

## • 论著-研究报告 •

建立针对 PSA 灰区前列腺癌的临床预测模型：  
一项针对 SEER 数据库的研究杭天昆<sup>1</sup> 李通义<sup>1</sup> 石明凯<sup>1</sup> 陈建舟<sup>1</sup> 马志方<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:探讨前列腺特异抗原(PSA)灰区前列腺癌(PCa)患者预后的独立预测因素,并为其建立个体化预测的列线图模型。方法:回顾性检索 2010—2016 年 PCa 患者的临床资料,随机将其分为训练集(2/3)和验证集(1/3)。在多因素 Cox 回归分析的基础上,建立了独立危险因素的列线图。分别采用 C 指数(C-index)、ROC 曲线及校准曲线来验证列线图预测准确性。结果:共收集 PCa 患者 82 537 例,其中训练集患者 57 777 例,验证集 24 760 例。多因素 Cox 分析显示,年龄、种族、婚姻状况、手术方式、是否放疗、是否化疗、病理分级及 T 分期是总生存期(OS)的独立危险因素。训练集 OS 的 C 指数(C-index)为 0.741(95%CI:0.731~0.751),验证集为 0.743(95%CI:0.725~0.761)。表明预测 OS 的列线图在训练集和验证集上都显示出较好的识别力。此外,ROC 曲线及校准曲线验证了预测的生存概率与实际生存概率之间良好的一致性,并且其区分度优于传统病理分级系统。结论:本研究基于 SEER 数据库建立了国内外首个可以个体化预测 PSA 灰区 PCa 患者预后的列线图模型;且经内部及外部验证,其预测性能良好。列线图模型的建立将有助于辅助临床医生更加精准地预测 PCa 患者预后结局,为 PCa 患者个体化管理提供依据。

**[关键词]** 前列腺癌;前列腺特异抗原;列线图;预后;SEER 数据库

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2022.08.008

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** A

Establishment of a clinical prediction model for PSA gray zone  
prostate cancer: A study on the SEER databaseHANG Tiankun<sup>1</sup> LI Tongyi<sup>1</sup> SHI Mingkai<sup>1</sup> CHEN Jianzhou<sup>1</sup> MA Zhifang<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China; <sup>2</sup>Department of Urology, First Hospital of Shanxi Medical University)

Corresponding author: MA Zhifang, E-mail: zhifangma@163.com

**Abstract Objective:** To explore the independent predictors of the prognosis of prostate-specific antigen (PSA) gray zone prostate cancer (PCa) patients, and to establish a nomogram model for individualized prediction. **Methods:** The clinical data of PCa patients from 2010 to 2016 were retrospectively searched, and they were randomly divided into a training set (2/3) and a validation set (1/3). On the basis of multivariate Cox regression analysis, a nomogram of independent risk factors was established. The C-index, ROC curve, and calibration curve were used to verify the accuracy of the nomogram prediction. **Results:** A total of 82 537 PCa patients were collected, including 57 777 patients in the training set and 24 760 patients in the validation set. Multivariate Cox analysis showed that age, race, marital status, surgical method, radiotherapy, chemotherapy, pathological grade, and T stage were independent risk factors for overall survival (OS). The C-index of the training set OS was 0.741 (95%CI:0.731-0.751), and the validation set was 0.743 (95%CI:0.725-0.761). The nomogram of predicting OS showed good recognition ability on both the training set and the validation set. In addition, the ROC curve and calibration curve verified the good agreement between the predicted survival probability and the actual survival probability, and its discrimination was better than traditional pathological grading systems. **Conclusion:** Based on the SEER database, this study established the first domestic and foreign nomogram model that could individually predict the prognosis of PCa patients in the PSA gray zone. Through internal and external verification, its prediction performance is good. The establishment of the nomogram model will help clinicians to more accurately predict the prognosis of PCa patients and provide a basis for individualized management of PCa patients.

**Key words** prostate cancer; prostate specific antigen; nomogram; prognosis; SEER database

<sup>1</sup>山西医科大学第一临床医学院(太原,030001)

<sup>2</sup>山西医科大学第一医院泌尿外科

通信作者:马志方,E-mail:zhifangma@163.com

引用本文:杭天昆,李通义,石明凯,等.建立针对 PSA 灰区前列腺癌的临床预测模型:一项针对 SEER 数据库的研究[J].临床泌尿外科杂志,2022,37(8):606-614. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.08.008.

前列腺癌(PCa)是世界范围内最常见的男性恶性肿瘤,每年约有 160 万病例诊断为 PCa 和 36.6 万人死于 PCa<sup>[1-2]</sup>。由于前列腺特异性抗原(PSA)检测在世界范围内广泛应用<sup>[3]</sup>,导致 PCa 筛查及诊断的格局在全球范围内发生了变化<sup>[4-5]</sup>。但 PSA 是一种高敏感性、低特异性的 PCa 筛查指标,易受其他疾病或操作的影响。正常人 PSA < 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,而当 PSA 处于 4~10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时,难以单纯根据 PSA 水平来区分 PCa 及其他良性疾病,故被称为 PSA 灰区。患者 PSA 水平的升高与临床分期较晚和预后结果不良有关<sup>[6-7]</sup>。因此,PSA 水平是 PCa 危险分层的重要因素<sup>[8]</sup>。然而,单独使用 PSA 进行诊断和临床决策存在其局限性。PSA 的检测结果可能存在假阳性或假阴性。可能会导致过度诊疗,进而导致医疗资源的浪费<sup>[9]</sup>。并且,PSA 灰区(4~10  $\text{ng}/\text{mL}$ )PCa 可能存在诊疗上的争议<sup>[10]</sup>。但目前国内外相关研究主要针对提高 PSA 灰区(4~10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )PCa 诊断的准确性,但罕见研究 PSA 灰区 PCa 患者预后情况,本研究利用美国 NCI 的监测、流行病学和结果数据库(surveillance, epidemiology, and end results database, SEER)提供的大样本数据分析 PSA 灰区 PCa 患者相关人口统计学及肿瘤特征,构建预测 PSA 灰区 PCa 总生存期(overall survival, OS)的列线图模型,用以辅助临床医生更加精准地预测 PCa 患者预后结局,为 PCa 患者个体化管理提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

利用美国国家癌症研究所(national cancer institute, NCI)所收集美国 18 个癌症登记中心的癌症患者数据所建立的 SEER 数据库,并得到其批准使用。SEER 数据库覆盖了美国大约 28% 的人口。本研究检索 SEER 数据库中 2010 年 1 月—2016 年 12 月确诊并登记 PCa 患者共 258 325 例,其中 PSA 灰区 PCa 患者(ICD-O-3 编码为 8140/3) 124 496 例,约占 48.19%。

可获得的数据包括患者人口统计学、肿瘤特征(组织学、分级和 TNM 分期)、治疗和生命状态。使用 SEER \* Stat 8.3.5 软件从 SEER 数据库选择 2010—2016 年 PCa 患者。

纳入标准:① PSA 处于 4~10  $\text{ng}/\text{mL}$  的 PCa 患者;② 白色人种、黑色人种、亚太(亚洲及太平洋岛屿)人种及印第安人种患者。排除标准:① 种族未知患者;② 非原发性 PCa 患者;③ 治疗方式未知的患者;④ 部分临床病理资料不完整的患者;⑤ PCa 骨转移、肝转移、肺转移及脑转移患者;⑥ 2015 年 12 月 31 日后确诊的病例,确保纳入研究的所有患者均随访 1 年以上(除非患者在 1 年内死亡)。

最终,本研究纳入 82 537 例 PCa 患者,年龄

29~103 岁,中位年龄 65 岁。在全部患者中,74.8%(61 746/82 537)患者术前 ISUP 分级 $\leq 2$  级,大部分 PSA 灰区患者 PCa 表现为分化差或未分化的肿瘤。本研究中,肿瘤病理分级依据 ISUP 分级(I 级:Gleason 评分 $\leq 6$  分;II 级:Gleason 评分 3+4=7 分;III 级:Gleason 评分 4+3=7 分;IV 级:Gleason 评分 4+4=8 分、3+5=8 分、5+3=8 分;V 级:Gleason 评分 9~10 分。);肿瘤分期依据 2016 年第 8 版美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer, AJCC) TNM 分期指南进行分期;婚姻状况异常患者包括离异、丧偶及从未结婚等患者人群;随访起点为患者被确诊为 PCa,随访终点为患者死亡或 2016 年年底最后一次随访。

### 1.2 统计学方法

本研究中收集的所有数据均通过 R 4.1.1 软件进行统计分析。用 R 软件将 PCa 数据以 7:3 分为训练集与验证集,并采用描述性统计方法对人口学资料、临床信息和肿瘤特征进行总结。并使用  $\chi^2$  检验将训练集与验证集之间的分类变量进行比较,以  $P < 0.05$  为依据,证明训练集与验证集之间的差异无统计学意义。

采用 R 软件将所有变量进行单因素 Cox 回归分析,将  $P < 0.05$  的所有变量纳入多因素 Cox 回归分析中,多变量 Cox 比例风险模型用于评估各类因素对 PSA 灰区水平的 PCa 患者 OS 相对影响,并挑选出独立危险因素。用 R 软件将所有的独立危险因素构建列线图,以预测患者 3 年及 5 年 OS。采用 Bootstrap 法对验证集进行 1000 次等量有放回重复采样对模型进行验证,采用 C 指数(C-index)、ROC 曲线及校正曲线以验证模型的准确性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

将 82 537 例 PCa 患者用 R 软件以 7:3 分为训练集与验证集,其一般临床资料见表 1,两者之间各类因素差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 单因素 Cox 回归分析与多因素 Cox 回归分析

Cox 单因素回归分析结果显示:患者年龄 $> 70$  岁、黑色人种、亚太人种、病理分级、临床分期、手术方式、是否放疗、是否化疗及婚姻状况异常与 PSA 灰区 PCa 患者预后相关。将 Cox 单因素回归分析中  $P < 0.05$  的所有因素纳入 Cox 多因素回归分析中,结果显示:患者年龄 $> 70$  岁,黑色人种,婚姻状况异常,病理分级 II、III、IV 期肿瘤,临床 T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 期肿瘤是 PSA 灰区 PCa 患者 OS 的独立危险因素;PCa 根治术、亚太人种、放疗及已婚是 PSA 灰区 PCa 患者 OS 的独立保护因素。见表 2。

2.3 构建 PSA 灰区 PCa Nomogram 图

由多因素 Cox 回归分析得出,年龄、种族、T 分期、手术方式、是否放疗、婚姻状态及 PCa 病理分

级为独立危险因素。用 R 软件将上述独立危险因素纳入,生成可以独立预测 PCa 患者 3 年、5 年生存率 Nomogram 图。

表 1 82 537 例患者人口统计和临床特征

变量	训练集(n=57 777)	验证集(n=24 760)	例(%)
年龄/岁			0.96
<50	1521(2.6)	636(2.6)	
50~59	14 160(24.5)	6028(24.3)	
60~69	27 918(48.3)	12 006(48.5)	
70~79	12 667(21.9)	5435(22.0)	
≥80	1511(2.6)	655(2.6)	
种族			0.136
白色人种	46 450(80.4)	19 852(80.2)	
黑色人种	7376(12.8)	3281(13.3)	
印第安人种	270(0.5)	103(0.4)	
亚太人种	3681(6.4)	1524(6.2)	
病理分级			0.327
I	25 774(44.6)	10 962(44.3)	
II	17 426(30.2)	7584(30.6)	
III	7356(12.7)	3103(12.5)	
IV	4596(8.0)	1931(7.8)	
V	2625(4.5)	1180(4.8)	
临床分期			0.508
I	17 952(31.1)	7614(30.8)	
II	33 031(57.2)	14 157(57.2)	
III	5913(10.2)	2589(10.5)	
IV	881(1.5)	400(1.6)	
T 分期			0.317
T <sub>1</sub>	25 027(43.3)	10 582(42.7)	
T <sub>2</sub>	26 235(45.4)	11 302(45.6)	
T <sub>3</sub>	6388(11.1)	2824(11.4)	
T <sub>4</sub>	127(0.2)	52(0.2)	
N 分期			0.208
N <sub>0</sub>	57 008(98.7)	24 403(98.6)	
N <sub>1</sub>	769(1.3)	357(1.4)	
手术方式			0.644
未手术	31 827(55.1)	13 554(54.7)	
前列腺部分切除术	1602(2.8)	685(2.8)	
根治性前列腺切除术	24 348(42.1)	10 521(42.5)	
放疗			0.421
是	20 393(35.3)	8667(35.0)	
否	37 384(64.7)	16 093(65.0)	
化疗			0.193
是	92(0.2)	38(0.1)	
否	57 685(99.8)	24 722(99.9)	
婚姻状态			0.11
已婚	44 103(76.3)	19 067(77.0)	
未婚	6804(11.8)	2826(11.4)	
其他婚姻状态	6870(11.9)	2867(11.6)	

表2 PSA灰区PCa患者预后的Cox单因素及多因素回归分析

变量	单因素分析( $n=57\ 777$ )		多因素分析( $n=57\ 777$ )	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄/岁				
<50	Ref	Ref	Ref	Ref
50~59	0.891(0.613~1.295)	0.544	0.888(0.610~1.291)	0.533
60~69	1.447(1.010~2.072)	<0.05	1.280(0.892~1.837)	0.180
70~79	3.070(2.143~4.399)	<0.001	2.152(1.494~3.101)	<0.001
≥80	11.212(7.738~16.245)	<0.001	5.402(3.687~7.915)	<0.001
种族				
白色人种	Ref	Ref	Ref	Ref
黑色人种	1.434(1.276~1.612)	<0.001	1.441(1.277~1.627)	<0.001
印第安人种	0.984(0.511~1.900)	0.962	0.837(0.434~1.614)	0.596
亚太人种	0.651(0.519~0.817)	<0.001	0.611(0.486~0.768)	<0.001
病理分级				
I	Ref	Ref	Ref	Ref
II	1.283(1.146~1.436)	<0.001	1.279(1.036~1.579)	<0.05
III	1.781(1.555~2.039)	<0.001	1.578(1.258~1.978)	<0.001
IV	2.482(2.152~2.863)	<0.001	1.578(1.570~2.501)	<0.001
V	4.377(3.780~5.068)	<0.001	2.890(2.268~3.683)	<0.001
临床分期				
I	Ref	Ref	Ref	Ref
II	1.157(1.048~1.278)	<0.01	1.051(0.842~1.313)	0.659
III	0.833(0.699~0.992)	<0.01	0.859(0.463~1.593)	0.628
IV	3.124(2.448~3.986)	<0.001	1.177(0.515~2.691)	0.699
T分期				
T <sub>1</sub>	Ref	Ref	Ref	Ref
T <sub>2</sub>	0.629(0.574~0.690)	<0.001	1.166(1.046~1.298)	<0.01
T <sub>3</sub>	0.664(0.569~0.775)	<0.001	1.826(1.026~3.249)	<0.05
T <sub>4</sub>	4.766(3.124~7.270)	<0.001	2.967(1.414~6.229)	<0.01
N分期				
N <sub>0</sub>	Ref	Ref	Ref	Ref
N <sub>1</sub>	2.557(1.960~3.335)	<0.001	1.583(0.756~3.314)	0.223
手术方式				
未手术	Ref	Ref	Ref	Ref
前列腺部分切除术	1.954(1.645~2.321)	<0.001	1.247(1.039~1.497)	<0.05
根治性前列腺切除术	0.317(0.285~0.353)	<0.001	0.297(0.251~0.351)	<0.001
放疗				
是	Ref	Ref	Ref	Ref
否	0.588(0.539~0.642)	<0.001	1.295(1.164~1.440)	<0.001
化疗				
是	Ref	Ref	Ref	Ref
否	0.374(0.178~0.785)	<0.01	0.624(0.295~1.318)	0.216
婚姻状态				
已婚	Ref	Ref	Ref	Ref
未婚	1.637(1.443~1.856)	<0.001	1.674(1.472~1.90)	<0.001
其他婚姻状态	2.231(2.002~2.486)	<0.001	1.748(1.566~1.952)	<0.001

综合多因素 Cox 分析中的所有独立危险因素，建立了预后列线图，列线图中每个变量对应的直线长度代表预测因素对生存结果的贡献<sup>[8]</sup>。列线图显示年龄对生存结果的贡献最大，其次是手术方式。放疗对预后的影响不大。此外，种族、T 分期、婚姻状态、病理分级对生存预后的影响相对较弱（图 1）。使用该模型预测 PSA 灰区 PCa 患者 3、5 年 OS 的流程如下：①确定该患者的 7 个预测变量分别在“分值刻度尺”上得到期对应的分值；②将 7 个分值相加，计算出总分；③找出患者总分在“总分刻度尺”上对应的位置，并从这一位置垂直向下画一条直线，便可得到该患者预计的 3、5 年 OS。

### 2.4 模型验证

使用 Bootstrap 法对列线图进行内部验证及外部验证，自抽样次数为 1000 次，结果显示内部验证的 CI 为 0.741，外部验证的 CI 为 0.743，模型的校准曲线显示通过该列线图得出的预后结果与实际预后结果之间具有良好的一致性（图 2）。

使用 3 年和 5 年时间依赖性 AUC 的值测量列线图的判别能力（当其处于 0.5~1 时，其数值越高，证明列线图的判别能力越好），并通过与 ISUP 病理分级系统的比较进一步验证了它的优越性，ISUP 病理分级系统对我们的列线图生存做出

了显著的贡献。在训练集中，与 ISUP 系统比较，列线图显示出更强的辨别能力（3 年 AUC:0.751 vs. 0.612, 5 年 AUC:0.754 vs. 0.616, 图 3）。此外，在验证集中，列线图 3 年和 5 年 AUC 的值分别为 0.748 和 0.759。并绘制 ROC 曲线。

此外，在训练集与验证集中，绘制针对列线图 3 年和 5 年预测模型的校准曲线，其校准曲线都非常接近完美曲线（nomogram CSS rate-predicted 与 actual CSS rate-predicted 完全相同的完美情况下的曲线）。换句话说，列线图预测与实际 3 年和 5 年的生存率基本完全吻合，由此证明了列线图的可靠性，如图 2 所示。

### 3 讨论

PSA 作为 PCa 的标志物，是早期无症状 PCa 诊断的重要工具<sup>[7]</sup>。PSA 是由前列腺上皮细胞分泌的丝氨酸蛋白酶和直接分泌到前列腺导管系统中的糖蛋白共同组成。它的正常功能是协助精液凝块的液化，这对男性生育能力十分重要。正常前列腺导管系统周围存在血-上皮屏障，可防止前列腺上皮产生的 PSA 直接进入血液，从而保持血液中 PSA 的低浓度。PSA 具有高灵敏度但特异度低，PSA 可在 PCa 以及良性前列腺疾病（如前列腺增生和前列腺炎）中水平升高。

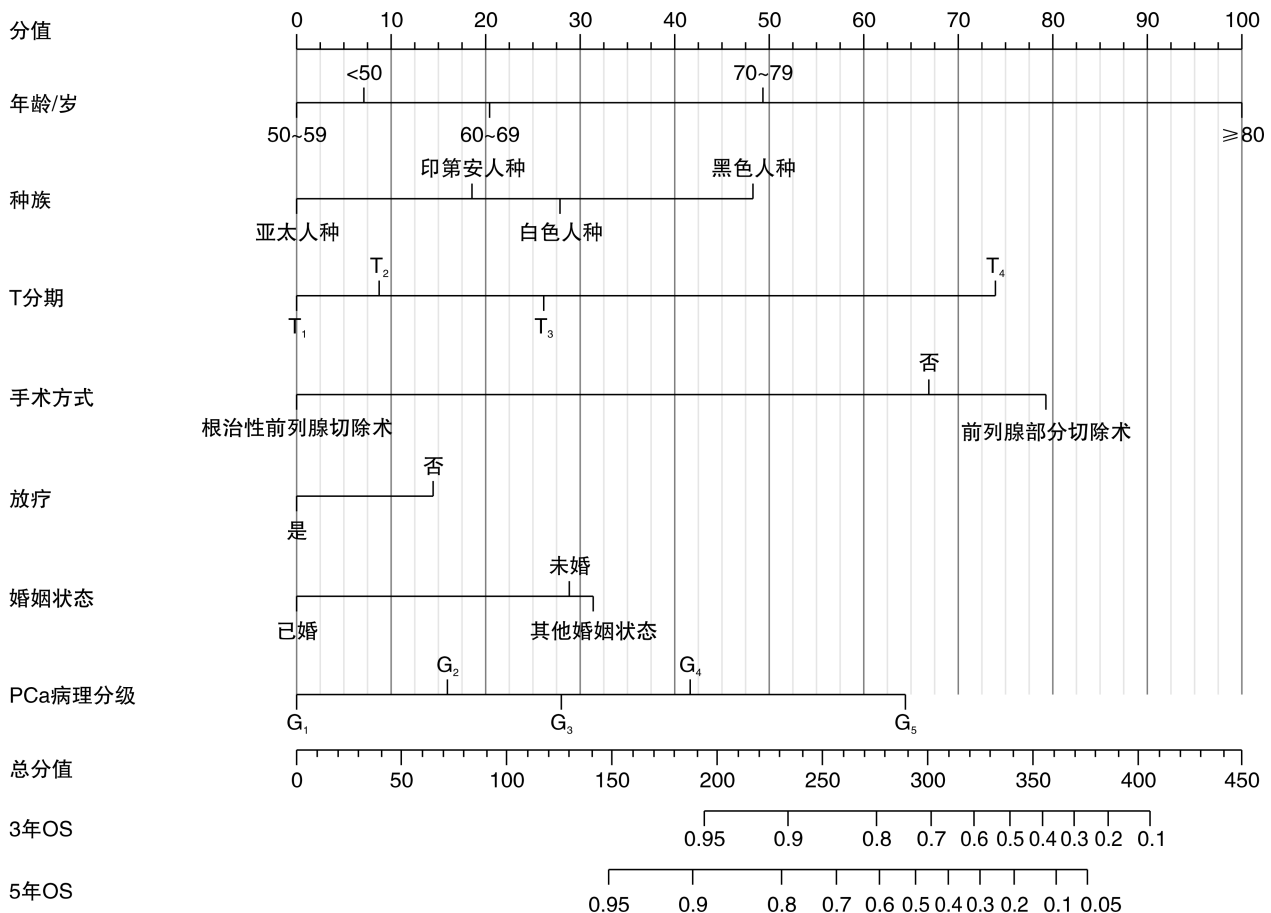
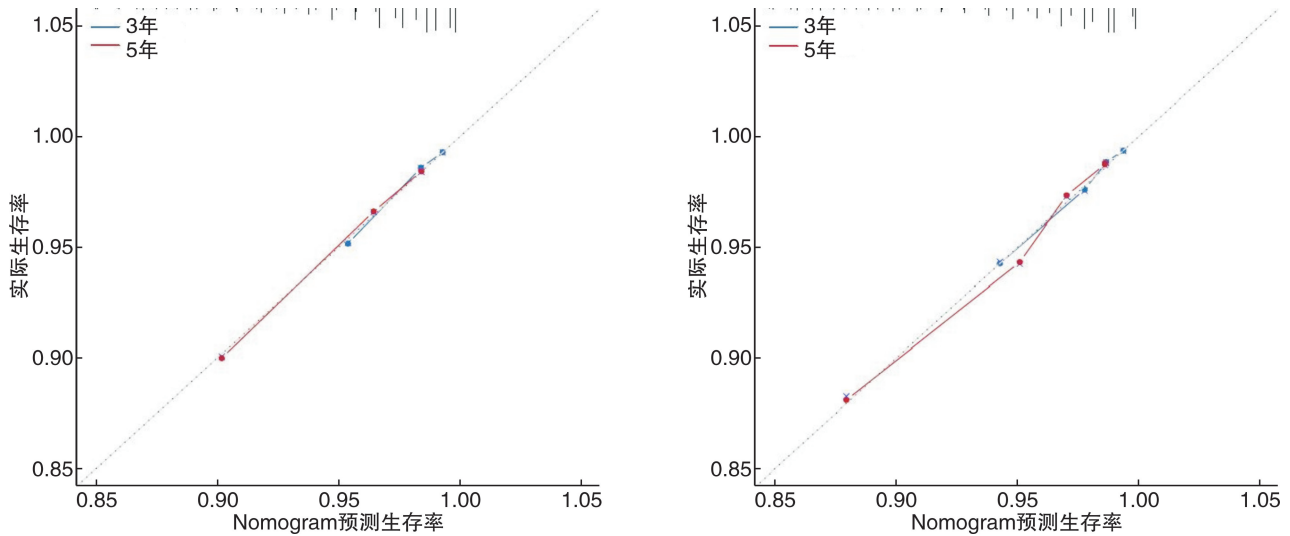
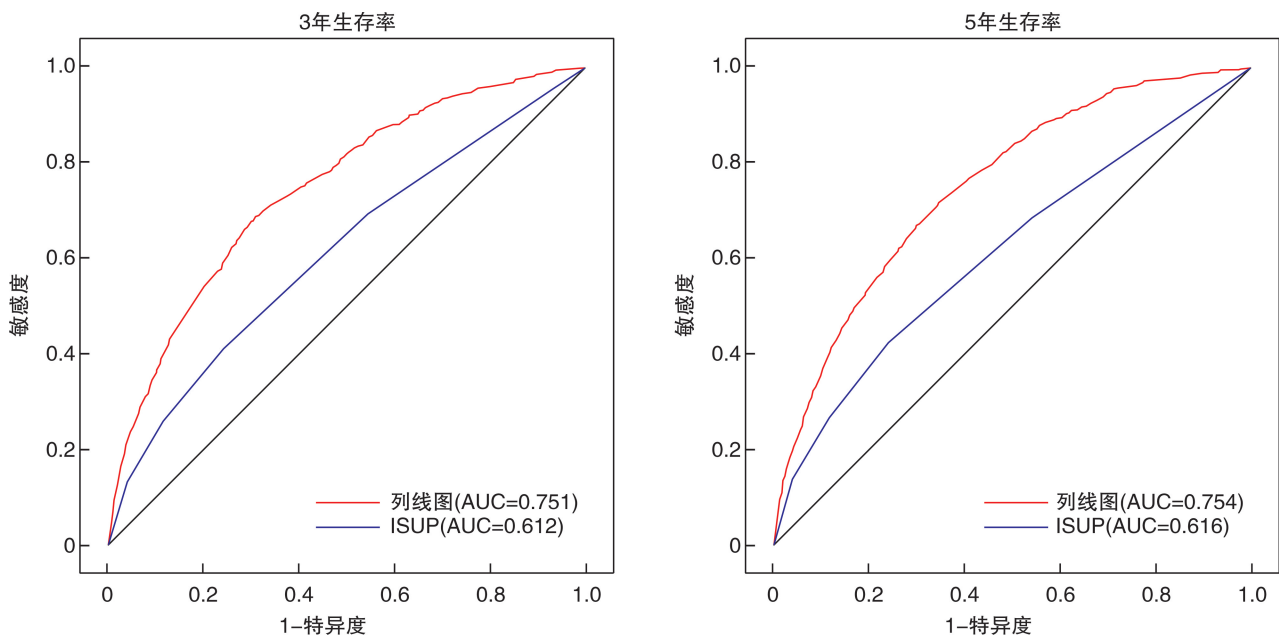


图 1 PCa 患者 3、5 年 OS 的列线图模型



注:黑色虚直线表示列线图预测的生存结果与实际生存情况完全一致的理想情形,蓝色实线表示列线图预测 3 年的预测性能,红色实线表示列线图预测 5 年的预测性能。

图 2 列线图校准曲线



注:与传统 ISUP 病理分级比较,列线图预测 PCa 患者 3 年及 5 年生存率的准确性更高。

图 3 列线图与为国际泌尿病理协会 (ISUP) 病理分级预测 PCa 患者 3 年、5 年生存率的 ROC 曲线

通常,PSA 水平 < 4 ng/mL 被认为是正常的。但 PCa 以及良性前列腺疾病(如前列腺增生和前列腺炎)会导致 PSA 水平升高<sup>[7]</sup>,但前列腺增生和 PCa 中的 PSA 水平(4~10 ng/mL)在很大程度上重叠。PSA 处于此范围的 PCa 和前列腺增生难以仅根据 PSA 将其区分,因此被称为 PSA 灰区。基于大规模人群分析,我们发现约有 48.19% PCa 患者的 PSA 处于 4~10 ng/mL。

目前针对 PSA 灰区 PCa 的研究主要针对如何提高诊断的准确性,但是对于 PSA 灰区 PCa 患者,其预后因素尚存在争议,故探索其独立危险因素是本研究的主要目的之一。

本研究多因素 Cox 分析结果显示:年龄 ≥ 70 岁是 PSA 灰区 PCa 患者 OS 的独立危险因素,与 Hou 等<sup>[11]</sup>的研究结论基本一致,并且本研究进一步强调了年龄作为一个重要的预后因素。年龄被确定为实体肿瘤患者生存的重要预测因子之一<sup>[12-13]</sup>。其原因可能是耐药性 PCa 发展较快、可选择的治疗方式有限以及合并症的共同影响<sup>[14]</sup>。并且随着年龄的增长,免疫功能逐渐下降,积累了更多的氧化应激和衰老细胞<sup>[15]</sup>。此外,PCa 患者的生存预后之间存在种族差异<sup>[15-16]</sup>。在这项研究中,我们发现亚裔人种是 PSA 灰区 PCa 患者生存的独立保护因素<sup>[11]</sup>,而黑色人种则被认为是 PSA

灰区 PCa 患者生存的独立危险因素。此外, Dess 等<sup>[17]</sup>报道了黑色人种与较差预后的预后结果独立相关,在一定程度上说明了 PCa 存在种族差异。Petrovics 等<sup>[18]</sup>报道了患有 PCa 的黑色人种和白色人种之间存在不同基因组的变化,因此,种族之间存在的生存预后的差异也可能是由于其基因组学的差异。

婚姻状况已被发现是多种癌症的独立预后因素<sup>[19-20]</sup>。我们的研究也得出了相同的结论,与已婚群体相比,所有未婚群体的生存期望都较差,但丧偶等其他婚姻状态群体的预后最差<sup>[21-22]</sup>。我们认为这种现象表明,已婚男性在被诊断出患有恶性肿瘤后,获得了更多的社会支持,可能会获得良好的预后<sup>[23]</sup>。并且,配偶的鼓励可能使 PCa 患者有更坚强的生活意愿,他们更有可能接受积极和标准的治疗方案<sup>[23-24]</sup>。

此外,放疗是治疗 PCa 的有效手段<sup>[25]</sup>,此研究结果与 Podder 等<sup>[26]</sup>的研究结果相似,都表明放疗可明确延长 PCa 生存期。并且在这项研究中,随着 PCa 病理等级的提高,患者预期寿命会随之下降,与病理分级 I 级的 PCa 比较,II ~ V 级的 PCa 疾病相对进展风险为 2.6、8.5、16.8 和 29.3 倍。5 年生化无风险生存率分别为 97.5%、93.1%、78.1%、63.6% 和 48.9%<sup>[27]</sup>。

拒绝性手术治疗及行 PCa 部分切除术是 PSA 灰区 PCa 预后的独立危险因素,其中拒绝行手术治疗很容易理解,但是行 PCa 姑息手术的 PCa 患者预后最差,其原因可能如下:首先,对于身体情况较差无法耐受根治性手术的患者并且前列腺组织挤压尿道导致患者无法自主排尿,可行姑息性手术,解除尿道梗阻,改善患者生活质量,晚期 PCa 行姑息手术治疗方案旨在提供姑息和症状控制,以提高不治之症患者的生活质量<sup>[28]</sup>。

PCa 病理分级是疾病预后最准确的预测因子,也是临床医生进行个体化治疗决策的重要组成部分<sup>[29-30]</sup>。自 1966—1974 年由 Donald Gleason 实施以来,PCa 病理分级经历了多次修改,以提高其预测预后准确性<sup>[31-32]</sup>。2014 年,ISUP 引入了 5 个不同分级组的概念,这些分级组是根据修改后的 Gleason 分级标准进行组织学定义的<sup>[33-34]</sup>。大多数研究将新的 ISUP 2014 评分系统与以前的格里森评分系统进行了比较,得出结论,ISUP 病理分级系统有更高的预后准确性<sup>[35-37]</sup>。近些年来,ISUP 病理分级系统作为预测 PCa 预后的一种工具被广泛应用,但其预测预后的精准程度却不如包含更多预后变量的列线图模型。近几年中,一些用于预测 PCa 预后的列线图模型先后被报道<sup>[11,38]</sup>,但专门用于预测 PSA 灰区 PCa 预后的列线图模型目前尚未建立。

列线图已被广泛用于预测个体患者的生存结果。它们可以用来预测癌症风险和治疗结果<sup>[39-40]</sup>,它们解决了通过统计建模和风险量化来平衡不同变量的复杂性。使用列线图也避免了个别医生的偏见或个别异常的临床变量。越来越多的研究表明,在不同类型的癌症中,列线图优于传统的分期评分系统,突出了它们作为新标准或替代传统标准的作用<sup>[41-43]</sup>。此外,列线图适合于在没有标准指南的情况下帮助临床医生处理复杂的情况<sup>[44]</sup>。它们可以实现个性化的风险分层,并使临床医生能够识别和分层合适的患者,以便采取最佳的管理策略。

本研究基于数据充足的 SEER 数据库,这是率先以 PSA 处于 4~10 ng/mL 的 PCa 患者为研究对象的大样本人群研究。此外,我们的研究基于全面的设计,整合了 7 个在临床上方便获取的预测变量,为 PSA 灰区 PCa 患者建立了国内外首个预后预测模型,包括对肿瘤特征、患者治疗和生存结果的分析。本研究共纳入 82 537 例患者。我们成功地开发了能够预测针对 PSA 灰区 PCa 患者 3 年和 5 年 OS 的列线图,列线图突出了年龄、婚姻状况、手术方式、病理分级、种族、T 分期和是否放疗对 PCa 患者预后的临床意义。通过比较 AUC,本研究证实了预测模型较 ISUP 病理分级系统具有更高的区分度;通过绘制校准图,本研究证实了模型预测的 3、5 年 OS 与患者实际的生存结果均具有良好的一致性。更为重要的是,种族变量的纳入使预测模型几乎适用于全球所有 PSA 灰区 PCa 患者。

然而,我们的研究有几个局限性:①由于 SEER 数据库中没有关于前列腺体积、家族史、体重指数或生化复发等信息,我们无法评估这些因素对 PSA 的影响;②关于 PCa 患者放疗的辐射剂量和放疗方案的信息也无法获得,无法评估放疗方式对患者预后的影响;③该研究无外部数据验证其广泛适用。此外,SEER 数据库中的 PSA 数据有限。我们将在未来的研究中通过其他数据来源丰富我们研究中得出的结论,并对 PSA 处于 4~10 ng/mL 患者的肿瘤特征、治疗和生存结果进行更全面、更深入的分析 and 总结。尽管如此,本研究建立的模型已由内部验证及外部验证证实了其良好的预测性能。

综上所述,本研究确定了针对 PSA 灰区 PCa 患者 OS 的独立预测因素,并为其建立了可以个体化预测预后的列线图模型。该模型在预测患者预后时,较传统 ISUP 病理分级系统具有更优良的性能,可在一定程度上解决了相同病理分级患者的生存异质性问题。但是,此研究仍需使用外部数据加以验证其广泛适用性,并需开展更大规模的本土研究对本研究结论加以证实,进而建立更加符合我国

国情的列线图模型。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022.
- [2] Fitzmaurice C, Allen C, Barber R M, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015; A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4):524-548.
- [3] US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement[J]. *JAMA*, 2018, 319(18):1901-1913.
- [4] Chou R, Croswell JM, Dana T, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(11):762-771.
- [5] Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force[J]. *JAMA*, 2018, 319(18):1914-1931.
- [6] Alonzo DG, Mure AL, Soloway MS. Prostate cancer and the increasing role of active surveillance[J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(5):109-116.
- [7] Inahara M, Suzuki H, Kojima S, et al. Improved prostate cancer detection using systematic 14-core biopsy for large prostate glands with normal digital rectal examination findings[J]. *Urology*, 2006, 68(4):815-819.
- [8] Stattin P, Carlsson S, Holmström B, et al. Prostate cancer mortality in areas with high and low prostate cancer incidence[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(3):dju007.
- [9] Cabarkapa S, Perera M, McGrath S, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen: A guide to the guidelines[J]. *Prostate Int*, 2016, 4(4):125-129.
- [10] Crawford ED, Ventii K, Shore ND. New biomarkers in prostate cancer[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2014, 28(2):135-142.
- [11] Hou G, Zheng Y, Wei D, et al. Development and validation of a SEER-based prognostic nomogram for patients with bone metastatic prostate cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(39):e17197.
- [12] Chen CH, Chang TT, Cheng KS, et al. Do young hepatocellular carcinoma patients have worse prognosis? The paradox of age as a prognostic factor in the survival of hepatocellular carcinoma patients[J]. *Liver Int*, 2006, 26(7):766-773.
- [13] Shah S, Boucai L. Effect of Age on Response to Therapy and Mortality in Patients With Thyroid Cancer at High Risk of Recurrence[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(2):689-697.
- [14] Bernard B, Burnett C, Sweeney CJ, et al. Impact of age at diagnosis of de novo metastatic prostate cancer on survival[J]. *Cancer*, 2020, 126(5):986-993.
- [15] Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(15):1475-1485.
- [16] Kimura T. East meets West; ethnic differences in prostate cancer epidemiology between East Asians and Caucasians[J]. *Chin J Cancer*, 2012, 31(9):421-429.
- [17] Dess RT, Hartman HE, Mahal BA, et al. Association of Black Race With Prostate Cancer-Specific and Other-Cause Mortality[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7):975-983.
- [18] Petrovics G, Li H, Stümpel T, et al. A novel genomic alteration of LSAMP associates with aggressive prostate cancer in African American men[J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(12):1957-1964.
- [19] Bai DS, Chen P, Qian JJ, et al. Effect of marital status on the survival of patients with gallbladder cancer treated with surgical resection: a population-based study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16):26404-26413.
- [20] Zhou H, Zhang Y, Song Y, et al. Marital status is an independent prognostic factor for pancreatic neuroendocrine tumors patients: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER) database[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41(4):476-486.
- [21] Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31):3869-3876.
- [22] Zhou R, Yan S, Li J. Influence of marital status on the survival of patients with gastric cancer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(4):768-775.
- [23] Rendall MS, Weden MM, Favreault MM, et al. The protective effect of marriage for survival: a review and update[J]. *Demography*, 2011, 48(2):481-506.
- [24] Manzoli L, Villari P, M Pirone G, et al. Marital status and mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis[J]. *Soc Sci Med*, 2007, 64(1):77-94.
- [25] 王义昆, 王林, 吴磊, 等. 前列腺癌放疗后复发患者行腹腔镜术的疗效及安全性分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(9):742-745, 748.
- [26] Podder TK, Fredman ET, Ellis RJ. Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1096:31-47.



- [27] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System; A Validated Alternative to the Gleason Score[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(3):428-435.
- [28] Nazim SM, Abbas F. Role of Surgery in locally advanced prostate cancer[J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(3):710-716.
- [29] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(4):618-629.
- [30] Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(4):630-642.
- [31] Brookman-May S, May M, Wieland WF, et al. Should we abstain from Gleason score 2-4 in the diagnosis of prostate cancer? Results of a German multicentre study[J]. *World J Urol*, 2012, 30(1):97-103.
- [32] Montironi R, Cheng L, Lopez-Beltran A, et al. Original Gleason system versus 2005 ISUP modified Gleason system; the importance of indicating which system is used in the patient's pathology and clinical reports[J]. *Eur Urol*, 2010, 58(3):369-373.
- [33] 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.
- [34] Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, et al. Prognostic Gleason grade grouping; data based on the modified Gleason scoring system[J]. *BJU Int*, 2013, 111(5):753-760.
- [35] Wissing M, Brimo F, Chevalier S, et al. Optimization of the 2014 Gleason grade grouping in a Canadian cohort of patients with localized prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2019, 123(4):624-631.
- [36] Offermann A, Hohensteiner S, Kuempers C, et al. Prognostic Value of the New Prostate Cancer International Society of Urological Pathology Grade Groups[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2017, 4:157.
- [37] Grogan J, Gupta R, Mahon KL, et al. Predictive value of the 2014 International Society of Urological Pathology grading system for prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy with long-term follow-up[J]. *BJU Int*, 2017, 120(5):651-658.
- [38] Wu X, Lv D, Lei M, et al. A 10-gene signature as a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with prostate cancer and a Gleason score  $\geq 7$  [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3):2906-2918.
- [39] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):e173-e180.
- [40] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1364-1370.
- [41] Roberto M, Botticelli A, Strigari L, et al. Prognosis of elderly gastric cancer patients after surgery: a nomogram to predict survival[J]. *Med Oncol*, 2018, 35(7):111.
- [42] Fang C, Wang W, Feng X, et al. Nomogram individually predicts the overall survival of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(10):1544-1550.
- [43] Cao J, Yuan P, Wang L, et al. Clinical Nomogram for Predicting Survival of Esophageal Cancer Patients after Esophagectomy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26684.
- [44] Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(23):3762-3769.

(收稿日期:2021-11-05)