

穿刺 Gleason 评分 6~7 分前列腺癌根治术后 ISUP 升级预测模型的建立与内部验证

罗程¹ 吴禹锬¹ 韩焱超¹ 王道虎¹

[摘要] 目的: 穿刺 Gleason 评分 6~7 分的前列腺癌患者术后易发生国际泌尿病理学会(International Society of Urological Pathology, ISUP)升级。因此, 本研究通过临床指标构建一个预测 ISUP 分级升级的列线图模型并进行内部验证。方法: 回顾性收集我院 2019 年 1 月—2021 年 12 月因前列腺癌行手术治疗的患者临床病理资料。根据术后 ISUP 分级是否升级将纳入患者分为升级组和未升级组, Student *t* 检验及 χ^2 检验比较 2 组患者的临床指标, 桑基图显示穿刺与术后 ISUP 的变化程度。通过 logistic 回归分析明确与 ISUP 升级相关的临床指标, 构建术后 ISUP 升级的预测模型, 受试者工作特征(ROC)曲线和曲线下面积用于评估模型的预测能力, 校准曲线和决策曲线用于分析评估模型的准确性和临床有效性。结果: 本研究共纳入 155 例患者。升级组和未升级组分别为 79 例和 76 例, 升级比例为 51.0%。在穿刺 Gleason 评分 3+3, 3+4, 4+3 分中, ISUP 升级的比例分别为 68.8%、47.1% 和 25.0%。预测列线图模型由体重指数(BMI)、穿刺前 PSA 水平、穿刺 Gleason 评分及临床 T 分期 4 个指标组成。ROC 曲线结果显示预测模型的准确性高达 0.799, 校准曲线和决策曲线均提示预测模型具有一致性以及较好的临床获益。结论: 由 BMI、穿刺前 PSA 水平、穿刺 Gleason 评分及临床 T 分期 4 个指标构建的预测 ISUP 升级的列线图模型准确性相对较高, 该模型有助于临床医师进行术前评估及为患者咨询提供个性化信息。

[关键词] 前列腺癌; 国际泌尿病理学会分级; 根治性前列腺切除术; 列线图

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2023.12.011

[中图分类号] R737.25 [文献标志码] A

Establishment and internal validation of nomogram for prediction of ISUP upgrading of prostate biopsy Gleason score 6 or 7

LUO Cheng WU Yukun HAN Yichao WANG Daohu

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China)

Corresponding author: WANG Daohu, E-mail: wangdaoh@mail.sysu.edu.cn

Abstract Objective: Gleason score 6 or 7 of biopsy pathology tend to upgrade after radical surgery. So this study aimed to develop and internally validate a nomogram to predict ISUP upgrading. **Methods:** Clinicopathological information of prostate cancer patients, who underwent radical prostatectomy between January 2019 and December 2021 in our hospital were collected retrospectively. Patients were divided into two groups according to ISUP upgrading. Student *t* test and Chi-square test were applied to compare clinical parameters and Sankey diagram to describe ISUP group change. A predictive nomogram, which was constructed on the basis of four clinical indicators, was evaluated by receiver operation characteristic(ROC) curve and the area under the curve, furthermore, calibration curve and decision curve analysis were performed to evaluate the accuracy and efficiency of the nomogram. **Results:** Totally 155 patients were enrolled and the groups with and without ISUP upgrading were 79 and 76 patients, respectively. The overall proportion of upgrading was 51.0%, and the corresponding proportion of biopsy Gleason score 3+3, 3+4 and 4+3 were 68.8%, 47.1% and 25.0%, respectively. The predictive nomogram was based on BMI, pre-biopsy PSA value, biopsy Gleason score and clinical T stage. The accuracy of nomogram was 0.799 and calibration curve and decision curve analysis proved the robustness and satisfactory clinical benefit of predictive model. **Conclusion:** Our study proposed a predictive nomogram for ISUP upgrading with relatively high accuracy and the nomogram was helpful for preoperative evaluation and individualized consultation.

Key words prostate cancer; ISUP grading; radical prostatectomy; nomogram

前列腺癌的发病率在男性肿瘤中位于第二位, 随着前列腺癌早筛的普及以及检查手段的进步, 我

国前列腺癌发病率处于快速增长阶段^[1]。前列腺癌的诊断金标准是通过前列腺穿刺活检术获取的病理结果, 而且, 国际泌尿病理学会(International Society of Urological Pathology, ISUP)分组是判

¹中山大学附属第一医院泌尿外科(广州, 510080)

通信作者: 王道虎, E-mail: wangdaoh@mail.sysu.edu.cn

断前列腺癌危险度分级的重要因素之一。然而,前列腺穿刺仅留取数条组织进行病理分析,造成穿刺病理与术后病理有不一致的情况,既往研究显示穿刺 ISUP 第 1 组和第 2 组发生术后病理升级的比例可高达 30%~60%^[2-3]。

穿刺 ISUP 分组对后续的治疗选择及预后评估有重要参考意义,如主动监测以及根治术中的保留神经操作可应用于低危前列腺癌,但是如果穿刺标本低估了真实的危险度,则应该采用更彻底的治疗方式^[4]。因此,穿刺 Gleason 评分 6 分和 7 分的前列腺癌患者更应该考虑病理升级的可能性,通过构建预测模型的形式提高预测术后病理结果的准确性,有助于为患者提供合适的治疗选择。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2019 年 1 月—2021 年 12 月于中山大学附属第一医院因前列腺恶性肿瘤行手术治疗的患者,所有患者均通过经直肠或经会阴前列腺穿刺活检术证实为前列腺癌。纳入标准:①穿刺及手术病理结果为前列腺腺癌;② Gleason 评分为 6 分或 7 分。排除标准:①手术前进行内分泌治疗或者其他治疗;②临床病理资料不完整;③合并其他恶性肿瘤。纳入患者的穿刺病理及手术病理均由 2 位经验丰富的病理科医师进行评估,根据手术前后的病理 Gleason 评分,将患者分为升级组和未升级组。本研究通过中山大学附属第一医院医学伦理委员会审批。

1.2 研究指标

所有患者均接受腹腔镜或者机器人辅助前列腺癌根治术。患者的临床病理信息由 2 名泌尿外科医师进行搜集,记录的指标如下:年龄、体重指数(BMI)、穿刺前 PSA 水平、穿刺 Gleason 评分、临床 T 分期、手术病理 Gleason 评分、手术切缘、淋巴结状态、前列腺体积等。穿刺前前列腺特异性抗原(PSA)水平采用已排除前列腺刺激所致的 PSA 升高之后复查的穿刺前 1 周内结果。所有患者均进行超声引导下前列腺系统穿刺活检术。根据 WHO/ISUP 2014 年分级系统将 Gleason 评分 6 分及 7 分的前列腺癌分为 3 组:3+3=6 分组;3+4=7 分组以及 4+3=7 分组^[5]。升级定义为手术病理 ISUP 分组对比穿刺病理的 ISUP 分组升高,未升级组为手术病理和穿刺病理的 ISUP 分组相同或者降低。

1.3 统计学方法

统计学分析通过 SPSS 和 R 软件完成。对于正态分布的连续变量采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,Student *t* 检验进行分析;对于分类变量采用例(%)表示, χ^2 检验和 Mann-Whitney *U* 检验进行分析。单因素和多因素 logistic 回归分析明确临床指标对 ISUP

升级的影响,结合 logistic 分析的结果以及有意义的临床指标构建预测模型。列线图作为一种直观、方便的图示,作为本研究预测模型的展示形式。受试者工作特征曲线和曲线下面积用于评估模型的预测能力,校准曲线和决策曲线用于分析评估模型的准确性和临床有效性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 155 例患者。根据穿刺 ISUP 和手术标本 ISUP 的对比,将患者分为升级组和未升级组,分别为 79 例和 76 例,ISUP 升级的比例为 51.0%。升级组与未升级组的年龄、前列腺体积比较,差异无统计学意义;2 组的 BMI、PSA、穿刺病理比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对于临床 T 分期,升级组中 T₃ 期的比例更高,而 2 组的术后病理中的淋巴结转移和手术阳性切缘的比例差异无统计学意义,见表 1。

表 1 穿刺和手术病理 ISUP 未升级组和升级组临床病理资料比较

项目	例, $\bar{X} \pm S$		P 值
	未升级组 (76 例)	升级组 (79 例)	
年龄/岁	66.16 ± 6.81	66.68 ± 6.74	0.723
BMI/(kg/m ²)	23.09 ± 2.51	24.43 ± 2.60	0.009
PSA/(ng/mL)	13.43 ± 10.96	26.85 ± 30.35	<0.001
穿刺病理			<0.001
3+3	20	44	
3+4	27	24	
4+3	29	11	
T 分期			0.011
T ₂	51	37	
T ₃	25	42	
手术切缘			0.804
阴性	59	60	
阳性	17	19	
淋巴结			0.086
阴性	76	76	
阳性	0	3	
前列腺体积/mL	48.60 ± 30.36	46.03 ± 29.68	0.261
PSAD/(ng/mL ²)	0.36 ± 0.35	0.56 ± 0.64	<0.001

在穿刺 Gleason 评分 3+3、3+4、4+3 分中,ISUP 升级的比例分别为 68.8%、47.1%和 25.0%。在 Gleason 评分 3+3 分的患者中,ISUP 升级为第 2、3、4、5 组的患者分别为 28 例(43.8%)、11 例(17.2%)、1 例(1.6%)和 4 例(6.3%),见表 2。不同的穿刺 Gleason 评分术后 ISUP 分组变化的桑基图见图 1。多因素 logistic 回归分析结果中明确与 ISUP 升级有显著相关的临床指标见表 3。

表 2 穿刺和手术病理变化情况 例

手术病理	穿刺 Gleason 评分			总计
	3+3	3+4	4+3	
3+3	20	8	4	32
3+4	28	19	14	61
4+3	11	15	11	37
3+5	1	1	1	3
4+4	0	3	6	9
5+3	0	1	0	1
4+5	4	3	2	9
5+4	0	1	2	3
总计	64	51	40	155

表 3 多因素 logistic 回归分析结果

因素	HR (95%CI)	P 值
BMI	1.185(1.010~1.390)	0.037
T 分期	2.295(1.037~5.082)	0.041
穿刺 Gleason 评分	0.333(0.198~0.559)	<0.001
PSA 水平	1.048(1.016~1.080)	0.003

由 BMI、穿刺前 PSA 水平、穿刺 Gleason 评分及临床 T 分期此 4 项指标形成的预测模型(图 2),可以快速、直观地计算出前列腺癌患者术后 ISUP 升级的概率。通过 ROC 曲线评估预测模型的准确性,ROC 曲线的曲线下面积为 0.799,说明此模型具有较强的预测价值。进一步的校准曲线和决策曲线均提示本研究建立的预测模型具有一致性以及较好的临床获益(图 3)。

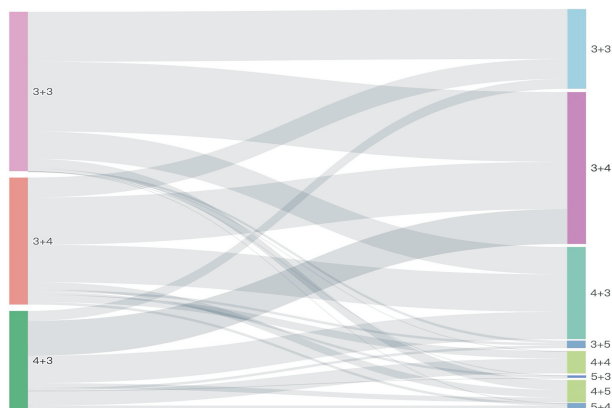


图 1 不同的穿刺 Gleason 评分术后 ISUP 分组变化的桑基图

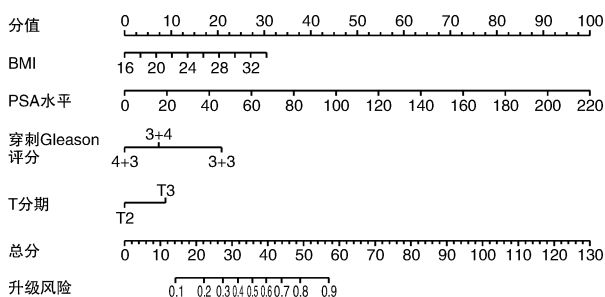


图 2 预测 ISUP 升级的列线图

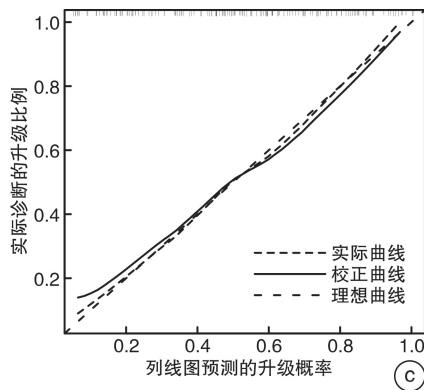
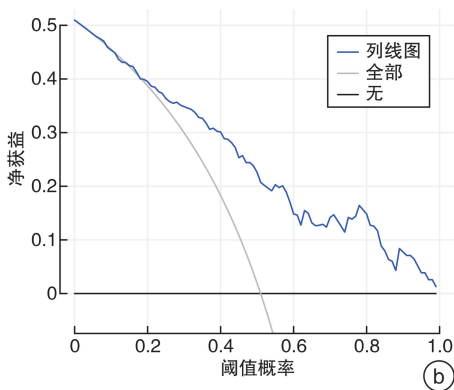
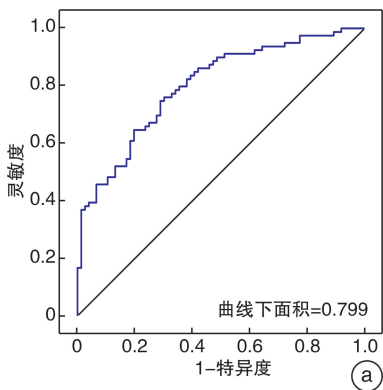


图 3 评价预测模型的 ROC 曲线(a)、校准曲线(b)和决策曲线(c)

3 讨论

局限性前列腺癌的主要治疗方式是根治性手术切除和根治性放射治疗,而对于低危和极低危前列腺癌,还可以考虑主动监测和等待观察这一类治疗。治疗方式的选择最重要的依据是前列腺癌的危险度分级,Gleason 评分是评估危险度分级的临床指标之一。如果穿刺病理结果低估了肿瘤的恶性程度,则会造成本应接受根治性治疗的患者选择主动监测,有可能错失治疗的最佳时机。Novak 等^[6]的研究结果显示穿刺 Gleason 评分 ≥ 7 的比例为 37.3%,而最终的手术病理中这一比例升至

71.8%。有研究提到发生病理升级的患者术后出现生化复发的时间更短。因此,术前能更准确地评估 Gleason 评分对于患者的个体化治疗选择以及肿瘤控制至关重要。

本研究旨在通过临床病理指标提高术前判断 Gleason 评分的准确性,通过分析单中心 155 例前列腺癌患者的资料,结果显示在穿刺 Gleason 评分 6 分及 7 分的前列腺癌术后发生病理升级的比例为 51.0%。Altok 等^[7]的研究纳入 374 例穿刺 Gleason 6 分和 91 例 Gleason 8 分前列腺癌,Gleason 6 分的患者中有 70.9% 出现了病理升级,而且,术

后病理升级的患者比未升级的患者出现生化复发的概率高 3.4%。一项纳入 296 例患者的研究结果提示穿刺 Gleason 6 分中病理升级比例达 60.5%^[6]。而 Yang 等^[8]的研究中此种比例仅为 30.3%。不同研究报道的病理升级比例范围跨度较大,造成这种现象的原因可能包括纳入患者的种族差异、不同中心病理学家的诊断标准差异以及回顾性研究的选择偏移等。

本研究最终构建的预测模型纳入的预测因素包括 BMI、穿刺前 PSA 水平、穿刺 Gleason 评分以及临床 T 分期。预测因素确定主要依据于临床意义以及文献参考。穿刺前 PSA 水平、穿刺 Gleason 评分以及临床 T 分期广泛用于前列腺癌的综合预测模型,如判断前列腺癌危险度分级、预测淋巴结转移概率及肿瘤细胞浸润至前列腺包膜以外。BMI 作为多种肿瘤的预后指标,与前列腺癌的多种临床病理特征以及预后密切相关^[9-10]。2015 年的一项研究显示 BMI 与低危前列腺癌主动监测过程中出现分期和分级升级相关^[11]。研究显示 BMI 过大是 ISUP 第 1 组的前列腺癌患者术后出现不良病理的危险因素之一^[12]。

国内外已有预测前列腺癌 ISUP 升级的相关研究,但是,此类研究关注于手术治疗的所有前列腺癌患者,包括穿刺 ISUP 4~5 组的肿瘤患者^[13],而这部分患者发生 ISUP 升级并不影响治疗方案的变化,因此,探索穿刺 Gleason 6~7 分的前列腺癌发生 ISUP 升级概率对临床更加具有指导意义。由于我国前列腺癌的流行病学特征与欧美国家存在明显差异,因此有必要运用国内大型医疗中心的临床数据建立穿刺 Gleason 6~7 分前列腺癌 ISUP 升级的预测模型。本研究通过单中心的数据,利用 4 个常用的临床指标构建模型,其预测术后 ISUP 升级的准确性可达到 79.9%,与既往国外报道^[13]的相关模型准确度接近。

本研究具有一定的局限性,如回顾性的研究设计且数据来源于单中心,预测模型的准确度较高,但缺乏外部验证,因此模型的推广受到一定的限制。此外,本研究未探索纳入患者的预后信息,因此无法明确 ISUP 升级对患者临床结局的影响。

综上所述,通过本研究的结果分析,患者的 BMI 值、穿刺前 PSA 水平、穿刺 Gleason 评分以及临床 T 分期所建立的临床模型具有较高的准确性,有助于临床医师快速且准确地判断穿刺 ISUP 1~3 组前列腺癌患者术后 ISUP 升级的概率,一定程度上避免了因为选择错误的治疗方案而延误病情。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李晓东,瞿根义,许宁,等. ISUP 版 Gleason 评分在前列腺癌根治术后评分升级的影响因素分析[J]. 中华男科学杂志,2016,22(5):415-419.

- [2] Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Upgrading and downgrading of prostate needle biopsy specimens: risk factors and clinical implications[J]. *Urology*, 2007, 69(3):495-499.
- [3] Pinthus JH, Witkos M, Fleshner NE, et al. Prostate cancers scored as Gleason 6 on prostate biopsy are frequently Gleason 7 tumors at radical prostatectomy: implication on outcome[J]. *J Urol*, 2006, 176(3):979-984.
- [4] Takeshima Y, Yamada Y, Teshima T, et al. Clinical significance and risk factors of International Society of Urological Pathology (ISUP) grade upgrading in prostate cancer patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):501.
- [5] Delahunt B, Egevad L, Srigley JR, et al. Validation of International Society of Urological Pathology (ISUP) grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03.04 'RADAR' trial clinical data[J]. *Pathology*, 2015, 47(6):520-525.
- [6] Novak V, Vesely S, Luksanová H, et al. Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading after radical prostatectomy for prostate cancer[J]. *BMC Urol*, 2020, 20(1):144.
- [7] Altok M, Troncoso P, Achim MF, et al. Prostate cancer upgrading or downgrading of biopsy Gleason scores at radical prostatectomy: prediction of regression to the mean using routine clinical features with correlating biochemical relapse rates[J]. *Asian J Androl*, 2019, 21(6):598-604.
- [8] Yang DD, Mahal BA, Muralidhar V, et al. Risk of upgrading and upstaging among 10 000 patients with gleason 3+4 favorable intermediate-risk prostate cancer[J]. *Eur Urol Focus*, 2019, 5(1):69-76.
- [9] Grenville ZS, Noor U, His M, et al. Diet and BMI correlate with metabolite patterns associated with aggressive prostate cancer[J]. *Nutrients*, 2022, 14(16):3306.
- [10] Perez-Cornago A, Dunneram Y, Watts EL, et al. Adiposity and risk of prostate cancer death: a prospective analysis in UK Biobank and meta-analysis of published studies[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):143.
- [11] Ohwaki K, Endo F, Hattori K. Abdominal obesity, hypertension, antihypertensive medication use and biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(5):604-609.
- [12] de Cobelli O, Terracciano D, Tagliabue E, et al. Body mass index was associated with upstaging and upgrading in patients with low-risk prostate cancer who met the inclusion criteria for active surveillance[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(5):201. e1-201. e8.
- [13] Beckmann K, O'Callaghan M, Vincent A, et al. Extent and predictors of grade upgrading and downgrading in an Australian cohort according to the new prostate cancer grade groupings[J]. *Asian J Urol*, 2019, 6(4):321-329.

(收稿日期:2023-03-20)