R.W,GORMAN L,SHARIFI N,等.利用前列腺健康指数改进多变量前列腺癌风险评估[J]. *北京和睦家大学国际*,2016,117(3):409–17。
- [19]HSIEH P F,LI W J,LIN W C,等.结合前列腺健康指数和多参数磁共振成像诊断亚洲人群中具有临床意义的前列腺癌症[J]. *世界泌尿外科杂志*,2020,38(5):1207–14.
- [20]SCHWEN Z R, MAMAWALA M, TOSOIAN J J, et al. Prostate Health Index and multiparametric magnetic resonance imaging to predict prostate cancer grade reclassification in active surveillance [J]. *BJU international*, 2020,126(3): 373–8.
- [21]STEJSKAL J, ADAMCOVÁ V, ZÁLESKÝ M, et al. The predictive value of the prostate health index vs. multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy [J]. *World journal of urology*,2021,39(6):1889–95.
- [22]TOSOIAN J J, DRUSKIN S C, ANDREAS D, et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer [J]. *BJU international*,2017,120(6): 793–8.
- [23]CHIU P K, LEOW J J, CHIANG C H, et al. Prostate Health Index Density Outperforms Prostate-specific Antigen Density in the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer in Equivocal Magnetic Resonance Imaging of the Prostate: A Multicenter Evaluation [J].*The Journal of urology*, 2023,210(1):88–98.

作者简介：魏义（1972—），男，汉族，山东省博兴县，本科学历，工作单位博兴县人民医院泌尿外科，副主任医师，泌尿外科微创技术尤其擅长前列腺疾病的诊治。