DOI:10.16016/j.1000-5404.201511075

血清前列腺特异性抗原对前列腺癌患者 Gleason 评分的预测价值

王 祺,李彦锋,江 军,靳风烁,张 勇,罗 勇 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所泌尿外科)

[摘要] **目的** 探讨前列腺癌(prostate cancer, PCa)患者血清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)及其比值(percentage of fPSA to tPSA,f/tPSA)、结合前列腺特异性抗原(complexed prostate-specific antigen, cPSA)及其比值(percentage of cPSA to tPSA,c/tPSA)对 Gleason 评分的预测价值。**方法** 回顾性分析我院2011 年12 月1 日至2014 年12 月1 日依病理报告确诊为 PCa,且术前血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)检查满足 tPSA < 100 ng/mL 的病例。将所纳入病例按照 tPSA < 10 ng/mL、10 ng/mL≤tPSA < 20 ng/mL 及 20 ng/mL≤tPSA < 100 ng/mL 的标准分为3 组。明确不同血清 tPSA 区间内,上述各项预测指标与 Gleason 评分的相关性。**结果** 纳入 214 例 PCa 患者中,tPSA < 10 ng/mL 69 例(32.2%),10 ng/mL≤tPSA < 20 ng/mL 47 例(22.0%),20 ng/mL≤tPSA < 100 ng/mL 98 例(45.8%)。多元 Logistic 回归分析显示,当 tPSA < 10 ng/mL 时,tPSA(P < 0.01)同次要组织 Gleason 评分(secondary organization gleason score,SGS)显著相关,fPSA(P < 0.01)、cPSA(P < 0.01)同 SGS 和总 Gleason 评分(total gleason score, TGS)均显著相关;当 20 ng/mL≤tPSA < 100 ng/mL 时,tPSA(P < 0.05)同主要组织 Gleason 评分(main organization gleason score,MGS)相关,fPSA(P < 0.01)同 MGS、SGS 和 TGS 均显著相关,f/tPSA(P < 0.01)和 c/tPSA(P < 0.01)同 TGS 显著相关。ROC 曲线分析显示:当20 ng/mL≤tPSA < 100 ng/mL 时,tPSA[受试者工作曲线 F 面积(area under curve, AUC),(Auc:0.622)]、fPSA(AUC:0.639)及 cPSA(AUC:0.614)对判断 TGS≥7 具有预测价值。**结论** 当 tPSA < 10 ng/mL 或 20 ng/mL≤tPSA < 100 ng/mL 时,fPSA 对 MGS、SGS 或 TGS 具有预测价值,且明显较其他指标与 MGS、SGS 或 TGS 的联系更加密切。

[关键词] 前列腺癌;前列腺特异性抗原;Gleason 评分
[中图法分类号] R446.62; R730.4; R737.25 [文献标志码] A

Predictive value of serum prostate-specific antigen level for Gleason score in prostate cancer

Wang Qi, Li Yanfeng, Jiang Jun, Jin Fengshuo, Zhang Yong, Luo Yong (Department of Urology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the predictive value of total prostate-specific antigen (tPSA), free prostate-specific antigen (fPSA), ratio of fPSA to tPSA (f/tPSA), complexed prostate-specific antigen (cPSA) and percentage of cPSA to tPSA (c/tPSA) for the Gleason score in prostate cancer (PCa). **Methods** A retrospective study was performed on 241 patients of pathologically verified PCa whose tPSA less than 100 ng/mL in our hospital from December 1, 2011 to December 1, 2014. The cohort was divided into 3 groups according to the standard of tPSA level, that is, < 10 ng/mL, 10 ≤tPSA < 20 ng/mL and 20≤tPSA < 100 ng/mL. The relationship between the above mentioned predictors and Gleason Score (GS) in the different serum tPSA ranges was analyzed by multinomial logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** In the 214 patients, there were 69 patients (32.2%) with tPSA < 10 ng/mL, 47 patients (22.0%) with it ranging from 10 to 20 ng/mL, and 98 patients (45.8%) with it between 20 to

[通信作者] 李彦锋,E-mail: lyf1000@aliyun.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160201.1434.024.html(2016-02-01)

100 ng/mL. Multivariate logistic regression analysis showed that when tPSA was under 10 ng/mL, tPSA was significantly associated with Secondary Organization Gleason Score(SGS) ($P<0.01$), while fPSA($P<0.01$) and cPSA ($P<0.01$) were significantly associated with SGS and total Gleason Score (TGS); when it in the range of 20 to 100 ng/mL, tPSA was associated with main organization Gleason score (MGS) ($P<0.05$), then fPSA wasassociated with MGS, SGS and TGS ($P<0.01$), while f/tPSA and c/tPSA were associated with TGS (both $P<0.01$); When tPSA ranged from 20 to 100 ng/mL, tPSA [area under curve (AUC) = 0.622], fPSA (AUC = 0.639) and cPSA (AUC = 0.614) had the predictive values in judging whether TGS was greater than or equal to 7. **Conclusion** When tPSA is in the range of 0 to 10 ng/mL or between 20 and 100 ng/mL, fPSA has the capability to predict the values of MGS, SGS or TGS, and is more closely associated with MGS, SGS or TGS than the other indicators.

[**Key words**] prostate cancer; prostate specific antigen; Gleason grading system

Corresponding author: LI Yanfeng, E-mail: lyf1000@aliyun.com

近年,随着前列腺癌(prostate cancer, PCa)早期诊断和治疗水平的不断进步,其在欧美的发病率和病死率呈下降趋势,但不可否认 PCa 仍然是男性常见肿瘤之一[1-2]。PCa 患者发展阶段的合理评估直接影响临床治疗方案的选择和预后的判断,最终影响 PCa 患者的生存期限。Gleason 评分系统通过对 PCa 患者前列腺病理标本中主要结构和次要结构的组织分化程度逐层分级,联合其他指标或系统,如血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)、临床分期系统等,较好地预测了 PCa 患者手术效果及复发的风险,尤其为 PCa 患者个体化治疗方案的制定提供了重要参考[3-5]。不过 Gleason 评分系统的应用是基于对 PCa 患者前列腺病理标本的观察分析,这意味着即使同一诊断者也可能对相同级别的不同 PCa 患者病理标本做出不一致的判断。同时既往的研究过于笼统地概括了血清 PSA 各项指标与 Gleason 评分系统的关系,且未有统一认识。本研究希望通过对血清 PSA 各项指标的统计分析,明确与主要组织 Gleason 评分(main organization gleason score,MGS)、次要组织 Gleason 评分(secondary organization gleason score,SGS)和总 Gleason 评分(total gleason score, TGS)的关系,进而提高根据 PSA 值判断 Gleason 评分系统分级的准确性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集我院 2011 年 12 月 1 日至 2014 年 12 月 1 日行前列腺穿刺活检术或前列腺相关手术并依照病理结果最终确诊为 PCa 的病例。纳入病例术前血清 tPSA 均处于 0~100 ng/mL,病理报告中含有 MGS、SGS 及 TGS,并根据病史排除了行血清 PSA 检查前存在刺激前列腺,进而引起血清 PSA 异常增高的操作,如直肠指检、膀胱镜检查等[6],最终获得满足要求的 PCa 病例 214 例。

1.2 血清 PSA 测定

采用 BECKMAN COULTER Unicel DXI 800 全自动免疫分析仪及其原装试剂,通过化学发光法测定血清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)及结合前列腺特异性抗原(complexed prostate-specific antigen, cPSA)水平,进而计算获得 f/tPSA、c/tPSA。

1.3 Gleason 分级评价

术后病理标本经甲醛溶液固定,常规切片并行 HE 染色。对镜下癌组织进行逐一分级,方法参照 2005 年国际泌尿病理学协会制定标准[7],最后由 MGS 与 SGS 相加获得 TGS。

1.4 统计学方法

单因素方差分析比较年龄、MGS、SGS 及 TGS 在不同血清 tPSA 区间下的差异,Kruskal-Wallis test 检验比较不同血清 tPSA 区间下 tPSA、fPSA、cPSA、f/tPSA 及 c/tPSA 的差异,多元 Logistic 回归分析检验不同血清 tPSA 区间下 tPSA、fPSA、cPSA、f/tPSA 及 c/tPSA 与 MGS、SGS 及 TGS 的线性关系,ROC 曲线分析不同血清 tPSA 区间下 tPSA、fPSA、cPSA、f/tPSA 及 c/tPSA 对 TGS≥7 的预测能力。数据采用 SPSS 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)或 MedCalc Statistical Software 15.2.2(MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium)分析。

2 结果

2.1 纳入患者人口学及临床特征分析

满足 tPSA < 10 ng/mL 的 PCa 患者有 69 例,其中 TGS≥7 的为 31 例(44.9%);满足 10 ng/mL≤tPSA < 20 ng/mL 的 PCa 患者有 47 例,其中 TGS≥7 的为 28 例(59.6%);满足 20 ng/mL≤tPSA < 100 ng/mL 的 PCa 患者有 98 例,其中 TGS≥7 的为 82 例(83.7%)。3 组患者平均年龄无明显差异(70.9、70.8、72.2,$P>$

0.05)。3 组患者血清 tPSA(4.3、14.1、40.1,$P<0.01$)、fPSA(0.6、1.6、3.5,$P<0.01$)、cPSA(3.6、12.8、34.6,$P<0.01$)、f/tPSA(0.16、0.11、0.08,$P<0.01$)及 c/tPSA(0.85、0.89、0.92,$P<0.01$)差异有统计学意义;3 组患者病理标本 MGS(3.2、3.3、3.7,$P<0.01$)、SGS(3.4、3.5、3.9,$P<0.01$)及 TGS(6.5、6.8、7.6,$P<0.01$)同样差异有统计学意义(表 1)。

2.2 血清 PSA 指标与 GS 关系的 Logistic 回归分析

当 tPSA < 10 ng/mL 时,各项血清 PSA 指标与 MGS 均无相关性;tPSA、fPSA、cPSA 同 SGS 显著相关($P<0.01$),而 f/tPSA、c/tPSA 同 SGS 相关性较弱($P<0.05$);fPSA、cPSA($P<0.01$)同 TGS 显著相关,而 tPSA、f/tPSA、c/tPSA 同 TGS 均无相关性($P>0.05$);当 10≤tPSA < 20 ng/mL 时,各项血清 PSA 指标与 MGS、SGS 及 TGS 均无相关性;当 20≤tPSA < 100 ng/mL 时,仅 fPSA($P<0.01$)同 MGS 显著相关,而 tPSA($P<0.05$)同 MGS 相关性较弱,cPSA、f/tPSA、c/tPSA 同 MGS 均无相关性($P>0.05$);仅 fPSA($P<0.01$)同 SGS 显著相关,而 tPSA、cPSA、f/tPSA、c/tPSA 同 SGS 均无相关性($P>0.05$);fPSA、f/tPSA、c/tPSA 同 TGS 均显著相关($P<0.01$),而 tPSA、cPSA 同 TGS 均无相关性($P>0.05$,表 2)。

2.3 应用 ROC 曲线分析各血清 PSA 指标预测 TGS≥7 的价值

在 ROC 曲线分析中,当 tPSA < 10 ng/mL 或 10≤tPSA < 20 ng/mL 时,各项血清 PSA 指标(AUC < 0.6)均不能准确预测 TGS≥7 的能力;当 20≤tPSA < 100 ng/mL 时,fPSA(AUC = 0.639)能够较 tPSA(AUC = 0.622)、cPSA(AUC = 0.614)更加准确的预测 TGS≥7 能力,随着 fPSA 取值不断增大,TGS≥7 的可能性越高,当 fPSA 的临界值为 1.90 ng/mL 时,TGS≥7 的可能性为 23.5%,当 fPSA 的临界值增加至 4.18 ng/mL 时,TGS≥7 的可能性上升为 82.4%,而其余各项血清 PSA 指标(AUC < 0.6)均不能准确预测(图 1)。

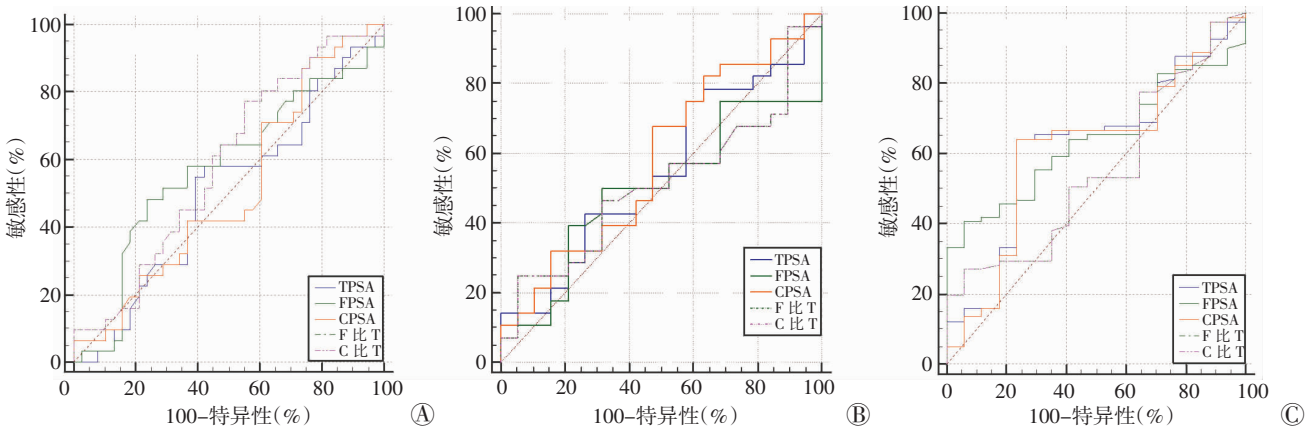
表 1 纳入研究患者人口特征的统计分析

术前血清 tPSA	满足 tPSA 范围的人数[例(%)]	活检或手术年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	tPSA 范围(MED,25% ~75%,ng/mL)	fPSA 范围(MED,25% ~75%,ng/mL)	f/tPSA 范围(MED,25% ~75%,ng/mL)	cPSA 范围(MED,25% ~75%,ng/mL)
tPSA < 10 ng/mL	69(32.2)	70.9 ±8.9	4.3(1.5 ~6.8)	0.6(0.3 ~0.9)	0.16(0.11 ~0.24)	3.6(1.2 ~6.0)
10 ng/mL≤tPSA < 20 ng/mL	47(22.0)	70.8 ±8.3	14.1(12.6 ~16.7)	1.6(0.9 ~2.2)	0.11(0.07 ~0.16)	12.8(10.1 ~14.4)
20 ng/mL≤tPSA < 100 ng/mL	98(45.8)	72.2 ±8.7	40.1(28.4 ~62.2)	3.5(2.4 ~7.1)	0.08(0.06 ~0.13)	34.6(26.1 ~55.2)

术前血清 tPSA	c/tPSA 范围(MED,25% ~75%,ng/mL)	Gleason 评分($\bar{x}\pm s$,分)			满足 TGS 范围的人数[例(%)]	
		MGS	SGS	TGS	<7	≥7
tPSA < 10 ng/mL	0.85(0.76 ~0.89)	3.2 ±0.9	3.4 ±1.0	6.5 ±1.7	38(55.1)	31(44.9)
10 ng/mL≤tPSA < 20 ng/mL	0.89(0.84 ~0.93)	3.3 ±0.8	3.5 ±1.0	6.8 ±1.5	19(40.4)	28(59.6)
20 ng/mL≤tPSA < 100 ng/mL	0.92(0.87 ~0.94)	3.7 ±0.8	3.9 ±0.9	7.6 ±1.2	16(16.3)	82(83.7)

表 2 应用 Logistic 回归及受试者工作曲线分 3 种情况下(Ⅰ. tPSA < 10 ng/mL;Ⅱ. 10≤tPSA < 20 ng/mL;Ⅲ. 20≤tPSA < 100 ng/mL)预测 Gleason 评分的能力

Gleason 评分	tPSA 10 ng/mL				
	tPSA (ng/mL)	fPSA (ng/mL)	f/tPSA	cPSA (ng/mL)	c/tPSA
MGS (P)	0.143	0.070	0.273	0.186	0.273
SGS (P)	<0.000	<0.002	<0.021	<0.000	<0.021
TGS (P)	0.167	<0.000	0.079	<0.001	0.079
预测 TGS 7 AUC(95%*CI*)	0.501(0.378 ~0.624)	0.574(0.449 ~0.692)	0.586(0.461 ~0.703)	0.509(0.386 ~0.632)	0.586(0.461 ~0.703)
Gleason 评分	10 tPSA 20 ng/mL				
	tPSA (ng/mL)	fPSA (ng/mL)	f/tPSA	cPSA (ng/mL)	c/tPSA
MGS (P)	0.531	0.522	0.524	0.461	0.524
SGS (P)	0.881	0.909	0.900	0.787	0.900
TGS (P)	0.742	0.521	0.679	0.903	0.679
预测 TGS 7 AUC(95%*CI*)	0.545(0.393 ~0.691)	0.501(0.352 ~0.650)	0.512(0.362 ~0.661)	0.581(0.428 ~0.723)	0.559(0.464 ~0.651)
Gleason 评分	20 tPSA 100 ng/mL				
	tPSA (ng/mL)	fPSA (ng/mL)	f/tPSA	cPSA (ng/mL)	c/tPSA
MGS (P)	<0.045	<0.004	0.146	0.114	0.146
SGS (P)	0.285	<0.004	0.063	0.513	0.063
TGS (P)	0.111	<0.000	<0.002	0.263	<0.002
预测 TGS≥7 AUC(95%*CI*)	0.622(0.518 ~0.718)	0.639(0.535 ~0.733)	0.551(0.447 ~0.651)	0.614(0.510 ~0.710)	0.551(0.447 ~0.651)



A:tPSA<10 ng/mL;B:10 ng/mL≤tPSA<20 ng/mL;C:20 ng/mL≤tPSA<100 ng/mL

图 1 不同血清 tPSA 水平受试者工作曲线反映 3 种前提下各预测变量预测 TGS≥7 的能力

3 讨论

学者 Gleason 基于对多例 PCa 病理组织分化程度的研究,于 1966 年首次提出了 Gleason 评分系统。该系统按照 5 级分化程度,同时对 PCa 病理组织中的主要部分和次要部分作出判定,综合评级后获得 Gleason 评分,可较好地预测 PCa 的发展进程[8]。由于 Gleason 评分与 PCa 患者预后密切相关,即使接受抗雄治疗或放射治疗后获得的 Gleason 评分也同样被证实为 PCa 患者预后的重要预测因子[9-10],因而 Gleason 评分系统成为应用最为广泛的 PCa 病理分级标准[11]。尤其在 TGS=7 时,被认为是判断 PCa 患者预后是否良好的重要分界线[12]。

但 Gleason 评分是经病理医师在显微镜下观察得到的,不同的鉴定者会因为主观辨别癌灶浸润范围、腺体形态、癌灶边界等不同分级特点能力的参差不齐,而造成 Gleason 评分的差异[13]。同一鉴定者也可能因为观察的病理切片不同引起类似的问题,最后影响 PCa 患者预后的合理评估。解决该问题可以通过不断简化 Gleason 评分系统不同分级间的鉴别特点,提高 Gleason 评分系统的可操作性,更重要的是要寻找到与 Gleason 评分相关的标志物,协助判断病理组织的分级。

血清 PSA 检测作为客观的检查方法,其中各项指标,如 tPSA、fPSA、f/tPSA($P<0.021$)等预测 PCa 的价值已经得到普遍认可[14-16]。各项血清 PSA 指标与 Gleason 评分亦存在不同程度的关系,目前研究结果不尽相同,尚存争议。Corcoran 等[17]通过对 435 例有 Gleason 评分报告的 PCa 患者研究发现,血清 tPSA 与癌组织体积的比值同 TGS 呈负相关;Visapaa 等[18]通过研究 122 例接受 PCa 根治术的 PCa 患者后发现随着 f/tPSA 值下降,TGS 也随之增大;Peltola 等[19]通过对 309 例接受 PCa 根治术的 PCa 患者分析后发现,fPSA 分类中的完整 fPSA 及 f/tPSA 亦同 TGS 存在明显的负相关;Lerner 等[20]研究血清 PSA 各项指标后发现,tPSA、fPSA、cPSA 同 PCa 病理分级呈弱相关,而 f/tPSA、c/tPSA 则无相关性。

由于以往在血清 PSA 各项指标与前列腺癌的病理分级方面尚无统一认识,本研究按照血清 tPSA 水平分组,从 MGS、SGS、TGS 三个方面,更加全面地分析了病理分级与常见血清 PSA 指标之间的关系。结果发现:当 tPSA<10 ng/mL 时,各项血清 PSA 指标与 MGS 均无相关性;tPSA、cPSA 在同 SGS 的相关性上优于其他指标,fPSA 在同 GS 的相关性上优于其他指标;当 10 ng/mL≤tPSA<20 ng/mL 时,各项血清 PSA 指标与 MGS、SGS、TGS 均无相关性;当 20 ng/mL≤tPSA<100 ng/mL 时,fPSA 同 MGS、SGS、TGS 的相关性均优于其他指标。当 20 ng/mL≤tPSA<100 ng/mL 时,fPSA 较其他指标能更加准确地预测 TGS≥7 的可能,而其他血清 tPSA 水平下,各项血清学指标均无预测能力。

近年来,随着对 Gleason 评分系统研究的不断深入,一些新的 Gleason 评分相关标志物,如蛋白激酶 aPKC、基质金属蛋白酶 9、蛋白聚糖-1、蛋白聚糖-2 等已被证实与 Gleason 评分存在某种关联,但是均因检测方法不便等因素未能在临床推广。因而利用常见指标提高 Gleason 评分的准确性,仍是未来一段时间内临床应用研究的主要方向之一。本研究中各血清 PSA 指标属于临床常见指标,并通过合理统计明确了不同血清 PSA 水平下,各血清 PSA 指标与 MGS、SGS 及 TGS 的关系。

本研究显示,当 tPSA<10 ng/mL 或 20 ng/mL≤tPSA<100 ng/mL 时,fPSA 明显较其他指标与 MGS、SGS 或 TGS 关系更加密切,尤其当 20 ng/mL≤tPSA<

100 ng/mL 时,fPSA 对 TGS≥7 最具预测价值。综上所述,在合理的前提下,选择适当的血清 PSA 指标可以协助病理诊断者纠正因为主观能力不同而引起的级别鉴定偏差,得到更加准确客观的 MGS、SGS 及 TGS,从而为 PCa 患者预后及治疗方式的选择提供更具价值的参考。由于本研究病例数量所限,同时未将 PSA 密度和一些新的 PSA 相关标准物考虑入内等,不一定能全面反映常见血清 PSA 指标与 MGS、SGS 及 TGS 的关系,因而需要继续收集病例、完善方法后进一步探讨。

参考文献:

[1] Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, *et al*. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? [J]. Ann Oncol, 2015, 26(4): 779-786. DOI: 10.1093/annonc/mdv001

[2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29. DOI: 10.3322/caac.21254

[3] Giunchi F, Brunocilla E, Borghesi M, *et al*. Revised Gleason grading system is a better predictor of indolent prostate cancer at the time of diagnosis: retrospective clinical-pathological study on matched biopsy and radical prostatectomy specimens [J]. Clin Genitourin Cancer,2014,12(5): 325-329. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.01.009

[4] Miyake H, Muramaki M, Furukawa J, *et al*. Prognostic significance of primary Gleason pattern in Japanese men with Gleason score 7 prostate cancer treated with radical prostatectomy[J]. Urol Oncol, 2013, 31(8): 1511-1516. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.05.001

[5] Rusthoven C G, Carlson J A, Waxweiler T V, *et al*. The prognostic significance of Gleason scores in metastatic prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2014, 32(5): 707-713. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.01.004

[6] Rodriguez-Rubio F I, Robles J E, Gonzalez A, *et al*. Effect of digital rectal examination and flexible cystoscopy on free and total prostate-specific antigen, and the percentage of free prostate-specific antigen. Differences between two PSA assays [J]. Eur Urol, 1998, 33(3): 255-260.

[7] Epstein J I, Allsbrook W C Jr, Amin M B, *et al*. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma [J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(9): 1228-1242.

[8] Gleason D F. Classification of prostatic carcinomas [J]. Cancer Chemother Rep, 1966, 50(3): 125-128.

[9] Stewart S B, Cheville J C, Sebo T J, *et al*. Gleason grading after neoadjuvant hormonal therapy retains prognostic value for systemic progression following radical prostatectomy [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014, 17(4): 332-337. DOI: 10.1038/pcan.2014.30.

[10] Spratt D E, Zumsteg Z, Ghadjar P, *et al*. Prognostic importance of Gleason 7 disease among patients treated with external beam radiation therapy for prostate cancer: results of a detailed biopsy core analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(5): 1254-1261. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.10.013

[11] Epstein J I. An update of the Gleason grading system[J]. J Urol, 2010, 183(2): 433-440. DOI: 10.1016/j.juro.2009.10.046

[12] Tefilli M V, Gheiler E L, Tiguert R, *et al*. Should Gleason score 7 prostate cancer be considered a unique grade category? [J]. Urology, 1999, 53(2): 372-377.

[13] Soga N, Yatabe Y, Kageyama T, *et al*. Review of Bioptic Gleason Scores by Central Pathologist Modifies the Risk Classification in Prostate Cancer[J]. Urol Int, 2015, 95(4): 452-456. DOI: 10.1159/000439440

[14] Recker F. Prostate-specific antigen in the diagnosis of organ-confined treatable prostate carcinoma [J]. Schweiz Med Wochenschr, 1996, 126(44): 1881-1890.

[15] Uzzo R G, Pinover W H, Horwitz E M, *et al*. Free prostate-specific antigen improves prostate cancer detection in a high-risk population of men with a normal total PSA and digital-rectal examination[J]. Urology, 2003, 61(4): 754-759.

[16] Miele M E. Percent free PSA as an additional measure in a prostate cancer screen[J]. Clin Lab Sci, 2001, 14(2): 102-107.

[17] Corcoran N M, Casey R G, Hong M K, *et al*. The ability of prostate-specific antigen (PSA) density to predict an upgrade in Gleason score between initial prostate biopsy and prostatectomy diminishes with increasing tumour grade due to reduced PSA secretion per unit tumour volume[J]. BJU Int, 2012, 110(1): 36-42. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10681.x

[18] Visapaa H, Hotakainen K, Lundin J, *et al*. The proportion of free PSA and upgrading of biopsy Gleason score after radical prostatectomy[J]. Urol Int, 2010, 84(4): 378-381. DOI: 10.1159/000296302

[19] Peltola M T, Niemela P, Vaisanen V, *et al*. Intact and internally cleaved free prostate-specific antigen in patients with prostate cancer with different pathologic stages and grades [J]. Urology, 2011, 77(4): 1009.e1-1009.e8. DOI: 10.1016/j.urology.2010.11.007

[20] Lerner S E, Jacobsen S J, Lilja H, *et al*. Free, complexed, and total serum prostate-specific antigen concentrations and their proportions in predicting stage, grade, and deoxyribonucleic acid ploidy in patients with adenocarcinoma of the prostate[J]. Urology, 1996, 48(2): 240-248.

(**收稿**:2015-11-12;**修回**:2016-01-19)

(编辑 龙 亮)