

PSA 波动患者前列腺穿刺阳性风险列线图 预测模型的构建与验证*

吴尚¹ 丁雪飞² 栾阳² 朱良勇² 谈啸³ 吴振豪³ 吴悦祺¹ 张叶同³

[摘要] 目的:探讨 ≥ 2 次行前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)检测且每次 PSA 检测结果均在 4~10 ng/mL 的患者行前列腺穿刺活检阳性的危险因素,构建列线图预测模型并进行评估。方法:收集苏北人民医院 2019 年 1 月 15 日—2022 年 9 月 26 日期间 ≥ 2 次行 PSA 检测且每次 PSA 检测结果均在 4~10 ng/mL 患者的相关临床资料,穿刺方法均结合运用认知融合靶向+系统穿刺,采用单因素分析和多因素 logistic 回归分析筛选影响这类患者行前列腺穿刺活检阳性的危险因素,将筛选出的独立危险因素放入列线图构建预测模型,并通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析、校准图和决策曲线分析评估列线图模型的区分度与准确度。结果:共纳入 480 例患者,其中 213 例(44.37%)前列腺穿刺活检结果为阳性,多因素 logistic 回归分析显示,年龄、前列腺体积、PSA 速度、PSA 倍增时间、PSA 波动率是该类患者行前列腺穿刺活检阳性的危险因素($P < 0.05$);基于多因素 logistic 回归分析构建列线图预测模型,ROC 曲线下面积为 0.859,内部验证校准良好,列线图校准曲线斜率接近 1, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验为 20.869, $P = 0.171$ 。结论:基于本次研究构建的列线图模型,具有良好的区分度与一致性,可以为 ≥ 2 次行 PSA 检测且每次 PSA 检测结果均在 4~10 ng/mL 的患者了解患病风险及泌尿科医生做出临床决策提供有效帮助。

[关键词] 前列腺肿瘤;前列腺穿刺;前列腺特异性抗原动力学;预测模型

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.02.008

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Construction and verification of nomogram prediction model for positive risk of prostate biopsy in patients with PSA fluctuation

WU Shang¹ DING Xuefei² LUAN Yang² ZHU Liangyong²
TAN Xiao³ WU Zhenhao³ WU Yueqi¹ ZHANG Yetong³

(¹Graduate School of Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001, China; ²Department of Urology, Subei People's Hospital, Yangzhou University; ³Graduate School of the First Clinical School of Dalian Medical University)

Corresponding author: DING Xuefei, E-mail: xuefeid@126.com

Abstract Objective: To explore the risk factors of positive prostate biopsy in patients with two or more prostate specific antigen(PSA) tests and each PSA test result in 4—10 ng/mL, and to construct a nomogram prediction model and evaluate it. **Methods:** We collected clinical data related to the population of patients who underwent two or more PSA tests at Subei People's Hospital from January 15th, 2019 to September 26th, 2022, with each PSA test result ranging from 4 to 10 ng/mL. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to screen for risk factors that affected two or more PSA tests and each PSA test result ranging from 4 to 10 ng/mL, then the screened independent risk factors were put into the nomogram to build a prediction model. The differentiation and accuracy of the nomogram model were evaluated through receiver operating characteristic (ROC) analysis, calibration chart and decision curve analysis. **Results:** A total of 480 patients with two or more PSA tests and each PSA test 4—10 ng/mL were included in this retrospective study. Among them, 213 (44.37%) prostate biopsy results were positive. Multivariate logistic regression analysis showed that age, prostate volume, PSA velocity, PSA doubling time, and PSA fluctuation rate were risk factors for positive prostate biopsy in patients with two or more PSA tests and each PSA test 4—10 ng/mL ($P < 0.05$). Based on multivariate logistic regression analysis, a nomogram prediction model was constructed. The area under the ROC curve was 0.

*基金项目:江苏省卫健委科研课题重点项目(No:ZD2022010)

¹扬州大学医学院研究生院(江苏扬州,225001)

²扬州大学附属苏北人民医院泌尿外科

³大连医科大学第一临床医学院研究生院

通信作者:丁雪飞, E-mail: xuefeid@126.com

引用本文:吴尚,丁雪飞,栾阳,等. PSA 波动患者前列腺穿刺阳性风险列线图预测模型的构建与验证[J]. 临床泌尿外科杂志, 2024, 39(2):120-124. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.02.008.

859, and the internal validation calibration was good. The slope of the nomogram calibration curve was close to 1, and the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test = 20.869, $P=0.171$. **Conclusion:** The nomogram model constructed based on this study has good discrimination and consistency. It can provide effective help for patients who have two or more PSA tests and each PSA test result 4–10 ng/mL to understand the risk of disease and for urologists to make clinical decisions.

Key words prostatic neoplasms; prostate puncture; prostate specific antigen kinetics; prediction model

随着人类寿命的延长,肿瘤的发病率逐渐增加^[1]。前列腺癌是老年男性常见的肿瘤疾病。前列腺癌已经成为欧美地区危害男性健康的主要肿瘤类型,在这些地区已经居于第一位。而在中国,前列腺癌的发病率也日益提高。据统计,在我国男性肿瘤中,前列腺癌的发病趋势也逐渐攀升^[2],由于其早期症状难以察觉,老年男性前列腺癌的早期诊断变得尤为紧迫。前列腺癌的诊断主要依赖于前列腺穿刺活检^[3],但穿刺活检为有创检查,可能导致一系列并发症,例如感染、血尿、尿潴留等^[4]。对于 ≥ 2 次前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)值异常的前列腺癌早期筛查患者而言,是否有必要进行有创的前列腺穿刺活检,是当前医学界需解决的难题之一。因此,建立一种精准的预测模型,以避免进行不必要的穿刺活检,对于前列腺癌的筛查和诊断具有至关重要的指导意义。本研究通过筛选前列腺穿刺活检阳性的影响因素,成功建立了列线图预测模型,该模型能够高度准确地预测前列腺癌的患病风险,可为泌尿外科医生制定诊疗方案提供重要的指导和帮助,从而对前列腺癌的早期诊断和治疗有重要意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集苏北人民医院 2019 年 1 月 15 日—2022 年 9 月 26 日期间 ≥ 2 次行 PSA 检测且每次 PSA 检测结果均在 4~10 ng/mL 的患者,共计 480 例。纳入标准:①至少进行过 2 次血清 PSA 检测且至少 1 次 PSA >4 ng/mL;②临床资料完整。排除标准:①患有前列腺炎或炎症疾病的患者;②有前列腺手术史的患者;③使用 5- α 还原酶抑制剂的患者。

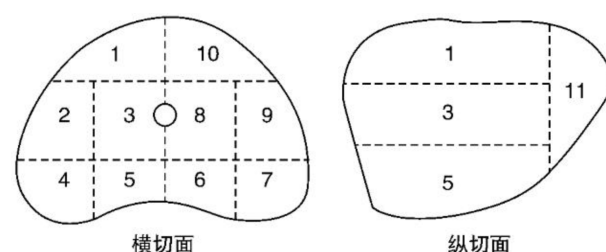
1.2 超声引导下经会阴前列腺穿刺活检

患者术前 1 d 行胃肠准备,不预防性使用抗生素,穿刺时患者取截石位,将超声探头置入直肠,常规消毒铺巾局部麻醉后开始穿刺,结合运用认知融合靶向联合系统穿刺,靶向穿刺是对多参数 MRI 所示可疑区域进行重点穿刺,系统穿刺是将前列腺分为 11 区行穿刺活检,穿刺分区如图 1 所示,术后穿刺区消毒止血。

1.3 临床指标

本次研究纳入的临床指标主要包括年龄、前列腺体积(mL):最大前后径(cm) $\times$ 最大左右径(cm) $\times$ 最大上下径(cm) $\times 0.52$ 、体重指数(BMI)=体重

(kg)/身高(m)²、PSA 速度(ng/mL/月):通过 Excel 拟合直线计算得出、PSA 倍增时间(月):有 2 次 PSA 检测值的患者按照公式 $PSADT=t \times \ln 2 / (\ln PSA_2 - \ln PSA_1)$ 计算,有大于 2 次 PSA 检测结果的患者通过 Excel 拟合直线方程结合第 1 次 PSA 检出结果计算得出、PSA 波动率(%/月)=(PSA_{max} - PSA_{min})/PSA_{min}/t。



1:右前区;2:右中外区;3:右中区;4:右后外侧角区;5:右后区;6:左后区;7:左后外侧角区;8:左中区;9:左中外区;10:左前区;11:前列腺尖部。

图1 前列腺横纵剖面分区示意图

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 和 R3.6.3 软件进行分析。服从正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,不服从正态分布则表示为 $M(P_{25}, P_{75})$,2 组间比较采用 t 检验。采用 SPSS 25.0 对变量进行单因素和多因素分析,确定前列腺穿刺活检阳性的危险因素。使用 R 软件建立列线图模型,通过 Bootstrap 自抽样方法得出 C 指数评估该模型预测准确度和一致性,使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)评估列线图模型的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料和单因素分析

本研究共入组 480 例患者,其中 213 例(44.37%)患者穿刺结果呈阳性,267 例(55.63%)患者的穿刺结果呈阴性;有 320 例行 2 次 PSA 检测,81 例行 3 次 PSA 检测,38 例行 4 次 PSA 检测,41 例行 4 次以上 PSA 检测。比较穿刺结果阴性和阳性患者的年龄、前列腺体积、PSA 速度、PSA 倍增时间、PSA 波动率,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 BMI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 480 例患者临床指标的单因素分析

 $\bar{X} \pm S$

临床指标	穿刺结果阳性(213 例)	穿刺结果阴性(267 例)	<i>t</i>	<i>P</i> 值
年龄/岁	72.53±7.67	66.95±8.41	7.584	<0.001
BMI/(kg/m ²)	23.36±3.21	23.62±3.40	-0.870	0.385
前列腺体积/mL	27.88±16.08	41.29±22.33	-7.375	<0.001
PSA 速度/(ng/mL/年)	2.57±4.22	0.75±0.41	6.980	<0.001
PSA 倍增时间/月	12.68±19.63	32.99±31.01	-8.320	<0.001
PSA 波动率/(%/月)	22.93±12.40	35.27±14.13	-10.033	<0.001

2.2 多因素 logistic 回归分析

以前列腺穿刺活检结果为因变量,单因素分析中差异有统计学意义的因素作为自变量,包括年龄、前列腺体积、PSA 速度、PSA 倍增时间、PSA 波动率,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示年龄、前列腺体积、PSA 速度、PSA 倍增时间、PSA 波动率为 5 项独立危险因素。见表 2。

表 2 各临床指标的多因素 logistic 结果

因素	β	OR	95%CI	<i>P</i> 值
年龄	-0.104	0.901	0.873~0.928	<0.001
前列腺体积	0.053	0.949	0.916~0.980	0.002
PSA 速度	-0.478	0.620	0.426~0.914	0.016
PSA 倍增时间	0.026	1.026	1.012~1.041	<0.001
PSA 波动率	0.123	1.131	1.078~1.195	<0.001

2.3 建立并验证列线图预测模型

基于年龄、前列腺体积、PSA 速度、PSA 倍增时间、PSA 波动率 5 个影响因素使用 R 软件构建列线图预测模型(图 2),根据列线图图中的线段,可以得到各预测变量的对应的分数。将各预测变量对应分值相加为总分,与总分相对应的预测风险值即是病理结果为前列腺癌的概率。如某 71 岁患者,2021 年 6 月 11 日测得 PSA 值为 5.25,2021 年 10 月 8 日测得 PSA 值为 6.94,2022 年 1 月 14 日测得 PSA 值为 9,前列腺体积为 80.4 mL,PSA 速度为 4.58 ng/mL/年,计算得 PSA 倍增时间为 14.4 个月,通过最大和最小 2 次 PSA 值计算得 PSA 波动率为 52%,则其对应的分数分别为 21.5、34、18、36、48,总分为 157.5,其对应的预测阳性结果概率为 77.3%。采用校准曲线评估模型可靠性(图 3)。为验证该模型的预测一致性,通过 Bootstrap($B=2000$)进行重复抽样,一致性指数为 0.859,H-L 拟合优度检验值为 20.869, $P=0.171$,提示列线图模型具有较好的预测准确度和一致性。

2.4 评估列线图预测模型的预测效能

经过 ROC 曲线分析,列线图预测模型具有最高的 AUC 值,各影响因子中,AUC 值从大到小依次是 PSA 倍增时间、PSA 波动率、PSA 速度、前列腺体积、年龄(表 3,图 4)。图 5 所示蓝色曲线为列

线图模型的决策曲线,显示预测模型有着较好的临床效用。

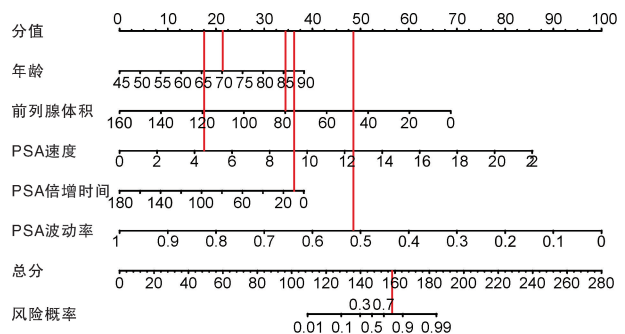


图 2 预测 PSA 波动患者穿刺阳性列线图模型及其应用

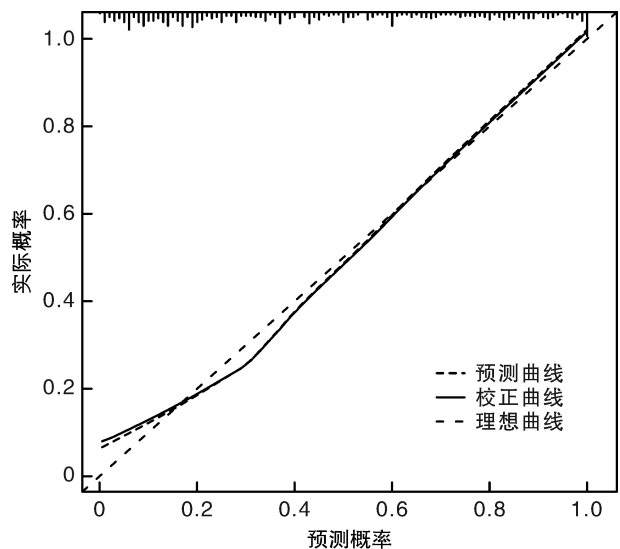


图 3 列线图模型的校准曲线

3 讨论

PSA 水平处于灰区的患者病情不明确,往往症状不典型^[5],故单独使用 PSA 水平评估可能难以满足对前列腺恶性肿瘤的早期筛查,因此本研究基于 PSA 动力学建立预测模型。列线图相较于其他预测模型,其优点在于简单易懂,融合多个指标,将 logistic 回归结果的复杂函数关系转为带有刻度的一组线段,将各变量的相互关系直观呈现出来。近年来大量预测前列腺癌的列线图模型被研究出来,Jiang 等^[6]基于年龄、MRI 结果、PSA 值、中央

带横截面积、外周带横截面积等 5 个指标建立预测前列腺癌的预测模型,其诊断 AUC 为 0.918。Feng 等^[7]基于 PSA、游离 PSA(fPSA)、PSA 密度、总胆固醇、低密度脂蛋白、直肠指检结果、超声结果

等 7 个指标建立预测前列腺癌的预测模型,其诊断 AUC 为 0.814。本研究采用认知融合靶向联合系统穿刺,较单一的系统穿刺检出率更高^[8-9]。

表 3 列线图模型及各临床指标对 PSA 波动患者前列腺穿刺阳性的预测效果

临床指标	灵敏度	特异度	约登指数	AUC	Z	P 值
年龄	0.831	0.431	0.262	0.681	-6.806	<0.001
前列腺体积	0.812	0.554	0.367	0.711	-7.954	<0.001
PSA 速度	0.657	0.723	0.380	0.732	-8.723	<0.001
PSA 倍增时间	0.690	0.783	0.473	0.789	-10.892	<0.001
PSA 波动率	0.770	0.655	0.425	0.745	-9.215	<0.001
列线图模型	0.803	0.801	0.604	0.859		

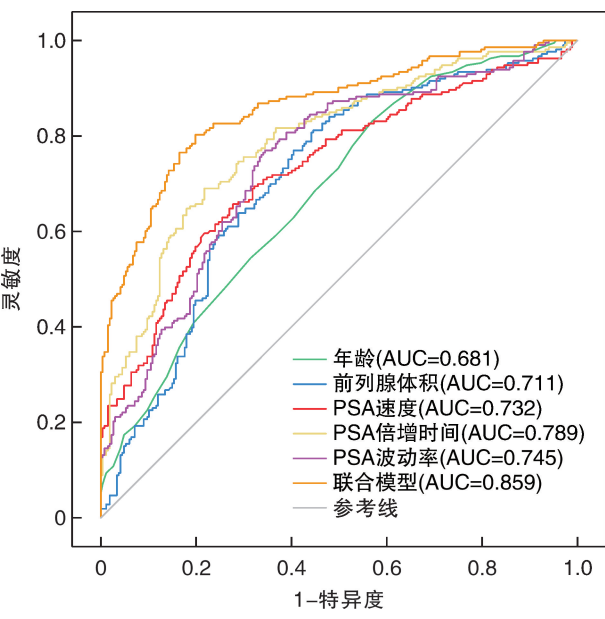


图 4 列线图模型及各临床指标预测 PSA 波动患者前列腺穿刺阳性的 ROC 曲线

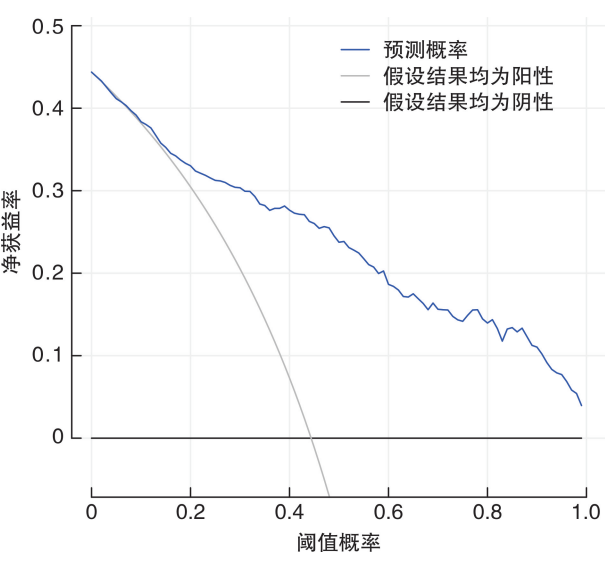


图 5 列线图模型的决策曲线

近年来,国内外已有多项针对 PSA 动力学的研究。Park 等^[10]的研究发现,PSA 波动且 PSA 速度 ≥ 1.0 ng/mL/年的患者患前列腺癌的风险是 PSA 持续升高或 PSA 速度 < 1.0 ng/mL/年患者的 3 倍。Celhay 等^[11]的报道,PSA 水平有波动的男性重复前列腺活检阳性的风险并不低于 PSA 水平稳定或稳定升高的男性。同时,PSA 倍增时间、PSA 波动率、PSA 速度等指标也相继被用于前列腺癌风险的预测。

本研究发现年龄、前列腺体积、PSA 速度、PSA 倍增时间和 PSA 波动率是前列腺癌风险的预测因子,由于 MRI 检查费用较高,获得患者多次 MRI 检查结果存在一定困难,故本研究并未将前列腺 PI-RADS 评分结果纳入其中。其中,前列腺穿刺结果为阳性发生率与年龄、PSA 速度呈正相关,与前列腺体积、PSA 倍增时间、PSA 波动率成反比。这些调查结果与以前的报道^[12-17]一致。先前有研究发现,PSA 速度在重新测试时对相关 PSA 变化具有预测意义^[18],且 PSA 速度是前列腺癌的独立预测因子,与前列腺癌风险成正比^[17]。此外,Ramírez 等^[14]在针对 PSA 倍增时间的研究中发现 PSA 倍增时间是前列腺癌的独立危险因素,且 PSA 倍增时间 > 5 年、 $2 \sim 5$ 年和 < 2 年可将患者分为低、中、高危组。Kim 等^[13]证明非癌症患者 PSA 波动率明显大于前列腺癌患者。Hamidi 等^[16]的研究证明低 PSA 波动率是 Gleason 评分升高的显著预测因素。年龄、PSA 速度和前列腺体积也被相关研究证明为前列腺癌的独立危险因素,既往研究中,年龄和 PSA 速度与前列腺穿刺阳性风险成正比,前列腺体积与前列腺穿刺阳性风险成反比^[12,15]。本研究所构建的模型纳入了 PSA 速度、患者年龄、PSA 倍增时间、PSA 波动率、前列腺体积,预测模型具有良好的性能和适用性,但也存在一定的局限性。首先,数据是从单个中心收集的,没有进行外部验证。第二,虽然与之前的研究相

比,我们的研究纳入了新的风险因子作为候选预测因子,但 PSA 速度及 PSA 倍增时间等 PSA 动力学指标的计算方式尚有争议^[19]。第三,PSA 倍增时间、PSA 波动率及 PSA 速度是通过多次 PSA 检测结果计算得到的,由于本研究是一项回顾性研究,PSA 检测间的时间间隔并不固定,这可能导致预测结果的偏差。第四,本研究的数据未用于验证已发表的模型以评估各模型的利弊。

综上所述,年龄、前列腺体积、PSA 速度、PSA 倍增时间以及 PSA 波动率均为前列腺穿刺活检阳性的独立危险因素,前列腺癌的易发性和风险程度或许会受到这些指标变化的影响。因此,在临床上需要针对高危人群进行筛查。通过建立基于这些危险因素的列线图模型,能够有效地评估和量化那些 ≥ 2 次 PSA 检测异常患者是否可能患有前列腺癌的风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] Tzeng M, Basourakos SP, Patel HD, et al. Pooled outcomes of performing freehand transperineal prostate biopsy with the PrecisionPoint Transperineal Access System[J]. BJUI Compass, 2022, 3(6): 434-442.
- [4] 冯天瑞, 严维刚. 经会阴前列腺穿刺活检研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(6): 485-491.
- [5] 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.
- [6] Jiang SQ, Huang ZC, Liu BQ, et al. MRI-based nomogram of prostate maximum sectional area and its zone area for prediction of prostate cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 708730.
- [7] Feng F, Zhong YX, Chen Y, et al. Establishment and validation of serum lipid-based nomogram for predicting the risk of prostate cancer[J]. BMC Urol, 2023, 23(1): 120.
- [8] 施云峰, 曹锴, 刘晓武, 等. 认知融合 MRI 和超声引导靶向穿刺在前列腺前部肿瘤诊断中的临床应用[J]. 临床泌尿外科杂志, 2023, 38(4): 251-254.
- [9] 付振宇, 孙利国, 张鸽, 等. MRI/TRUS 认知融合联合 12 针系统经会阴前列腺穿刺活检的临床研究[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(5): 421-425.
- [10] Park YH, Lee JK, Jung JW, et al. Prostate cancer detection rate in patients with fluctuating prostate-specific antigen levels on the repeat prostate biopsy[J]. Prostate Int, 2014, 2(1): 26-30.
- [11] Celhay O, de la Taille A, Salomon L, et al. Fluctuating prostate-specific antigen levels in patients with initial negative biopsy: should we be reassured? [J]. BJU Int, 2007, 99(5): 1028-1030.
- [12] Cormio L, Cindolo L, Troiano F, et al. Development and internal validation of novel nomograms based on benign prostatic obstruction-related parameters to predict the risk of prostate cancer at first prostate biopsy[J]. Front Oncol, 2018, 8: 438.
- [13] Kim JS, Ryu JG, Kim JW, et al. Prostate-Specific Antigen fluctuation: what does it mean in diagnosis of prostate cancer? [J]. Int Braz J Urol, 2015, 41(2): 258-264.
- [14] Ramírez ML, Nelson EC, Devere White RW, et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time[J]. Eur Urol, 2008, 54(2): 291-300.
- [15] Lee SM, Liyanage SH, Wulaningsih W, et al. Toward an MRI-based nomogram for the prediction of transperineal prostate biopsy outcome: a physician and patient decision tool[J]. Urol Oncol, 2017, 35(11): 664.e11-664. e18.
- [16] Hamidi N, Atmaca AF, Canda AE, et al. Does extent of prostate-specific antigen fluctuation can predict Gleason score upgrading in low-risk prostate cancer patients? [J]. Turk J Urol, 2019, 45(Suppl. 1): S42-S48.
- [17] Flores-Fraile MC, Padilla-Fernández BY, Valverde-Martínez S, et al. The association between prostate-specific antigen velocity (PSAV), value and acceleration, and of the free PSA/total PSA index or ratio, with prostate conditions[J]. J Clin Med, 2020, 9(11): 3400.
- [18] Kobayashi M, Kijima T, Yashi M, et al. Prostate-specific antigen kinetics contributes to decision making for biopsy referral: the predictive implication for PSA retest in patients with elevated PSA levels[J]. Prostate Int, 2023, 11(1): 27-33.
- [19] Gallagher KM, Christopher E, Cameron AJ, et al. Four-year outcomes from a multiparametric magnetic resonance imaging (MRI)-based active surveillance programme: PSA dynamics and serial MRI scans allow omission of protocol biopsies[J]. BJU Int, 2019, 123(3): 429-438.

(收稿日期: 2023-07-29)