

尿 PCA3 评分与前列腺癌肿瘤体积、肿瘤分期和 Gleason 评分的关系

何平胜, 田生平

惠州市第三人民医院泌尿外科, 广东 惠州 516008

摘要: **目的** 探讨尿前列腺癌基因 3 (PCA3) 评分与前列腺癌肿瘤体积、肿瘤分期和 Gleason 评分的关系。**方法** 随机选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月收治的前列腺癌患者 85 例作为前列腺癌组,另选取 30 例同期健康查体者作为对照(对照组)。采用实时定量 PCR 技术检测两组尿液中前列腺特异抗原 (PSA) mRNA 和 PCA3 mRNA 的相对表达量并计算尿 PCA3 评分 (PCA3 mRNA 相对表达量/ PSA mRNA 相对表达量 \times 1 000),统计前列腺癌组前列腺癌肿瘤体积、肿瘤分期和 Gleason 评分并分析其与尿 PCA3 评分的关系。**结果** 前列腺癌组尿 PSA mRNA 和 PCA3 mRNA 的相对表达量 [(395.58 \pm 314.46) 、(66.48 \pm 45.59)] 及尿 PCA3 评分 [(168.06 \pm 125.41) 分] 均高于对照组 [(348.42 \pm 258.52) 、(5.66 \pm 2.78) 和 (16.24 \pm 8.59) 分, P 均 $<$ 0.05]。前列腺癌组肿瘤体积 (65.59 \pm 5.87) ml。临床分期为 I 期、II 期、III 期和 IV 期的患者比例分别为 16.47%、43.53%、30.59% 和 9.41%。Gleason 评分 (5.65 \pm 1.48) 分。肿瘤体积较大、临床分期和 Gleason 评分较高的前列腺癌患者的尿 PCA3 评分均高于肿瘤体积较小、临床分期和 Gleason 评分较低的前列腺癌患者 (P 均 $<$ 0.05)。Pearson 相关性分析结果显示,前列腺癌患者尿 PCA3 评分与其肿瘤体积和 Gleason 评分得分均呈正相关 ($r=0.879, 0.892, P$ 均 $<$ 0.05)。Spearman 秩相关分析结果显示前列腺癌患者尿 PCA3 评分与其肿瘤分期亦呈正相关 ($r=0.856, P < 0.05$)。**结论** 尿 PCA3 评分在前列腺癌患者中升高且与其肿瘤体积、肿瘤分期和 Gleason 评分均相关,这可能与前列腺癌体积较大、临床分期较高和 Gleason 评分较高患者肿瘤细胞间连接疏松更易脱落而导致尿肿瘤细胞排出量增加有关,尿 PCA3 评分可能作为前列腺癌病情评估和治疗监测的参考指标。

关键词: 前列腺癌基因 3; 尿前列腺癌基因 3 评分; 前列腺癌; 肿瘤体积; 肿瘤分期; Gleason 评分

中图分类号: R 737.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)01-0032-04

Associations of urinary PCA3 score with tumor size, tumor staging and Gleason score in patients with prostate cancer

HE Ping-sheng, TIAN Sheng-ping

Department of Urological Surgery, Huizhou Third People's Hospital, Huizhou, Guangdong 516008, China

Abstract: Objective To investigate the associations of urinary prostate cancer gene 3 (PCA3) score with tumor size, tumor staging and Gleason score in patients with prostate cancer. **Methods** Eighty-five patients with prostate cancer admitted in our hospital from January 2014 to January 2015 were randomly selected as prostate cancer group, and the 30 healthy subjects in the same period were selected as control group. The relative expression amount of urine prostate specific antigen (PSA) mRNA and PCA3 mRNA were detected by real time quantitative PCR technique, and urinary PCA3 score (PCA3 mRNA relative expression amount / PSA mRNA relative expression amount \times 1 000) was calculated. The tumor size, tumor staging and Gleason score in prostate cancer group were statistically analyzed, and the relations of urinary PCA3 score to tumor size, tumor staging and Gleason scores were also analyzed. **Results** Urine PSA mRNA relative expression amount, PCA3 mRNA relative expression amount and urinary PCA3 score in prostate cancer group were all significantly higher than those in control group [(395.58 \pm 314.46) vs (348.42 \pm 258.52) , (66.48 \pm 45.59) vs (5.66 \pm 2.78) , (168.06 \pm 125.41) vs (16.24 \pm 8.59) , all $P < 0.05$]. In prostate cancer group, the tumor volume was (65.59 \pm 5.87) ml; the proportions of phases I, II, III and IV patients were 16.47% , 43.53% , 30.59% and 9.41% , respectively; the Gleason score was 5.65 \pm 1.48. The urinary PCA3 scores in patients with larger tumor volume, higher clinical staging and higher Gleason score were significantly higher than those in patients with minor tumor volume, lower clinical staging and Gleason score (all

$P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that urinary PCA3 score of prostate cancer patients was positively correlated with tumor size and Gleason score ($r = 0.879, 0.892$, all $P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis result showed that urinary PCA3 score of prostate cancer patients was also positively correlated with tumor stage ($r = 0.856, P < 0.05$). **Conclusion** Urinary PCA3 score increases in patients with prostate cancer and is related to tumor size, tumor staging and Gleason score which may be associated with the increase of discharge amount of urine tumor cells caused by the loose connection among tumor cells and falling off more easily in patients with larger tumor volume, higher clinical stage and Gleason score, therefore the urinary PCA3 score may be served as a reference index evaluating patient's condition and monitoring therapy of prostate cancer patients.

Key words: Prostate cancer gene 3; Urinary prostate cancer gene 3 score; Prostate cancer; Tumor volume; Tumor stage; Gleason scores

前列腺癌是世界范围内常见的恶性肿瘤,可明显影响中老年男性的健康甚至危及其生命安全^[1]。因此寻找肿瘤标记物并明确前列腺癌病情及采取有效的治疗措施对改善前列腺癌患者的预后具有重要意义。前列腺癌基因 3 (PCA3) 是 Bussemakers 于 1999 年发现的位于第 9 号染色体上的具有高度的前列腺特异性癌基因^[2]。已有研究表明尿 PCA3 评分用于前列腺癌诊断中具有一定的价值^[3-4],然而目前国内外关于尿 PCA3 评分与前列腺癌患者病情和预后的关系研究甚少。本研究分析尿 PCA3 评分与前列腺癌肿瘤体积、肿瘤分期及 Gleason 评分的关系,为前列腺癌病情的评估和预后的改善提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月我院收治的前列腺癌患者 85 例作为前列腺癌组,另选取 30 例同期健康体检者作为对照。纳入标准:前列腺癌组均经 B 超、膀胱镜和病理诊断证实为前列腺癌且两组均对实验知情同意。排除标准:排除尿路感染、近期前列腺炎或尿路侵入性检查患者,合并急慢性尿潴留患者或慢性前列腺炎患者。前列腺癌组中鳞癌 5 例,腺癌 76 例,未分化癌 4 例。年龄 51 ~ 78 (63.59 ± 5.49) 岁,体质指数 (BMI) 17.61 ~ 33.54 (22.15 ± 2.29) kg/m²。对照组年龄 50 ~ 76 (62.91 ± 5.62) 岁, BMI 17.85 ~ 34.12 (22.24 ± 2.37) kg/m²。前列腺癌组和对照组年龄、BMI 等基本资料比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05),具有可比性。

1.2 检测方法 采用 MRI 检测前列腺癌组前列腺癌肿瘤体积并确定其肿瘤分期,由经验丰富的临床医师根据活检结果对患者的 Gleason 评分进行评价。前列腺癌组和对照组均从左右两侧向中央及顶部向中央用力按摩前列腺后收集尿液 50 ml 用于尿 PCA3 评分的检测。避免选用晨尿,常规前列腺按摩后收集尿液,将尿液标本以 3 500 r/min 离心约 10 min 后取尿沉渣保存待测。立即放入冰中转运、细胞分离、

RNA 提取、RT-PCR、琼脂糖凝胶电泳和实时定量 PCA 等技术,检测尿沉渣中前列腺特异抗原 (PSA) 及 PCA3 mRNA 的相对表达量。RNA 的提取采用 Takara 一步法,根据 TAKARA ExScript TM RT-PCR Kit 说明书进行逆转录,制备 cDNA、PCA3、PSA 和内参 β -actin 的荧光定量 PCR 标准曲线。采用美国 ABI 公司的 PE9700 PCR 仪进行扩增,扩增步骤如下:(1) 于 95 °C 环境中预变性 10 min;(2) 95 °C 环境中变性 15 s;(3) 60 °C 环境中退火 30 s;(4) 2 °C 环境中延伸 15 s;(5) 循环以上步骤 40 次;(6) 于 72 °C 环境中延伸 10 min;(8) 将 PCR 产物于 -20 °C 恒温箱中保存待查。制定溶解曲线并确定增产的特异性,根据检测的 Ct 值计算各基因 mRNA 的表达量,其中 $\Delta Ct = Ct_{\text{目标基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$,目标基因的 mRNA 相对表达量为 $2^{-\Delta Ct} \times 10^4$ 。根据检测结果和公式“PCA3 评分 = PCA3 mRNA 相对表达量 / PSA mRNA 相对表达量 $\times 1\ 000$ ”计算尿 PCA3 评分。

1.3 评价方法 Gleason 评分^[5]:前列腺癌 Gleason 评分根据结构类型进行评分,分为主要结构类型和次要结构类型,评分范围 2 ~ 10 分,其中评分为 2 ~ 4 分为肿瘤分化良好,肿瘤恶性较低,6 分表明肿瘤分化程度中等,肿瘤恶性中度,10 分说明肿瘤分化程度差,肿瘤恶性高。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组计量资料比较采用方差分析,进一步两两比较采用 q 检验,两组计量比较采用 t 检验,相关分析采用 Pearson 线性相关分析和 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 前列腺癌组和对照组尿 PSA mRNA 和 PCA3 mRNA 的相对表达量及尿 PCA3 评分比较 与对照组比较,前列腺癌组尿 PSA mRNA 和 PCA3 mRNA 的相对表达量及尿 PCA3 评分均升高,差异有统计学意

义(P 均 <0.05)。见表 1。

2.2 前列腺癌组肿瘤体积及不同肿瘤体积患者的尿 PCA3 评分比较 前列腺癌组肿瘤体积 41.26 ~ 75.45(65.59 ± 5.87) ml。不同肿瘤体积分组间尿 PCA3 评分两两比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05),且肿瘤体积越大的前列腺癌患者的尿 PCA3 评分越高,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

2.3 前列腺癌组临床分期及不同临床分期患者的尿 PCA3 评分比较 前列腺癌组临床分期为 I 期、II 期、III 期和 IV 期的患者比例分别为 16.47% (14/85)、43.53% (37/85)、30.59% (26/85) 和 9.41% (8/85),不同临床分期患者尿 PCA3 评分两两比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05),且临床分期越高的前列腺癌患者的尿 PCA3 评分越高,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

2.4 前列腺癌组 Gleason 评分及不同 Gleason 评分患者的尿 PCA3 评分比较 前列腺癌组 Gleason 评分 4~10(5.25 ± 1.48)分,不同 Gleason 评分患者尿 PCA3 评分两两比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05),且 Gleason 评分越高的前列腺癌患者的尿 PCA3 评分越高,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 4。

2.5 前列腺癌患者尿 PCA3 评分与肿瘤体积、肿瘤分期和 Gleason 评分的关系 Spearman 秩相关分析结果显示,随着前列腺癌患者尿 PCA3 评分的升高其肿瘤分期亦升高,前列腺癌患者尿 PCA3 评分与其肿瘤分期呈正相关($r=0.856, P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,随着前列腺癌患者尿 PCA3 评分的升高其肿瘤体积和 Gleason 评分得分亦升高,尿 PCA3 评分与肿瘤体积和 Gleason 评分得分均呈正相关($r=0.879, 0.892, P$ 均 <0.05)。见图 1、图 2。

表 1 前列腺癌组和对照组尿 PSA mRNA 和 PCA3 mRNA 的相对表达量及尿 PCA3 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PSA mRNA 相对表达量	PCA3 mRNA 相对表达量	尿 PCA3 评分
前列腺癌组	85	395.58 ± 214.46	66.48 ± 45.59	168.06 ± 125.41
对照组	30	348.42 ± 138.52	5.66 ± 2.78	16.24 ± 8.59
t 值		2.07	7.28	6.61
P 值		<0.05	<0.01	<0.01

表 2 不同肿瘤体积前列腺癌患者的尿 PCA3 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

肿瘤体积	例数	尿 PCA3 评分
41.26 ml ≤ 肿瘤体积 < 50.00 ml	8	85.79 ± 42.26
50.00 ml ≤ 肿瘤体积 < 60.00 ml	37	135.69 ± 65.78
60.00 ml ≤ 肿瘤体积 < 70.00 ml	35	205.56 ± 114.75
70.00 ml ≤ 肿瘤体积 ≤ 75.45 ml	5	322.42 ± 136.98
F 值		4.65
P 值		<0.01

表 3 不同临床分期前列腺癌患者的尿 PCA3 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床分期	例数	尿 PCA3 评分(分)
I 期	14	89.62 ± 40.87
II 期	37	136.65 ± 62.29
III 期	26	202.16 ± 103.41
IV 期	8	315.24 ± 133.95
F 值		5.93
P 值		<0.01

表 4 不同 Gleason 评分得分前列腺癌患者的尿 PCA3 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Gleason 评分得分	例数	尿 PCA3 评分(分)
2 分~4 分	2	80.48 ± 21.16
5 分~7 分	79	165.59 ± 34.75
8 分~10 分	4	336.45 ± 70.48
F 值		4.77
P 值		<0.01

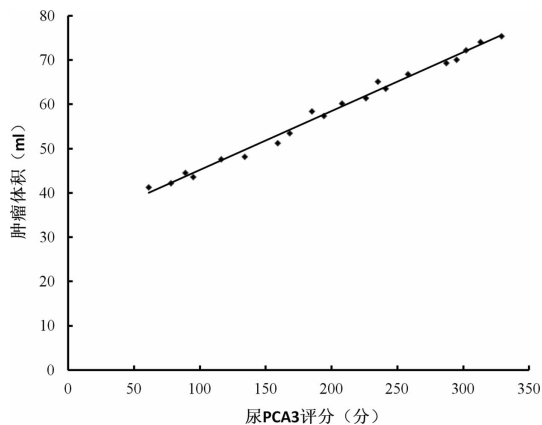


图 1 前列腺癌患者尿 PCA3 评分与其肿瘤体积的关系

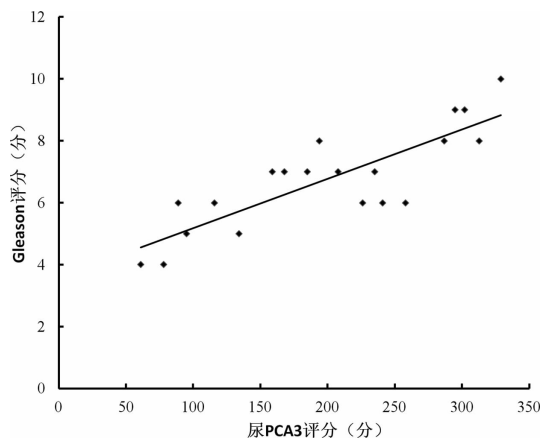


图 2 前列腺癌患者尿 PCA3 评分与其 Gleason 评分的关系

3 讨论

前列腺癌是男性生殖系统常见的恶性肿瘤,其发生率在男性恶性肿瘤中最高,且近年来随着生活方式的改变和人口老龄化的加剧其发生率亦在不断上升。其发病受年龄、遗传、饮食、性生活等多方面因素的影响,可严重影响患者的健康及生存质量,严重者甚至可危及患者的生命安全^[6-7],因此寻找前列腺癌的肿

瘤标记物并对其病情进行准确地评估对提高前列腺癌的治疗效果和改善患者预后具有重要的临床意义。前列腺特异抗原(PSA)是人类血管舒缓素之一,其在前列腺病变中可出现明显的升高,但其在前列腺良性和恶性肿瘤病变中均可升高,用于前列腺癌诊治中的效果不佳^[8-10]。自 1999 年 PCA3 被发现,PCA3 在前列腺癌诊断中的研究较多^[11]。PCA3 是特异性地表达于人前列腺癌细胞的基因,在正常前列腺细胞或良性病变前列腺细胞中不表达或呈低表达,因此其在前列腺诊断中具有较高的敏感性和特异性^[12]。PCA3 评分可结合 PSA 和 PCA3 的变化,用于前列腺癌诊断中的价值更高^[13]。然而目前关于 PCA3 评分用于前列腺癌病情评估的研究报道甚少,明确尿 PCA3 评分与前列腺癌肿瘤体积、肿瘤分期及肿瘤分化情况的关系并用于指导治疗有利于其疗效的提高和预后的改善。

本研究结果显示,前列腺癌患者的尿 PSA mRNA 和 PCA3 mRNA 的相对表达量及尿 PCA3 评分,进一步证实了 PSA 和 PCA3 与前列腺癌的发生发展密切相关。前列腺癌患者的肿瘤体积较大,患者肿瘤分期高且 Gleason 评分得分较高,则患者肿瘤分化程度低,恶性程度高,对其病情评估和有效治疗问题急需解决。前列腺癌患者的肿瘤体积越大,其尿 PCA3 评分越高,这可能与肿瘤体积较大、肿瘤恶性程度较高和肿瘤分化程度较低时肿瘤细胞间连接疏松更易脱落而导致尿肿瘤细胞排出量增加,尿中 PCA3 mRNA 的相对表达量升高从而导致尿 PCA3 评分升高相关。因此,前列腺癌患者的尿 PCA3 评分可能与其肿瘤体积、肿瘤分期及 Gleason 评分相关。进一步 Spearman 秩相关分析结果显示,随着前列腺癌患者尿 PCA3 评分的升高其肿瘤分期亦升高,前列腺癌患者尿 PCA3 评分与其肿瘤分期亦呈正相关。进一步 Pearson 相关性分析结果显示,随着前列腺癌患者尿 PCA3 评分的升高其肿瘤体积和 Gleason 评分亦升高,尿 PCA3 评分与肿瘤体积和 Gleason 评分得分亦均呈正相关,尿 PCA3 评分可反映前列腺癌肿瘤患者肿瘤体积、肿瘤分期、肿瘤分化情况等病情,可能用于其病情的评估和治疗的指导,有利治疗效果的提高和预后的改善。由于本研究样本量较小且前列腺癌患者的病情受个体因素影响较大,因此明确尿 PCA3 评

分与前列腺癌患者肿瘤体积、肿瘤分期和 Gleason 评分的关系需更大样本量的全面深入研究。

参考文献

- [1] 朱圣生,刘向云,孙祖越. 前列腺特异性抗原衍生体及前列腺癌高特异性生物标志研究现状[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013,27(1):114-118.
- [2] Nickens KP, Ali A, Scoggin T, et al. Prostate cancer marker panel with single cell sensitivity in urine[J]. Prostate, 2015, 75(9):969-975
- [3] DE Luca S, Passera R, Cappia S, et al. Pathological patterns of prostate biopsy in men with fluctuations of prostate cancer gene 3 score: a preliminary report [J]. Anticancer Res, 2015, 35(4):2417-2422.
- [4] 杨帮东,姜行康,齐灿,等. 尿液中 PCA3 评分对前列腺癌早期诊断的临床意义[J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(6):487-489.
- [5] Mostofi FK. Problems of grading carcinoma of prostate [J]. Semin Oncol, 1976, 3(2):161-169.
- [6] 刘祎,陈先国,梁朝朝. 前列腺癌肿瘤组织中 E-cadherin 和 N-cadherin 的表达及意义[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(9):781-786.
- [7] Faruque MU, Paul R, Ricks-Santi L, et al. Analyzing the Association of Polymorphisms in the CRYBB2 Gene with Prostate Cancer Risk in African Americans [J]. Anticancer Res, 2015, 35(5):2565-2570.
- [8] 巫志鹏,谭毅菁,刘芳,等. 电化学发光法检测前列腺癌特异性抗原标志物的研究[J]. 佛山科学技术学院学报(自然科学版), 2014, 32(6):36-40.
- [9] Cheng HH, Soleau C, Yu EY. Improved disease markers suggest dual response in a patient with metastatic castration resistant prostate cancer and chronic lymphocytic leukemia following active cellular immunotherapy [J]. J Hematol Oncol, 2015, 8:51.
- [10] 李辉明,魏世平,陶维雄,等. 前列腺癌病理分级、临床分期和血清 PSA 的关系[J]. 中国临床研究, 2014, 27(1):37-38.
- [11] 段小雨,胡志全,刘建军,等. PCA3 联合 mMRI 在前列腺癌诊断中的意义[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2014, 6(4):224-227.
- [12] Cantiello F, Russo GI, Ferro M, et al. Prognostic accuracy of Prostate Health Index and urinary Prostate Cancer Antigen 3 in predicting pathologic features after radical prostatectomy [J]. Urol Oncol, 2015, 33(4):163.
- [13] De Luca S, Passera R, Bollito E, et al. Comparison of prostate cancer gene 3 score, prostate health index and percentage free prostate-specific antigen for differentiating histological inflammation from prostate cancer and other non-neoplastic alterations of the prostate at initial biopsy [J]. Anticancer Res, 2014, 34(12):7159-7165.

收稿日期:2015-10-29 编辑:王娜娜