

·临床信息学·

初诊前列腺癌骨转移的危险因素分析及预测模型建立

王永祥,赵兴华,许长宝,李武学,张胜威,杨军凯

(郑州大学第二附属医院泌尿外科,河南 郑州 450000)

摘要:目的 探讨初诊前列腺癌骨转移的危险因素,构建个性化预测前列腺癌发生骨转移概率的列线图模型。方法 回顾性分析2014年9月-2022年9月就诊于郑州大学第二附属医院泌尿外科298例初诊前列腺癌的临床病理资料,根据骨扫描结果分为未骨转移组(162例)和骨转移组(136例),采用单因素和多因素 Logistic 回归分析筛选前列腺癌骨转移的独立危险因素,联合独立危险因素构建列线图预测模型,绘制列线图模型的校准曲线以及受试者工作特征曲线(ROC)评估模型的预测效能。结果 骨转移组血清总前列腺特异性抗原(tPSA)、Gleason 评分(GS)、临床肿瘤分期(cTx)、前列腺特异性抗原密度(PSAD)、血清磷水平(sP)、碱性磷酸酶(ALP)和系统免疫炎症指数(SII)高于未骨转移组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic 分析显示 tPSA、GS、cTx、ALP 以及 SII 是前列腺癌发生骨转移的独立危险因素($OR>1, P<0.05$)。构建了预测前列腺癌发生骨转移风险的列线图,校准曲线和理想曲线比较贴近,预测模型的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.923。结论 tPSA、GS、cTx、ALP 以及 SII 是前列腺癌发生骨转移的独立危险因素,本次构建的列线图模型对前列腺癌发生骨转移有较高的预测价值。

关键词:前列腺癌;骨转移;列线图;预测模型

中图分类号:R69;R737.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.11.003

文章编号:1006-1959(2023)11-0016-05

Risk Factors Analysis and Prediction Model Establishment of Bone Metastasis in Newly Diagnosed Prostate Cancer

WANG Yong-xiang,ZHAO Xing-hua,XU Chang-bao,LI Wu-xue,ZHANG Sheng-wei,YANG Jun-kai

(Department of Urology Surgery,the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou 450000,Henan,China)

Abstract: Objective To explore the risk factors of bone metastasis in newly diagnosed prostate cancer, and to construct a personalized nomogram model for predicting the probability of bone metastasis in prostate cancer. **Methods** The clinicopathological data of 298 patients with newly diagnosed prostate cancer in the Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from September 2014 to September 2022 were retrospectively analyzed. According to the results of bone scan, they were divided into non-bone metastasis group (162 patients) and bone metastasis group (136 patients). Univariate and multivariate Logistic regression analysis was used to screen the independent risk factors of bone metastasis of prostate cancer. The nomogram prediction model was constructed by combining independent risk factors, and the calibration curve of the nomogram model and the receiver operating characteristic curve (ROC) were drawn to evaluate the predictive efficacy of the model. **Results** The serum total prostate specific antigen (tPSA), Gleason score (GS), clinical tumor stage (cTx), prostate specific antigen density (PSAD), serum phosphorus level (sP), alkaline phosphatase (ALP) and systemic immune inflammation index (SII) in the bone metastasis group were higher than those in the non-bone metastasis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Logistic analysis showed that tPSA, GS, cTx, ALP and SII were independent risk factors for bone metastasis of prostate cancer ($OR>1, P<0.05$). A nomogram was constructed to predict the risk of bone metastasis in prostate cancer. The calibration curve was close to the ideal curve, and the area under the ROC curve (AUC) of the prediction model was 0.923. **Conclusion** tPSA, GS, cTx, ALP and SII are independent risk factors for bone metastasis of prostate cancer. The nomogram model constructed in this study has a high predictive value for bone metastasis of prostate cancer.

Key words: Prostate cancer; Bone metastasis; Nomogram; Prediction model

前列腺癌(prostate cancer)目前已经成为欧美等国家和地区男性发病率最高的恶性肿瘤^[1]。近年

来随着居民健康意识的提高以及血清 PSA 筛查的普及,我国前列腺癌发病率亦在逐年上升^[2]。骨骼是前列腺癌远处转移最常见的部位,超过 80%的前列腺癌转移方式为骨转移^[3]。一旦发生了骨转移,患者的生存率会显著降低,生活质量也会因为骨痛、病理性骨折等骨相关事件而降低^[4]。临床上常用来诊断前列腺癌是否发生骨转移的依据为全身 ^{99m}Tc-MDP 骨扫描检查^[5]。然而骨扫描检查诊断前列腺癌并发骨转移的特异性不高,可能需要多次随访,当骨

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(编号:LHGJ20200410)

作者简介:王永祥(1994.4-),男,河南淮滨县人,硕士研究生,主要从事泌尿系统肿瘤研究

通讯作者:赵兴华(1965.10-),男,河南郑州人,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事泌尿系统肿瘤研究

转移肿瘤与骨非特异性炎症或其他骨病难以鉴别时,还需要进一步需要应用计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)做出判断^[6]。对于存在经济困难、辐射过度等特殊情况的患者,以上影像学技术在临床中有不同程度的限制,加上骨转移风险分层的不确定性,实际工作中有时难以做出决策,出现漏诊。为此,本研究拟探讨与前列腺癌骨转移有关的危险因素,构建预测前列腺癌发生骨转移风险的统计学模型,以期为个体化预测前列腺癌骨转移提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2014年9月-2022年9月就诊于郑州大学第二附属医院的298例初诊前列腺癌患者的临床病理资料。入选标准:①经直肠超声引导下前列腺穿刺活检首次病理证实为前列腺癌;②均于院内行全身骨扫描检查;③穿刺活检术前一周内已行血液相关检查。排除标准:①患其他恶性肿瘤或近期接受放、化疗者;②患血液系统、免疫系统疾病、长期接受免疫抑制治疗等可能影响血液指标者;③临床资料不完整者和骨相关结果不确定者。本研究获得郑州大学第二附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法 所有患者行全身骨扫描检查由经验丰富核医学医生做诊断。骨转移诊断标准:全身骨显像呈异常浓聚,表现为多发、无规律和不对称性,并且排除骨骼退化等假阳性病变。骨扫描不能明确诊断者进一步借助其他影像技术协助诊断。根据骨扫描结果将患者分为骨转移组(136例)和未骨转移组(162例)。收集两组患者的临床病理资料,包括年

龄、前列腺体积(prostate volume, PV)、临床肿瘤分期(clinical tumor stage, cTx)、Gleason评分(Gleason-score, GS)和住院后首次记录的数据,包括血清总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, tPSA)、血清钙水平(serum calcium level, sCa)、血清磷水平(serum phosphorus level, sP)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、前列腺特异性抗原密度(prostate specific antigen density, PSAD)和系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)。SII的计算公式根据既往文献报道^[7]: $SII = \text{血小板} \times \text{中性粒细胞/淋巴细胞} (\times 10^9/L)$ 。本研究将tPSA分为5类($tPSA \leq 4$ 、 $4 < tPSA \leq 10$ 、 $10 < tPSA \leq 20$ 、 $20 < tPSA \leq 100$ 和 $tPSA > 100$),GS根据欧洲泌尿外科学会^[8]指南,分为3类($GS \leq 6$ 、 $GS = 7$ 和 $GS \geq 8$)。

1.3 统计学方法 运用SPSS 26.0和R(4.2.0)软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用t检验;不符合正态分布的计量资料采用 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,比较采用 χ^2 检验。前列腺癌骨转移的独立危险因素评估采用Logistic回归分析。将独立危险因素纳入列线图风险模型,并采用校准曲线及受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料和临床资料比较 骨转移组tPSA、GS、cTx、PSAD、sP、ALP、SII高于未骨转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 未骨转移组和骨转移组的一般资料和临床资料比较 $[n(\%), M(P_{25} \sim P_{75})]$

变量	骨转移组($n=136$)	未骨转移组($n=162$)	统计值	P
年龄(岁)	74(67~77)	73(64~75)	$Z=-0.795$	0.452
tPSA(ng/ml)	167.51(82.24~312.10)	8.41(7.03~16.79)	$Z=-11.108$	0.000
tPSA(ng/ml)			$\chi^2=217.372$	0.000
≤ 4	0	27(16.67)		
4~10	1(0.74)	79(48.77)		
10~20	3(2.21)	34(20.99)		
20~100	45(33.09)	19(11.73)		
> 100	87(63.97)	3(1.85)		
Gleason评分(分)			$\chi^2=76.173$	0.000
≤ 6	1(0.74)	44(27.16)		
7	22(16.18)	61(37.65)		
≥ 8	113(83.08)	57(35.18)		

表 1(续)

变量	骨转移组(n=136)	未骨转移组(n=162)	统计值	P
临床 T 分期			$\chi^2=91.277$	0.000
T ₁	1(0.74)	21(12.96)		
T ₂	40(29.41)	114(70.37)		
T ₃	65(47.80)	22(13.58)		
T ₄	30(22.06)	5(3.09)		
PV(ml)	58.68(41.73~73.12)	54.17(42.26~69.67)	Z=-0.781	0.346
PSAD[ng/(ml·cm ³)]	1.98(0.95~2.24)	1.02(0.49~1.80)	Z=-8.376	0.000
sCa(mmol/L)	2.20(2.14~2.26)	2.23(2.15~2.28)	Z=-1.265	0.431
sP(mmol/L)	1.12(1.04~1.22)	1.06(0.98~1.23)	Z=-2.138	0.035
ALP(U/L)	186(72~301)	76(55~98)	Z=-9.427	0.000
SII	703.47(361.92~970.85)	397.15(254.68~659.06)	Z=-7.864	0.000

2.2 前列腺癌骨转移的危险因素分析 单因素分析结果显示,tPSA、GS、cTx、PSAD、ALP 和 SII 是前列腺癌骨转移的影响因素;多因素分析结果显示,tPSA、GS、cTx、ALP 和 SII 是前列腺癌患者发生骨转移的独立危险因素,见表 2。

2.3 列线图的建立与评估 使用以上 5 个独立危险因素的研究数据运用 R 软件 rms 程序包绘制列线

图构建列线图预测模型,见图 1;运用 R 软件 caret 程序包行内部验证,绘制了列线图校准曲线,见图 2,校准曲线与 45°理想曲线整体贴合度高,提示模型的准确度较好。预测模型的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.923,说明预测效能较高。绘制出各独立预测因素的 ROC 曲线见图 3,根据 ROC 曲线可计算出各因素的最佳临界值。

表 2 前列腺癌患者骨转移的危险因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
tPSA	1.147	1.136~11.890	0.000	1.087	1.024~8.235	0.000
GS	2.536	1.164~4.535	0.000	1.783	1.296~2.651	0.021
cTx	3.052	1.081~5.426	0.000	2.268	1.268~5.130	0.000
PSAD	1.695	1.545~12.674	0.000	1.067	0.091~6.326	0.132
sP	1.103	0.836~6.924	0.232	/	/	/
ALP	1.465	1.041~4.078	0.000	1.045	1.024~3.051	0.026
SII	1.012	1.003~1.014	0.000	1.002	1.001~1.003	0.008

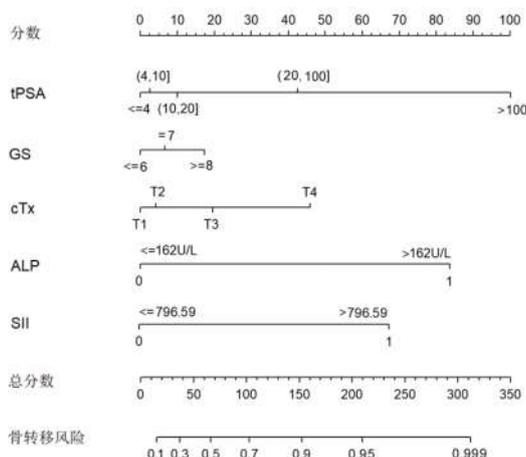


图 1 初诊前列腺癌骨转移风险的列线图模型

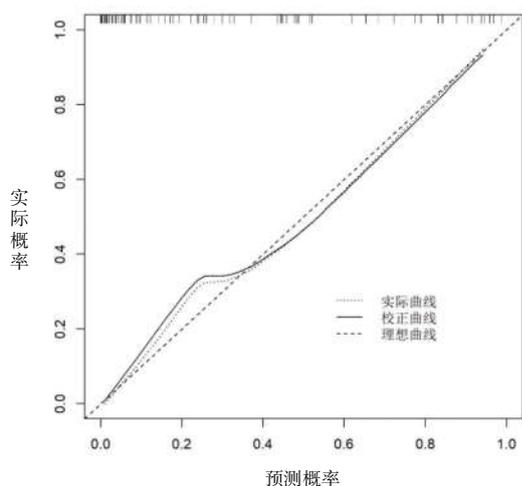


图 2 列线图的校准曲线

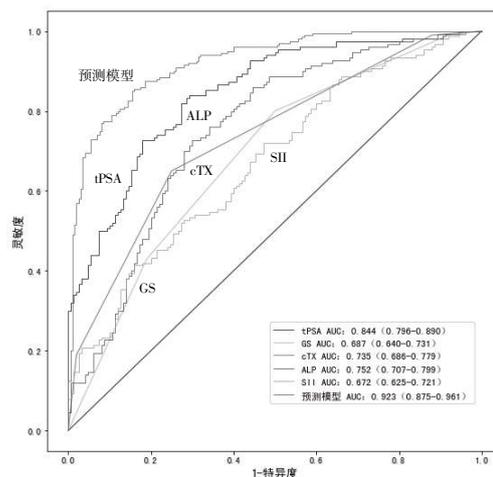


图 3 各独立危险因素及列线图预测模型的 ROC 曲线

3 讨论

前列腺癌合并骨转移的患者可能会出现骨骼并发症,如脊髓损伤、需要骨手术和(或)放疗的不可控疼痛和病理性骨折,这些并发症统称为骨骼相关事件^[8]。及早发现前列腺癌发生骨转移,早期进行治疗,将有效预防相关并发症的发生,并使患者获得更好的预后水平。

PSA 为一种单链糖蛋白,由前列腺上皮细胞分泌^[9],是前列腺癌肿瘤标志物之一,当前列腺组织发生癌变时,由于肿瘤细胞的增殖和侵袭,致使前列腺腺泡和腺管组织结构破坏,PSA 从而进入淋巴系统并由体液循环进入血液,使得血清 PSA 水平升高。自从 PSA 广泛应用于前列腺癌的早期筛查以来,极大帮助了前列腺癌的早期诊断,并使得前列腺癌死亡率显著降低^[10]。当前 PSA 还被认为可用来预测前列腺癌骨转移的生物标志物,许多研究表明当 tPSA < 20 ng/ml 时,前列腺癌骨转移的发生率较低^[11,12]。在本研究中 tPSA 是前列腺癌骨转移的独立危险因素,且在单个指标中 tPSA 的 ROC 曲线下面积最大,达到 0.844,具有较高的敏感度和特异度,整体表现出了最好的预测效能。

Gleason 评分系统雏形产生于 20 世纪 60 年代,源自 Gleason 手绘的前列腺组织生长特征图。经过国际泌尿病理协会多年地修正和完善,已成为临床上最常用来评价前列腺肿瘤的生物特性、分化程度以及预后的指标之一^[13]。多项研究表明^[14,15],前列腺癌骨转移与 GS 显著相关,GS ≥ 8 分(8~10 分)更易发生骨转移。

TNM 分期是国际上最为通用的肿瘤分期系统,

前列腺肿瘤临床 T 分期反映肿瘤浸润的范围,分期越晚代表肿瘤侵犯范围越为广泛,与肿瘤患者的预后有关。多项研究表明^[16,17],cTx 与前列腺癌骨转移发生率具有显著相关性。本研究证实当 T 分期 ≥ 3 时较易发生骨转移。一旦患者前列腺肿瘤 T 分期较晚,则需警惕骨转移的发生。

ALP 属于水解酶类的单脂磷酸酶类,其大量存在于骨骼中,另有部分存在于肝脏、肾脏以及肠粘膜内,主要由成骨细胞分泌。当前列腺癌侵犯骨骼时,成骨细胞受到肿瘤细胞的生长因子刺激,引起 ALP 分泌增加,导致血清 ALP 升高^[18,19]。谢文亮等^[20]对 657 例前列腺癌患者研究发现,ALP 升高与前列腺癌骨转移的发生相关性显著。本研究中 ALP 作为独立危险因素预测前列腺癌的最佳截断值为 162 U/L,一旦血清 ALP 高于此值,应警惕前列腺癌发生了骨转移。

SII 是一种基于淋巴细胞、中性粒细胞和血小板计数的系统免疫炎症指数,由 Hu B 等^[21]于 2014 年最早提出。2016 年 SII 首次用于预测前列腺癌患者的预后^[22],高军等^[23]通过 146 例骨转移患者与 162 例非骨转移患者对比研究,得出结论 SII 是前列腺癌骨转移的独立危险因素,提示前列腺癌与炎症反应存在某些关系。本研究中 SII 是前列腺癌骨转移发生的独立危险因素,最佳截断值为 796.59,ROC 曲线表明其特异性达 86.5%。

当前有许多研究建立了准确度较高的列线图模型,以预测前列腺癌的骨转移风险。Bai G 等^[24]以 tPSA、cTx、GS、ALP、RDW 和 PV 为变量建立模型。Chen S 等^[25]以 tPSA、cTx、GS 和 ALP 为变量绘制了

预测前列腺癌骨转移的列线图预测模型,并且校准曲线显示列线图预测概率与实际概率的高度拟合,具有良好的推广应用价值。本研究发现了新的可靠指标 SII,并以 tPSA、GS、cTx、ALP 和 SII 为变量建立骨转移预测风险的列线图模型,通过校准曲线以及 ROC 曲线的评估模型具有较高的准确度以及较高的预测效能,可以用来辨别骨转移的风险。

虽然列线图预测模型相关研究正在兴起,但是迄今为止没有近乎完美的列线图,本研究所建预测模型也必然存在些许瑕疵。且本研究存在选择偏倚,预测模型还需要进行外部多中心数据验证,以便将其推广应用。

参考文献:

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.

[2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19–28.

[3] Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis [J]. *Prostate*, 2014, 74(2): 210–216.

[4] Hofbauer LC, Bozec A, Rauner M, et al. Novel approaches to target the microenvironment of bone metastasis [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(8): 488–505.

[5] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer–2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(2): 243–262.

[6] 罗丽萍, 胡珊, 全慧敏, 等. MRI 和骨扫描及相关因素诊断前列腺癌骨转移的价值分析 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(10): 1307–1311.

[7] Huang H, Liu Q, Zhu L, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune–Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3284.

[8] Sighinolfi MC, Rocco B. Re: EAU Guidelines: Prostate Cancer 2019 [J]. *Eur Urol*, 2019, 76(6): 871.

[9] Lakes J, Arsov C. PSA screening and molecular markers [J]. *Urology*, 2019, 58(5): 486–493.

[10] 李娜, 左树森, 乔玉华. 血清 PSA、TGF- β 1、uPAR、AMACR 和尿肌氨酸在前列腺癌诊断中的效能分析 [J]. *山东医药*, 2023, 63(5): 71–74.

[11] Boevé LMS, Hulshof M, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic

Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(3): 410.

[12] 陶绪长, 蔡凤, 曹玲, 等. 全身骨显像联合血清 PSA 及 IL-6 在前列腺癌骨转移及其疗效评估中的作用 [J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(1): 62–65.

[13] Srigley JR, Delahunt B, Samarutunga H, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation [J]. *Pathology*, 2019, 51(5): 463–473.

[14] Chaoying L, Chao M, Xiangrui Y, et al. Risk factors of bone metastasis in patients with newly diagnosed prostate cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(2): 391–398.

[15] Lin K, Szabo Z, Chin BB, et al. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 24(8): 579–582.

[16] 汪鑫, 蔡凯, 王梁, 等. 前列腺癌骨转移的预测因素分析 [J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(11): 1025–1028.

[17] Thomsen FB, Westerberg M, Garmo H, et al. Prediction of metastatic prostate cancer by prostate-specific antigen in combination with T stage and Gleason Grade: Nationwide, population-based register study [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0228447.

[18] Niu X, Ye K, Wang L, et al. A review on emerging principles and strategies for colorimetric and fluorescent detection of alkaline phosphatase activity [J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1086: 29–45.

[19] Vimalraj S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization [J]. *Gene*, 2020, 754: 144855.

[20] 谢文亮, 邱逸凡, 臧晋. SIRI、FAR 和 ALP 对前列腺癌骨转移的预测价值 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2022, 14(5): 282–287, 315.

[21] Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune–inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212–6222.

[22] Lolli C, Caffo O, Scarpi E, et al. Systemic Immune–Inflammation Index Predicts the Clinical Outcome in Patients with mCR–PC Treated with Abiraterone [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 376.

[23] 高军, 宋伟杰, 刘祥虎, 等. 系统免疫炎症指数对初诊前列腺癌患者骨转移的预测价值 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2021, 42(10): 752–757.

[24] Bai G, Cai Z, Zhai X, et al. A new nomogram for the prediction of bone metastasis in patients with prostate cancer [J]. *Int J Med Res*, 2021, 49(11): 3000605211058364.

[25] Chen S, Wang L, Qian K, et al. Establishing a prediction model for prostate cancer bone metastasis [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(1): 208–220.

收稿日期: 2023–03–14; 修回日期: 2023–04–12

编辑/成森