论　著　doi:10.11724/jdmu.2019.01.08

前列腺癌骨转移相关危险因素分析及预测模型的建立

陈　博,杜雪梅,冯　伟,彭婉舒

(大连医科大学附属第一医院 核医学科,辽宁 大连 116011)

[摘要]　**目的**　探讨年龄、血尿、血清碱性磷酸酶(ALP)、tPSA 及 Gleason 评分(Gleason Score,GS)在诊断前列腺癌骨转移中的价值。**方法**　回顾性分析经病理学证实的 277 例前列腺癌患者,均于治疗前 1 周内行 SPECT 全身骨显像及血清学检测,其中无骨转移组 149 例,骨转移组 128 例。分析两组间年龄、血尿与否、ALP、tPSA 及总 GS、主要部分 GS、次要部分 GS 的差异,进一步多因素 Logistic 回归分析骨转移的危险因素并建立基于相关危险因素预测前列腺癌骨转移的数学模型,ROC 曲线比较其诊断的准确性。**结果**　除年龄外($P=0.736$),ALP、血尿与否、tPSA、总 GS、主要部分 GS、次要部分 GS 组间差异均具有明显统计学意义(均 $P<0.01$)。多因素 Logistic 回归分析仅 ALP、tPSA、主要部分 GS 纳入回归方程,基于 ALP、tPSA、主要部分 GS 预测前列腺癌骨转移的数学模型为:$P=e^y/(1+e^y)$,$y=-8.317+0.035\times ALP+0.020\times tPSA+0.912\times$ 主要部分 GS。ALP、tPSA、主要部分 GS 及数学模型的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.804、0.808、0.712、0.906。**结论**　ALP、tPSA 及主要部分 GS 是前列腺癌骨转移的独立危险因素,基于上述 3 种因素建立的数学模型对前列腺癌骨转移的预测作用更佳。

[关键词]　前列腺癌;骨转移;tPSA;Gleason 评分

[中图分类号]　R737.15　　[文献标志码]　A　　文章编号:1671-7295(2019)01-0037-04

[引用本文]　陈博,杜雪梅,冯伟,等.前列腺癌骨转移相关危险因素分析及预测模型的建立[J].大连医科大学学报,2019,41(1):37-40,63.

Analysis of risk factors related to bone metastasis of prostate cancer and establishment of a prediction model

CHEN Bo, DU Xuemei, FENG Wei, PENG Wanshu

(*Department of Nuclear Medicine*, *the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University*, *Dalian* 116011, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the relationship between age, presence of blood in urine, tPSA, and total Gleason Score (GS) with bone metastasis of prostate cancer. **Methods** Clinical data of 277 patients with prostate cancer confirmed by pathology were retrospective analyzed. The patients underwent SPECT bone imaging and blood testing before treatment. Among them, 128 patients had bone metastasis and 149 patients did not. The differences of age, ALP, presence of blood urine, tPSA, total GS, primary GS, and secondary GS between the two groups were analyzed. The prognostic factors of bone metastasis were analyzed to obtain a mathematical model by Logistic regression analysis. The diagnostic efficiency of the mathematical model was evaluated by ROC curve. **Results** Except of age ($P=0.736$), there were significant differences in ALP, presence of blood in urine, tPSA, total GS, primary GS, and secondary GS between the two groups ($P<0.01$). Logistic regression analysis identified ALP, tPSA and primary GS as independent factors related to bone metastasis. The mathematical model based on ALP, tPSA and primary GS of prostate cancer patients in SPECT bone imaging was stated by $P=e^y/(1+e^y)$, $y=-8.317+0.035\times ALP+0.020\times tPSA+0.912\times$ primary GS. The AUC of ALP, tPSA , primary GS and mathematical model were 0.804, 0.808, 0.712 and 0.906,

第一作者简介:陈 博(1987-),女,主治医师。E-mail: chenbowork@qq.com

通信作者:杜雪梅,主任医师。E-mail: duxm917@163.com

respectively. **Conclusion** ALP, tPSA and primary GS are the independent factors related to bone metastasis of prostate cancer. The mathematical model based on ALP, tPSA and primary GS of prostate cancer patients in SPECT bone imaging have high potential predicting bone metastasis.

[**Keywords**] prostate cancer; bone metastasis; tPSA; Gleason Score

前列腺癌(prostate cancer, Pca)是中老年男性最多见的恶性肿瘤之一,近些年中国 Pca 发病率及死亡率呈上升趋势[1]。骨转移是前列腺癌最主要的并发症及死亡原因,有学者提出前列腺癌细胞分泌内皮素 -1 和多种细胞因子刺激成骨细胞增殖,促进破骨细胞生成和骨质吸收,因此前列腺癌骨转移的特征是成骨性的[2]。^{99m}Tc - MDP 骨显像对成骨转移诊断敏感度高,操作简单,且一次显像可获得全身影像,目前已作为临床前列腺癌检测骨转移的必备手段之一[3],因此基于核素骨显像分析前列腺癌骨转移的危险因素对于提高影像诊断准确性和临床实现个体化治疗至关重要。经过 40 多年的研究及临床实践证明 Gleason 评分(GS)能很好地反映 Pca 的生物学行为,但目前国内外针对 GS 内部评分构成不同与 Pca 骨转移关系的研究甚少。本研究联合分析年龄、是否伴有血尿、血清碱性磷酸酶(ALP)、tPSA 及 GS 在诊断 Pca 骨转移中的意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2009 年 9 月至 2017 年 3 月大连医科大学附属第一医院泌尿外科收治的符合入组条件的 277 例前列腺癌患者,年龄 73(65 ~78)岁,均经穿刺(48 例)或手术(229 例)病理证实。其中无转移组 149 例,转移组 128 例。

纳入标准:(1)经超声引导或手术病理证实为前列腺癌;(2)均于治疗前 1 周内行骨 SPECT 显像及血清学检查;(3)骨 SPECT 图像由两名资深核医学医师共同完成,对于骨 SPECT 显像可疑者需进一步由 CT 或核磁验证或排除,对于骨 SPECT 显像及其他影像学均不能确定者从本研究中去除;(4)排除其他恶性肿瘤所导致的骨转移瘤。

1.2 观察指标

观察两组患者的年龄、血尿(阳性或阴性)、血清碱性磷酸酶(ALP)、tPSA 及 Gleason 评分(Gleason Score, GS)情况。其中 Gleason 评分依据 2014 年国际泌尿病理学协会(International Society of Urological Pathology, ISUP)共识[4],将前列腺癌组织主要部分和次要部分的生长方式分别进行 Gleason 评分,得出主要部分 GS 和次要部分 GS,由两名本院有经验的病理科医师共同完成。

1.3 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计学软件,计量资料服从正态分布者以 XS 表示,组间比较采用 t 检验,不服从正态分布者以 M(P25、P75)表示,组间比较采用 Mann - Whitney U 检验,组间率的比较采用卡方检验,并进一步采用多因素 Logistic 回归分析及 ROC 曲线分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义,以 $P<0.01$ 为差异具有明显统计学意义。

2 结 果

2.1 转移组与无转移组各因素差异性比较

转移组与无转移组 ALP、血尿与否、tPSA、总 GS、主要部分 GS、次要部分 GS 组间差异均具有统计学意义($P<0.01$),年龄间差异无统计学意义($Z=-0.337$, $P=0.736$)。见表 1。

表 1 转移组与非转移组各因素差异性比较

Tab 1 Comparison of factors between metastatic group and non - metastatic group

分析因素	无转移组($n=149$)	转移组($n=128$)	统计量	P
ALP(U/L)	72.05 ±18.32	223.07 ±364.32	$t=-0.054$	0.000
tPSA(ng/mL)	47.07 ±43.84	189.50 ±429.01	$t=-4.029$	0.000
总 GS(分)	7.36 ±1.28	8.27 ±1.08	$t=-6.034$	0.000
主要部分 GS(分)	3.60 ±0.71	4.22 ±0.74	$t=-7.106$	0.000
次要部分 GS(分)	3.77 ±0.90	4.07 ±0.73	$t=-3.070$	0.002
血尿(n)			$\chi^2=10.643$	0.001
阳性	48	66		
阴性	101	62		
年龄(岁)	73(66 ~77)	73(65 ~80)	$Z=-0.337$	0.736

2.2 多因素 Logistic 回归分析

将上述在转移组与无转移组间具有统计学差异的因素(ALP、tPSA、总 GS、主要部分 GS、次要部分 GS)作为自变量,骨转移与否作为二分类因变量,进一步采用多因素 Logistic 回归分析(逐步后退法),结果只有 ALP、tPSA 及主要部分 GS 进入回归方程。见表 2。

表 2 预测前列腺癌骨转移相关危险因素的 Logistic 回归分析

Tab 2 Logistic regression analysis of risk factors associated with bone metastasis in prostate cancer

分析因素	回归系数(B)	B 的标准误(S.E)	统计量(Wald)	*P*	相对危险度[OR(95% CI)]
ALP	0.035	0.007	24.751	0.000	1.037(1.022 – 1.050)
tPSA	0.020	0.004	23.060	0.000	2.495(1.012 – 1.029)
主要部分 GS	0.912	0.236	14.980	0.000	2.342(1.569 – 3.952)

通过多因素 Logistic 回归分析建立基于 ALP、tPSA 及主要部分 GS 预测前列腺癌骨转移的数学模型如下:$P = e^y/(1 + e^y)$,$y = -8.317 + 0.035 \times ALP + 0.020 \times tPSA + 0.912 \times$ 主要部分 GS。其中 *P* 为发生骨转移的概率,e 为自然对数,e^y 为 e 的 y 次幂,其中 *P* 值越接近于 1,患者发生骨转移的可能性越大;*P* 值越接近于 0,患者发生骨转移的可能性越小。

2.3 ROC 曲线分析 ALP、tPSA、主要部分 GS 及数学模型的诊断效能

ALP、tPSA、主要部分 GS 及数学模型的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.804、0.808、0.712,0.906。数学模型的诊断效能高于 ALP、tPSA、主要部分 GS。根据约登指数最大原则确定的临界值分别为 tPSA:49 ng/mL,ALP:89 U/L,主要部分 GS:4 分。见图 1。

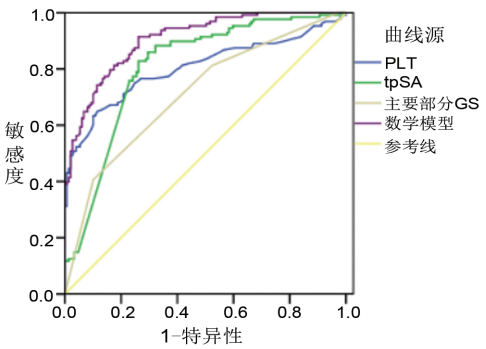

图 1 各因素预测前列腺癌骨转移的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of various factors predicting bone metastasis of prostate cancer

3 讨 论

骨转移是 Pca 患者最常见的并发症及死亡原因,筛选已确诊 Pca 患者骨转移的高危因素对于临床实现早期诊断及个体化治疗具有重要的价值。碱性磷酸酶(ALP)是临床广泛应用的骨转移检测生化指标之一,ALP 主要由成骨细胞分泌,当恶性肿瘤发生成骨性转移时 ALP 的量会大大增加,因此 ALP 可作为预测前列腺癌骨转移的早期危险因素[5-7]。研究表明骨痛并 ALP > 90 U/L 时提示骨转移可能性大[8]。血清 PSA 是目前公认的特异性较高的前列腺癌肿瘤标志物,许多研究表明,当 PSA < 20 ng/mL 时发生骨转移的几率较小,而当 PSA > 100 ng/mL 时,骨转移的风险高达41.4% ~79.9%[9-10]。有学者对 198 例转移性前列腺癌患者研究表明,GS、血清 PSA 水平与多发转移呈正相关[11]。曹仲年等[12]对 227 例前列腺癌患者研究提示 PSA 和 ALP 二者联合检测骨转移的诊断效能更高。本研究亦显示 ALP、tPSA 在骨转移与无转移组差异具有统计学意义($P < 0.05$),且多因素分析二者是前列腺癌骨转移的独立危险因素,根据约登指数最大原则确定的临界值 ALP 为 89 U/L、tPSA 为 49 ng/mL,与既往研究水平相仿。

Gleason 评分是前列腺癌病理诊断最常用的评分标准。近年来已有学者认识到 GS 内部评分构成不同,对患者预后的影响差异性很大,特别是 GS7 分的患者[13]。研究发现 GS 4 + 3 分较 GS 3 + 4 分组其生物学行为上更具侵袭性,复发及转移风险性更高[14-16]。Wittemore 等[17]分析指出,若病理评分中出现 5 级,其疾病进展的风险高于 GS 4 + 3 分和 GS 3 + 4 分组。另有研究表明,GS7 分的前列腺癌患者,其主要部分 GS 与预后密切相关,主要部分 GS > 4 分的患者预后更差[18]。本研究分别对总 GS 及主要部分 GS、次要部分 GS 进行研究,结果表明,转移组与无转移组间总 GS、主要部分 GS、次要部分 GS 差异均具有统计学意义,但进一步多因素分析显示,只有主要部分 GS 是骨转移与否的独立危险因

素,根据约登指数最大原则确定的临界值主要部分 GS 为 4 分。NCCN 前列腺癌临床实践指南 2016 年第 1 版也已将主要部分 GS >4 分归类于疾病进展极高危组[19]。本研究结果也说明对前列腺癌 GS 评分系统,如其主要部分 GS 越高,特别是高于 4 分的患者,发生骨转移的几率更大。分析其原因,可能是 Gleason 评分系统是根据腺体的结构进行分级,而 GS 评分 4 级指病理学上已经出现部分上皮细胞正常极性的消失,因此提示肿瘤的分化程度较低,则预示其恶性程度更高、远期预后更差[4]。

年龄对前列腺癌骨转移影响的研究,结论不一[20-21]。本研究显示年龄在两组间差异无统计学意义,这可能与前列腺癌多好发于老年男性或本研究入组的患者年龄跨度较小有关。此外,血尿与否在两组间差异有统计学意义,但多因素分析血尿与否未被纳入回归方程,可能是由于前列腺癌好发于外周带,即远离尿道口的部位,当前列腺癌侵犯后膀胱颈部或阻塞时则出现血尿[22],因此血尿与否可一定程度上反映疾病的侵袭性,但其仅代表肿瘤的局部侵袭性高低,与骨转移与否关系不是很大。

此外本研究首次提出建立基于 ALP、tPSA 及主要部分 GS 对前列腺癌骨转移的数字模型,并进一步 ROC 曲线分析其诊断效能,结果 ALP、tPSA、主要部分 GS 及数学模型的 AUC 分别为 0.804、0.808、0.712,0.906,可以看出数学模型对前列腺癌骨转移的诊断的准确性高达 90.6%,且明显高于单独应用 ALP、tPSA 及主要部分 GS 的预测作用。类似研究如陈亚辉等[20]对 80 例前列腺癌患者多因素分析表明 tPSA 和总 GS 评分是骨转移的独立危险因素,与本研究结果类似,但并没有考虑到 GS 内部评分构成不同的因素。而本研究样本数量及地域差异有限,因此大规模、前瞻性的评价数学模型的诊断效能,有待进一步研究。

综上所述,应用基于 ALP、tPSA、主要部分 GS 联合预测前列腺癌骨转移的数学模型预测作用更准确,当患者 tPSA >49 ng/mL、ALP >89 U/L、主要部分 GS >4 分时其发生骨转移的风险更大,应引起影像科及临床医师的注意。

参考文献:

[1] 洪钟亮,毛云峰,徐倩. 前列腺癌发生骨转移的研究概况[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(1):58-60.

[2] Hensel J, Thalmann GN. Biology of Bone Metastases in prostate cancer[J]. Urology,2016,92:6-13.

[3] 刘攀,姜睿. 前列腺癌骨病诊断和治疗进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016,31(8):762-766.

[4] Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, et al. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma[J]. Am J Surg Pathol,2017,41(4):e1-e7.

[5] 李红,周昕,付鹏. 血清降序磷酸酶动态检测在恶性肿瘤骨转移的临床价值[J]. 医学信息,2014,3(28):113-115.

[6] 梁树君,朱广文,周绍军. SPECT 骨显像联合血清碱性磷酸酶检测评估肺癌患者骨转移负荷的价值[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(13):2140-2143.

[7] Metwalli AR, Rosner IL, Cullen J, et al. Elevated alkaline phosphatase velocity strongly predicts overall survival and the risk of bone metastases in castrate-resistant prostate cancer[J]. Urol Oncol,2014,32(6):761-768.

[8] Wellington K, Goa KL. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases and hypercalcaemia of malignancy[J]. Drugs,2003,63(4):417-437.

[9] 陈亚辉,聂品,江文,等. 前列腺癌骨转移的预测因素[J]. 南方医科大学学报,2016,36(2):205-209.

[10] 谢龙,何玲玲,黄丽,等. 核素骨显像联合血清前列腺特异性抗原、免疫组化及 Gleason 评分系统在前列腺癌骨转移诊断中的应用[J]. 福建医药杂志,2018,40(1):71-73.

[11] 张鸿毅,高继学,张培波,等. 晚期前列腺癌多发转移风险预测指标的探讨[J]. 现代肿瘤医学,2017,(11):1743-1746.

[12] 曹仲年,耿建华,郑容,等. 前列腺癌患者全身骨显像骨转移因素分析[J]. 中国医学装备,2018,15(9):79-82.

[13] Pirša M, Pezelj I, Knežević M, et al. Incidental Prostate Cancer in Patients Treated for Benign Prostate Hyperplasia in the Period of 21 Years[J]. Acta Clin Croat,2018,57(1):71-76.

[14] Avery HJ, Droller MJ. Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease state[J]. J Urol, 2012,188(5):1667-1675.

[15] 钟明艳. 前列腺癌根治术后患者 Gleason 评分 3+4 和 4+3 的临床资料分析[D]. 福建医科大学,2013.

[16] Alenda O, Ploussard G, Mouraxade P, et al. Impact of the primary Gleason pattern on biochemical recurrence free survial after radical prostatectomy: a single-center of 1248 patients with Gleason 7 tumor[J]. World J Urol, 2011,29(5):671-676.

[17] Whittemore DE, Hick EJ, Carter MR, et al. Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens[J]. J Urol, 2008, 179(2):516-522.

(下转第 63 页)

tive stress via the vascular renin – angiotensin system[J]. J Hypertens,2008,26(2):269 – 275.

[26] Forstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis[J]. Circ Res,2017,120(4):713 – 735.

[27] Pinheiro LC, Tanus – Santos JE, Castro MM. The potential of stimulating nitric oxide formation in the treatment of hypertension[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(5):543 – 556.

[28] Gersch C, Palii SP, Kim KM, et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids,2008,27(8):967 – 978.

[29] Mishima M, Hamada T, Maharani N, et al. Effects of Uric Acid on the NO Production of HUVECs and its Restoration by Urate Lowering Agents[J]. Drug Res (Stuttg), 2016,66(5):270 – 274.

[30] Sánchez – Lozada LG, Lanaspa MA, Cristobal – Garcia M, et al. Uric acid – induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations[J]. Nephron Exp Nephrol,2012,121(3 – 4):e71 – e78.

[31] Attar A, Monabati A, Parsanezhad ME. Endothelial progenitor cell subsets and preeclampsia: Findings and controversies[J]. J Chin Med Assoc,2017,80(10):615 – 622.

[32] Patschan D, Patschan S, Gobe GG, et al. Uric acid heralds ischemic tissue injury to mobilize endothelial progenitor cells[J]. J Am Soc Nephrol,2007,18(5):1516 – 1524.

[33] Sugihara S, Hisatome I, Kuwabara M, et al. Depletion of Uric Acid Due to SLC22A12 (URAT1) Loss – of – Function Mutation Causes Endothelial Dysfunction in Hypouricemia[J]. Circ J,2015,79(5):1125 – 1132.

[34] Xie H, Sun J, Chen Y, et al. EGCG Attenuates Uric Acid – Induced Inflammatory and Oxidative Stress Responses by Medicating the NOTCH Pathway[J]. Oxid Med Cell Longev,2015,2015:214836.

[35] Hong Q, Yu S, Geng X, et al. High Concentrations of Uric Acid Inhibit Endothelial Cell Migration via miR – 663 Which Regulates Phosphatase and Tensin Homolog by Targeting Transforming Growth Factor – beta1[J]. Microcirculation,2015,22(4):306 – 314.

[36] Martin AC, Brown MA. Could uric acid have a pathogenic role in pre – eclampsia? [J]. Nat Rev Nephrol,2010,6(12):744 – 748.

[37] Weissgerber TL, Milic NM, Turner ST, et al. Uric Acid: A Missing Link Between Hypertensive Pregnancy Disorders and Future Cardiovascular Disease? [J]. Mayo Clin Proc,2015,90(9):1207 – 1216.

(收稿日期:2018 – 09 – 10;修回日期:2018 – 12 – 27)

(上接第 40 页)

[18] Berg KD,Roder MA,Brasso K,et al. Primary Gleason pattern in biopsy Gleason score 7 is predictive of adverse histopathological features and biochemical failure following radical prostatectomy[J]. Scand J Urol,2014,48(2):168 – 176.

[19] Koh WJ,Greer BE,Abu – Rustum NR,et al. Uterine Sarcoma, Version 1. 2016 Featured Updates to the NCCN Guidelines[J]. J Natl Compr Canc Netw,2015,13(11):1321 – 1331.

[20] 陈亚辉,聂品,江文. 前列腺癌骨转移的预测因素[J]. 南方医科大学学报,2016,36(2):205 – 209.

[21] 林军明,刘家明,周扬,等. 前列腺癌骨转移的特点及其相关危险因素分析[J]. 解放军医学杂志,2017,42(8):707 – 711.

[22] 张海洋,金讯波. 前列腺癌的诊断[J]. 泌尿外科杂志(电子版),2013,5(3):49 – 54.

(收稿日期:2018 – 08 – 29;修回日期:2018 – 12 – 28)