

前列腺穿刺活检前预测 Gleason 评分 ≥ 7 风险模型的建立及其临床意义

郑雨潇,徐浩翔,李 潇,黄 源,吴 杰,张 成,成 功,华立新*,王增军

(南京医科大学第一附属医院泌尿外科,江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**建立模型于前列腺穿刺活检前预测 Gleason 评分(GC) ≥ 7 的风险。**方法:**第一阶段,回顾性分析本院 2009 年 9 月—2013 年 1 月 981 例经直肠 B 超引导下前列腺穿刺患者的资料,统计分析潜在变量:血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen,PSA),游离 PSA(free PSA,fPSA),游离/总 PSA 值(f/t),前列腺体积(prostate volume,PV),PSA 密度(PSA density,PSAD),直肠指检(digital rectal examination,DRE)质地及有无结节、B 超有无低回声结节或微钙化。用多元 Logistic 回归后退法建立筛选变量、建立模型。第二阶段,2013 年 1 月—2015 年 3 月,应用所建模型预测 410 例患者,比较两阶段患者穿刺结果。**结果:**模型最终引入 PSA、DRE 质地及有无结节、B 超有无低回声结节作为变量,使用该模型受试者工作曲线下面积为 0.831,明显高于单独使用 PSA、fPSA 及 PSAD(0.803、0.770 及 0.780)。随后在曲线上寻找最佳截点值为 0.87,此时敏感性为 90%,特异性为 45.8%。当敏感性同为 90%时,PSA、fPSA 及 PSAD 特异性分别为 37.7%、24.6% 和 35.2%。模型预测值 ≥ 0.87 为 GS ≥ 7 高风险组,反之为低风险组,第一阶段中高风险组 GS ≥ 7 检出率显著高于低风险组(80.3% vs. 35.0%, $P < 0.001$)。第二阶段应用模型辅助后,331 例患者最终接受穿刺,GS ≥ 7 的检出率与第一阶段相比从 71.0%(697/981)提高至 79.2%(267/337)($P = 0.003$)。**结论:**GS ≥ 7 的风险预测模型预测结果较好,能显著提高 GS ≥ 7 的检出率,并一定程度上减少不必要的前列腺穿刺。

[关键词] 前列腺癌;Gleason 评分;前列腺穿刺活检;前列腺特异性抗原;直肠超声

[中图分类号] R737.25

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)03-0340-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20170317

前列腺癌(prostate cancer,PCa)是男性泌尿生殖系统常见恶性肿瘤之一,在世界男性肿瘤相关死亡原因中排第 3^[1]。欧美国家前列腺癌发病率居第 1 位,病死率居第 2 位^[1],近年来 PCa 在亚洲国家发病率亦逐年增高^[2-4]。Gleason 评分(GS)系统用来评估 PCa 的侵袭性^[5],是与预后相关的有效指标^[6],且治疗前 GS 对于诊疗策略具有重要指导意义^[7-8]。目前临床上确诊 PCa 及 GS 评分的主要手段为经直肠超声(underwent trans-rectal ultrasound,TRUS)引导下前列腺穿刺活检^[7],近些年前列腺穿刺活检的作用不仅仅在于 PCa 确诊及 GS,还包括协助临床患者的诊疗及主动监测^[9],因而得到广泛应用。然而该方法为有创检查,目前国外有研究已建立相关预测模型,以减少不必要的穿刺活检。本研究拟建立预测 GS ≥ 7 的风险预测模型,用以在术前评估患者 GS ≥ 7 的风险,排除不必要的穿刺,提高 GS ≥ 7 的检出率。

[基金项目] 2014 年度江苏省第四期“333 工程”科研项目(BRA2014339)

* 通信作者(Corresponding author),E-mail:lixinhua@njmu.edu.cn

1 对象和方法

1.1 对象

本研究包含 2009 年 9 月—2015 年 3 月共 1 391 例就诊于南京医科大学第一附属医院的患者的临床资料,平均年龄 71.0 岁。第一阶段回顾性分析其中 2009 年 9 月—2013 年 1 月共 981 例资料,患者均在南京医科大学第一附属医院行 TRUS 引导下 12+1 针前列腺穿刺活检,平均年龄 70.9 岁。临床资料包括患者年龄、血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen,PSA)、游离 PSA(free PSA,fPSA)、游离/总 PSA 值(f/t)、前列腺体积(prostate volume,PV)、PSA 密度(PSA density,PSAD),直肠指检(digital rectal examination,DRE)质地及有无结节、B 超有无低回声结节或微钙化,其中 PSAD 定义为 PSA 与 PV 的比值。此阶段资料用于建立预测患者 GS ≥ 7 风险的模型。第二阶段从 2013 年 1 月—2015 年 3 月,包括 410 例,平均年龄 71.4 岁。该阶段应用第一阶段 GS ≥ 7 风险评估模型,辅助判断是否

需要穿刺,其中 337 例根据评估结果最终接受穿刺。

1.2 方法

TRUS 引导下前列腺穿刺活检术均为 12+1 针活检法,前 12 针采用 Gore 等^[10]的 12 针分布位点,在早期 6 针法的基础上,于前列腺的两侧外周带底部、中部和尖部各加 1 个活检点。其中第 1、2、3、7、8、9 针位于前列腺中央区;第 4、5、6、10、11、12 针位于前列腺外周区。第 13 针穿刺位置为 B 超下的低回声区或核磁共振成像(MRI)显示的信号异常区。若 B 超及 MRI 均无明显异常,则第 13 针于前列腺尖部取材。术后记录活检阳性点。此外,患者术前均经过仔细的 TRUS 引导下 B 超检查。

1.3 统计学方法

统计分析使用 SPSS 18.0 软件。所有数据均用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间连续性变量的均数比较采用 *t* 检验或者 Wilcoxon rank-sum 检验,分类变量或率的比较采用 χ^2 检验。第一阶段中采用向后消除的多元 Logistic 回归分析,筛选出独立预测因素以建立模型。并根据 Logistic 回归分析结果建立风险评估模型的公式,只有具有统计学意义($P<0.05$)的指标被纳入模型公式中。随后,利用受试者工作曲线评价新建模型及其他指标的预测效率。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 第一阶段:建立预测 $GS\geq 7$ 风险模型

第一阶段回顾性分析 2009 年 9 月—2013 年 1 月共 981 例资料,其中 $GS<7$ 组年龄为 (70.38 ± 6.73) 岁, $GS\geq 7$ 组年龄为 (71.05 ± 7.39) 岁。TRUS 引导下前列腺穿刺活检 $GS\geq 7$ 比率为 71.05% (697/981)。该阶段患者统计学特点详见表 1, $GS<7$ 与 $GS\geq 7$ 两组间 PSA ($P<0.001$)、fPSA ($P<0.001$)、PSAD ($P=0.001$)、DRE 质地($P<0.001$)、DRE 结节($P<0.001$)及 B 超低回声区($P<0.001$)之间存在统计学差异。但患者年龄($P=0.187$)、PV ($P=0.114$)、f/t ($P=0.601$)及微钙化($P=0.083$)差异无统计学意义。

然后将上述有统计学差异的因素带入多元 Logistic 回归分析,应用向后消除的方式,筛选出独立预测因素以建立模型。筛选出 PSA ($P<0.001$)、DRE 质地($P<0.001$)、DRE 有无结节($P<0.001$)和 B 超有/无低回声区($P=0.034$)为模型纳入指标(表 2),相应的根据回归分析结果, GS 预测值(fGS)模型公式最终建立如下。

表 1 第一阶段研究患者特点

| 变量 | GS 评分 <7 组 | GS 评分 ≥ 7 组 | P 值 |
|--------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| 患者(例) | 284 | 697 | - |
| 年龄(岁) | 70.38 \pm 6.73 | 71.05 \pm 7.39 | 0.187 ^a |
| PSA(ng/mL) | 17.83 \pm 19.70 | 123.40 \pm 447.59 | <0.001 ^a |
| fPSA(ng/mL) | 2.05 \pm 2.25 | 13.43 \pm 45.25 | <0.001 ^a |
| PV(cm ³) | 52.55 \pm 29.83 | 1.77 \pm 49.07 | 0.114 ^a |
| PSAD[ng/(mL·cm ³)] | 0.43 \pm 0.48 | 2.55 \pm 11.06 | 0.001 ^a |
| f/t | 0.13 \pm 0.06 | 0.13 \pm 0.08 | 0.601 ^a |
| DRE 质地[n(%)] | | | |
| 软或韧 | 190(39.4) | 292(60.6) | <0.001 ^b |
| 硬 | 94(18.8) | 405(81.2) | |
| DRE 结节[n(%)] | | | |
| 无 | 236(35.2) | 435(64.8) | <0.001 ^b |
| 有 | 48(15.5) | 262(84.5) | |
| B 超低回声[n(%)] ^c | | | |
| 无 | 113(40.4) | 167(59.6) | <0.001 ^b |
| 有 | 171(24.4) | 530(75.6) | |
| 微钙化[n(%)] ^c | | | |
| 无 | 170(31.2) | 375(68.8) | 0.083 ^b |
| 有 | 114(26.1) | 322(73.9) | |

a: 使用 *t* 检验; b: 使用双侧 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验; c: 使用 B 超检查。

表 2 多元 Logistic 回归分析结果

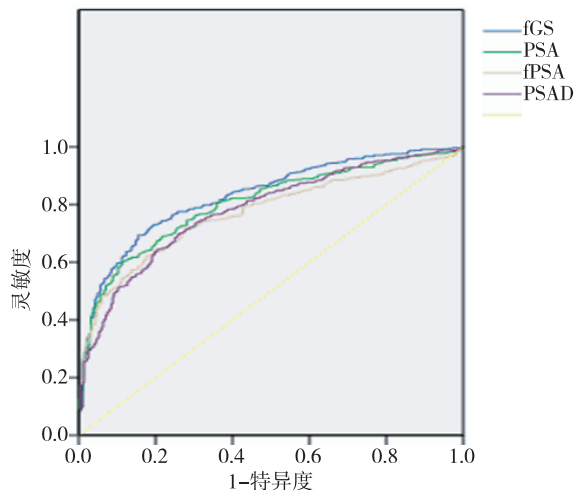
| 变量 | B 值 | P 值 | OR(95% CI) |
|--------|--------|--------|--------------------|
| 截距 | 0.894 | | |
| PSA | 0.041 | <0.001 | 1.042(1.032~1.051) |
| DRE 质地 | -0.630 | <0.001 | 0.532(0.383~0.741) |
| DRE 结节 | -0.817 | <0.001 | 0.442(0.300~0.649) |
| B 超低回声 | -0.383 | 0.034 | 0.682(0.479~0.972) |

$$fGS = e^{0.894 + 0.041 \times PSA + 0.630 \times DRE \text{ texture} + 0.817 \times DRE \text{ nodules} + 0.383 \times Hypoechoic} / 1 + e^{0.894 + 0.041 \times PSA + 0.630 \times DRE \text{ texture} + 0.817 \times DRE \text{ nodules} + 0.383 \times Hypoechoic}$$

随后,根据模型绘制受试者工作曲线并评价新建模型及其他指标的预测效率。该模型 ROC 的曲线下面积(AUC)为 0.831,明显高于传统的单独预测指标(图 1),如 PSA (0.803)、fPSA (0.770)或 PSAD (0.780)。

此外考虑到预测模型需要有较高的灵敏度,在 ROC 曲线上选取的截点值为 0.87,此时灵敏度为 90%。与此同时,对应的特异度为 45.8%,显著高于此灵敏度下其他单独预测指标对应的特异度,如 PSA (37.7%)、fPSA (24.6%)或 PSAD (35.2%)。根据模型的截点值,预测值 $fGS \geq 0.87$ 的患者分为 $GS \geq 7$ 高风险组,而其余 $fGS < 0.87$ 的患者分为低风险组。第一阶段患者, $GS \geq 7$ 患者在高风险组

(80.3%, 627/781) 显著高于低风险组 (35.0%, 70/200, $P < 0.001$)。



所建立模型 ROC 的曲线下面积 (AUC) 为 0.831, 传统的单独预测指标 AUC 为: PSA (0.803)、fPSA (0.770) 和 PSAD (0.780)。

图 1 受试者工作曲线

2.2 第二阶段: 验证预测模型的临床意义

第二阶段, 410 例应用新建的风险评估模型预测 $GS \geq 7$ 风险, 并联合之前模型进行分析^[11-12], 综合考虑是否需要前列腺穿刺活检。两阶段患者基本情况显示 (表 3), 两组在基础信息和 GS 分布方面无明显差异。

只有应用本课题组过去的风险评估模型预测为 PCa 高风险^[11-12], 并且应用此模型预测为 $GS \geq 7$ 高风险的患者才进行前列腺穿刺, 否则继续进行紧密观察。根据综合评估结果, 共 337 例接受前列腺穿刺活检。此阶段, 最终 $GS \geq 7$ 的检出率与第一阶段相比, 从 71.0% (697/981) 显著提升至 79.2% (267/337), 差异具有统计学意义 ($P=0.003$)。

3 讨论

自 1989 年初次引进后, TRUS 引导下前列腺穿刺活检成为获取前列腺组织进行组织学分析的标准方法^[13], 同时还可以提供 GS 以预测 PCa 的预后和指导治疗方法, 但其在区分 $GS \geq 7$ 或 $GS < 7$ 者依旧是临床一大难题。GS 对于临床诊疗策略具有重要意义^[7-8], $GS \geq 7$ 或 $GS < 7$ 在治疗措施上明显不同, $GS < 7$ 时倾向于保守治疗或者密切随访观察, 而 $GS \geq 7$ 时则需主动治疗, 如手术、放疗等。传统前列腺穿刺活检的指标为 PSA 异常增高或相关检测结果异常, 如异常的 DRE 结果或 B 超监测结果。如今, 为了提高 PCa 早期检出率, TRUS 引导下前列腺穿刺活检得到广泛应用^[14]。然而, 目前普遍存在一

表 3 两阶段患者特点比较

| 变量 | 第一阶段 | 第二阶段 | P 值 |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------------|
| 患者(例) | 981 | 410 | — |
| 年龄(岁) | 70.86±7.21 | 71.41±7.19 | 0.194 ^a |
| PSA(ng/mL) | 92.84±380.38 | 76.74±208.38 | 0.419 ^a |
| fPSA(ng/mL) | 10.13±38.50 | 8.71±25.11 | 0.490 ^a |
| PV(cm ³) | 55.33±35.18 | 56.59±44.99 | 0.578 ^a |
| PSAD[(ng/(mL·cm ³))] | 1.93±9.38 | 1.35±2.92 | 0.214 ^a |
| f/t | 0.13±0.08 | 0.12±0.07 | 0.209 ^a |
| DRE 质地[n(%)] | | | |
| 软或韧 | 482(71.3) | 194(28.7) | 0.537 ^b |
| 硬 | 499(69.8) | 216(30.2) | |
| DRE 结节[n(%)] | | | |
| 无 | 671(72.1) | 260(27.9) | 0.072 ^b |
| 有 | 310(67.4) | 150(32.6) | |
| B 超低回声[n(%)] ^c | | | |
| 无 | 280(68.6) | 128(31.4) | 0.317 ^b |
| 有 | 701(71.3) | 282(28.7) | |
| 微钙化[n(%)] ^c | | | |
| 无 | 545(68.4) | 249(31.4) | 0.075 ^b |
| 有 | 436(70.5) | 161(29.5) | |
| Gleason 评分[n(%)] | | | |
| <7 | 284(70.8) | 117(29.2) | 0.877 ^b |
| ≥7 | 697(70.4) | 293(29.6) | |

a: 使用 *t* 检验; b: 使用双侧 χ^2 检验或 *Fish's* 精确检验; c: 使用 B 超检查。

些不必要的前列腺穿刺活检情况, 如很可能是 PCa 阴性结果, 或者即使结果阳性 GS 也很可能 < 7 , 这些情况应该避免穿刺而进行密切随访。

PSA 是最广泛应用于 PCa 诊断、分期及动态监测的指标, PSA 水平与 PCa 风险有关, 其预测效果优于 DRE 或 B 超的可疑结果^[15], 并且其与 PCa 临床进展及病理分期相关^[16]。此外为了提高 PCa 检出率, 衍生出 PSA 相关的指标, 如 PV、PSAD 或 f/t 等, 同样得到广泛应用。因此本研究拟利用 PSA、PSA 相关指标及其他检查结果, 建立模型用于前列腺穿刺活检前预测 $GS \geq 7$ 的风险, 从而综合评估是否需要前列腺穿刺活检。据本课题组所知, 这是第 1 个于穿刺前预测 $GS \geq 7$ 风险的模型。本研究成功建立并应用了预测 $GS \geq 7$ 的风险评估模型, 并且该模型预测效率有所提升, 曲线下面积为 0.803, 高于以往的独立因素 PSA (0.770)、fPSA (0.780) 及 PSAD (0.831)。根据所取的截点值, 预测值 $fGS \geq 0.87$ 的患者分为 $GS \geq 7$ 高风险组, 其余患者分为低风险组。第一阶段中, $GS \geq 7$ 患者在高风险组显著高于低风险组 (80.3% vs. 35.0%, $P < 0.001$)。此外, 应用该模型综合评估后, $GS \geq 7$ 的检出率在第二阶段显著高于

第一阶段(79.2% vs. 71.0%, $P=0.003$)。

应用该模型后,建立了系统的前列腺癌穿刺活检方案,患者只有符合以下条件时进行前列腺穿刺活检:①PSA 值超过 10 ng/mL;②PSA 在 4~10 ng/mL 范围之间,利用本课题组之前模型评估为 PCa 高风险^[11],并且利用该模型预测为 $GS \geq 7$ 高风险;③PSA < 4 ng/mL,有异常的 DRE、B 超或核磁共振(MRI)检查结果,并经过该模型预测为 $GS \geq 7$ 高风险。未进行前列腺穿刺的患者继续进行密切随访观察,并于 3 个月后重新评估。传统的前列腺穿刺活检结果即使穿刺为阳性,但 $GS < 7$ 的患者数量较多,而这部分患者主要治疗手段仍为主动随访监测。目前密切随访观察是 PCa 患者的重要管理方式,尤其是 $GS < 7$ 的患者。因此可以利用模型区分出这部分 $GS < 7$ 的患者,在不耽误患者诊治的情况下,予以随访监测,从而减少不必要的穿刺活检。

尽管新建的模型应用效果较为满意,但不可避免存在一些问题:①此研究中患者均来自单中心且数目有限。尽管如此,考虑到 PCa 在中国地区发病率低于西方国家,且该模型为第 1 个穿刺前预测 $GS \geq 7$ 风险的模型,因而该研究仍具有一定意义;②一些因素未纳入此研究模型的建立中,如体重指数、生化指标等,主要因为患者临床数据中缺失较多,且一些潜在的新指标检测尚未普及,有待今后不断补充与完善;③该模型在本中心第二阶段验证结果较好,但尚未在其他中心中应用与验证,因而需要更多中心的更大样本量来进行测试验证。

综上所述,本研究第 1 次建立了中国人群的前列腺穿刺活检前预测 $GS \geq 7$ 风险的模型,可以在不耽搁患者诊疗的情况下,减少不必要的前列腺穿刺活检,并提高 $GS \geq 7$ 患者的检出率。

[参考文献]

[1] Jemal A,Siegel R,Xu JQ,et al. Cancer statistics,2010 [J]. CA Cancer J Clin,2010,60(5):277-300
[2] Hoang VD,Lee H,Hoai N,et al. Epidemiology and prevention of prostate cancer in Vietnam [J]. Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(22):9747-9751
[3] Tomohiro M,Kumiko S. Comparison of time trends in prostate cancer incidence (1973-2002) in Asia,from cancer incidence in five continents,Vols IV-IX [J]. Jpn J Clin Oncol,2009,39(7):468-469
[4] Esmael A,Jalil H,Alireza R,et al. Incidence of genitourinary cancers in the Islamic Republic of Iran: a survey in 2005 [J]. Asian Pac J Cancer Prev,2009,9(4):549-552

[5] Epstein I,Amin Mahul,Boccon-Gibod L,et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens [J]. Scand J Urol Nephrol Suppl,2005(216):34-63
[6] Dong F,Wang C,Farris AB,et al. Impact on the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 international society of urological pathology modified Gleason grading system [J]. Am J Surg Pathol,2012,36(6):838-843
[7] Heidenreich A,Bastian PJ,Bellmunt JA,et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening,diagnosis,and local treatment with curative Intent-Update 2013 [J]. Eur Urol,2014,65(1):124-137
[8] Nicolas M,Joaquim B,Michel B,et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II : Treatment of advanced,relapsing,and castration-resistant prostate cancer [J]. Eur Urol,2011,59(4):572-583
[9] Ukimura O,Coleman JA,De La Taille A,et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques , and implications for patient care [J]. Eur Urol,2013,63(2):214-230
[10] Gore JL,Shariat SF,Miles BJ,et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer [J]. J Urol,2001,165(5):1554-1559
[11] Zhao R,Huang Y,Cheng G,et al. Developing a follow-up strategy for patients with PSA ranging from 4 to 10 ng/mL via a new model to reduce unnecessary prostate biopsies [J]. PLoS One,2014,9(9):e106933.
[12] Huang Y,Cheng G,Liu B,et al. A prostate biopsy strategy based on a new clinical nomogram reduces the number of biopsy cores required in high-risk patients [J]. BMC Urol,2014,11,14: 8
[13] Hodge KK,Meneal JE,Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate [J]. J Urol,1989,142(1):66-70
[14] Vincenzo S,Carmen M,Giuseppe Z,et al. Is extended and saturation biopsy necessary? [J]. Int J Urol,2010,17(5):432-447
[15] Catalona WJ,Richie JP,Ahmann FR,et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6 630 men [J]. J Urol,1994,151(5):1283-1290
[16] Sherwin C,Mirmilstein George,Pedersen John,et al. Tumor volume in radical prostatectomy specimens assessed by digital image analysis software correlates with other prognostic factors [J]. J Urol,2010,183(5):1808-1814

[收稿日期] 2016-08-06