

· 临床研究 ·

建立矫正体系提高前列腺癌患者手术前后 Gleason 评分符合率

汪 骏¹, 糜远源¹, 吴 升¹, 华立新², 祝黎洁¹

(1. 江南大学附属医院泌尿外科, 江苏无锡 214041; 2. 南京医科大学第一附属医院泌尿外科, 江苏南京 210029)

Developing a correction system to evaluate the accuracy of Gleason score in prostate cancer among Chinese population

WANG Jun¹, MI Yuan-yuan¹, WU Sheng¹, HUA Li-xin², ZHU Li-jie¹

(1. Department of Urology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214041; 2. Department of Urology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT: Objective To develop a new correction system to improve the concordance rate of Gleason scores between biopsy and final pathology. Methods A total of 592 consecutive patients who underwent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy and radical prostatectomy were involved. The patients were divided into the concordant group and non-concordant group. Based on the related parameters and statistical analysis, a preoperative correction system of Gleason score was developed. The overall concordance rate and diagnosis efficiency were compared before and after the correction system was used. Results

The correction system significantly improved the concordance rate (60.3% vs. 50.2%, $P=0.002$). Compared with the conventional system, the new system showed significantly higher prostate-specific antigen (0.533), core volume rate (0.517), and area under the receiver-operating curve (0.641), and thus higher diagnostic efficiency. After the correction system was applied, the concordance rate for patients whose Gleason score was 7 was significantly increased, and the concordance rate was statistically different from that for patients whose Gleason score was 6 ($P<0.001$). Conclusion We developed a correction system to improve the concordance rate of Gleason score for biopsy and pathology, which is useful for clinicians with regard to treatment plans.

KEY WORDS: score concordance rate; correction system; Gleason score; prostate cancer; prostate biopsy

摘要:目的 建立提高前列腺癌患者穿刺 Gleason 评分与术后 Gleason 评分符合率的矫正体系。方法 系统性回顾 2014 年 9 月至 2018 年 9 月在南京医科大学第一附属医院及江南大学附属医院行经直肠超声引导下前列腺活检、诊断为前列腺癌并行前列腺癌根治术的患者,分为符合组和不符合组,联合相关参数及统计学方法,建立穿刺 Gleason 评分矫正体系。比较两组应用矫正体系前后总体符合率、诊断效率及不同 Gleason 评分间的变化情况。结果 Gleason 评分矫正体系显著提高了穿刺 Gleason 评分与术后 Gleason 评分的符合率(60.3% vs. 50.2%, $P=0.002$),相比于传统的临床指标如前列腺特异性抗原(0.533)、针数体积比(0.517),评估模型的受试者工作曲线下面积明显升高(0.641),诊断效率更高。矫正体系应用前后 Gleason 评分 7 分患者符合率有显著提高,且与 6 分患者符合率变化间差异有统计学意义($P<0.001$)。结论 本研究建立了针对提高前列腺癌患者手术前后 Gleason 评分符合率的矫正体系,对于临床医师采取精准治疗有着重要的参考价值。

关键词:评分符合率;矫正体系;Gleason 评分;前列腺癌;前列腺穿刺

中图分类号:R737.25

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2020.01.005

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是老年男性常见的恶性肿瘤,随着前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)筛查的普及,PCa 发病率逐年上升,目前已经成为发病率最高的泌尿系恶性肿

瘤^[1]。其确诊主要依靠系统性穿刺活检,且穿刺 Gleason 评分对 PCa 局部治疗和评估远处转移风险都起到了关键作用^[2-4]。然而,越来越多的研究显示,穿刺 Gleason 评分与根治术后 Gleason 评分两者之间存在差异,这可能与抽样误差、病理医师的经验水平以及组内组间变异等相关^[5-8]。为了克服单一指标的缺陷,众多联合多参数的数学模型被建立来预测术后 Gleason 评分,已初步展现了优势^[9-10]。然而,以往模型均致力于建立预测术后 Gleason 评分升高,而忽视了对总体符合率的评估。基于此,本研究旨在建立适

收稿日期:2019-04-18

修回日期:2019-08-10

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(No. 81802576);无锡市卫计委精准专项(No. J201802);无锡市卫计委青年课题项目(No. Q201811)

通信作者:祝黎洁. 研究方向:泌尿系疾病的诊断与精准治疗.

E-mail: drzhu001@163.com

作者简介:汪骏,住院医师,硕士. 研究方向:泌尿系肿瘤的临床诊疗及基础研究. E-mail: 15195963909@163.com

用于 PCa 患者以提高患者手术前后 Gleason 评分符合率的矫正体系,为临床医师诊断、制定治疗决策以及评估患者预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本回顾性研究纳入 2014 年 9 月至 2018 年 9 月在南京医科大学第一附属医院及江南大学附属医院泌尿外科行前列腺穿刺活检确诊为 PCa、并行 PCa 根治术的患者临床资料共 592 例,年龄 37~83 岁。收集患者 PSA、前列腺体积、穿刺针数、Gleason 评分等。根据患者手术前后 Gleason 评分是否相同,将患者归为两组,符合组 297 例,不符合组 295 例。

1.2 穿刺 Gleason 评分矫正体系的建立及应用

1.2.1 可信度评估模型的建立 应用多因素 Logistic 回归分析反向消除法将收集到的患者相关临床参数进行单因素及多因素分析同时筛选潜在的预测指标以建立模型,其中针数体积比(core volume rate, CVR)、阳性针数比(positive core rate, PCR)、前列腺体积(prostate volume, PV)3 项指标存在显著性差异,根据统计结果建立穿刺 Gleason 评分可信度评估公式。根据模型得出穿刺 Gleason 评分可信度评估值(CPOGS)。

$$CPOGS = \frac{e^{-2.477+1.74 \times PCP+0.011 \times PV+3.33 \times CVR}}{1+e^{-2.477+1.74 \times PCR+0.011 \times PV+3.33 \times CVR}}$$

1.2.2 术后 Gleason 评分线性回归方程的建立 应用新建立的可信度评估模型,我们对低可信度组的 PCa 患者行进一步评估,其中 bGS、穿刺阳性针数(positive core, PC)存在显著意义,建立预测低可信度组术后 Gleason 评分线性回归方程(PrGS²)。

$$PrGS^2 = 3.481 + 0.625 \times bGS - 0.171 \times PC$$

1.2.3 矫正体系的应用 两者相互联合即得到穿刺 Gleason 评分矫正体系。运用新建立的矫正体系,对两组患者和不同 Gleason 评分组患者间符合情况分别进行矫正。

1.3 随访系统的建立 鉴于上述矫正体系的创建,我们制定了关于 PCa 患者预测术后 Gleason 评分以提高手术前后 Gleason 评分符合率的随访系统。患者通过第一阶段穿刺 Gleason 评分可信度评估模型进行评估,评估值 CPOGS > 0.388 的患者定义为高可信度组, CPOGS ≤ 0.388 的患者定义为低可信度组;将高可信度组穿刺 Gleason 评分可作为 PrGS¹,而低可信度组术后 Gleason 评分需通过线性回归方程得到,记为 PrGS²。

1.4 统计学分析 所有实验数据均使用 SPSS 20.0

统计软件分析。连续变量使用 *t* 检验,分类变量使用 χ^2 检验。使用 Logistic 回归分析反向消除法进行多因素分析并筛选潜在的预测指标以建立模型。使用受试者工作曲线评估并比较穿刺 Gleason 评分可信度评估模型及 PSA、CVR 的预测效率。所有统计检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本信息 根据入选标准和排除标准,最终有 592 例患者入选,其中符合组总体符合率为 50.2%,不符合组为 49.8%。符合组患者的平均年龄为(68.8±5.9)岁,不符合组患者平均年龄为(68.8±6.2)岁,总体中位年龄为 68.7 岁。

2.2 临床病理学指标 本研究共采用实验室及相关检查指标共 8 项,依次为总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, tPSA)、前列腺特异抗原密度(Prostate specific antigen density, PSAD)、PV、直肠指检结果(digital rectal examination, DRE)、穿刺针数、PC、PCR、CVR。在 PV、PSAD、PC、PCR、CVR 方面,两组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但是两组的年龄分布、PSA 值、穿刺针数及 DRE 结果方面差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 穿刺与术后 Gleason 评分符合与不符合组 PCa 患者临床病理资料对比 ($\bar{x} \pm s$)

参数	符合组	不符合组	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
病例数[例(%)]	297(50.2)	295(49.8)		
平均年龄(岁)	68.8±5.9	68.6±6.2	1.412	0.594
PSAD(%)	0.5±0.5	0.4±0.4	-0.256	0.024
穿刺针数(针)	11.9±2.1	11.9±2.1	-2.164	0.886
阳性针数(针)	6.1±3.2	4.7±3.5	-3.336	0.000
PV(mL)	58.9±33.8	52.7±30.1	-0.591	0.007
PCR	0.5±0.3	0.4±0.3	-2.690	0.000
CVR(针/mL)	0.3±0.2	0.3±0.1	-1.737	0.018
DRE			0.810	0.368
正常[例(%)]	162(51.9)	150(48.1)		
异常[例(%)]	135(48.2)	145(51.8)		

PSAD:前列腺特异抗原密度;PV:前列腺体积;PCR:阳性针数比;CVR:针数体积比;DRE:直肠指检结果。

2.3 矫正体系的建立及应用

2.3.1 矫正前后两组患者总体符合率评估 患者应用新建立的矫正体系进行矫正,可以发现符合组手术前后 Gleason 评分总体符合率较未矫正之前显著提高(60.3% vs. 50.2%, $P = 0.002$);不符合组矫正前后 Gleason 评分有所下降(49.8% vs. 39.7%)。

2.3.2 不同 Gleason 评分患者总体符合率评估 依

据穿刺 Gleason 评分分值的差异,可将这部分患者分为 3 组(6、7、 ≥ 8 分)。对于不同 Gleason 评分组别的患者,应用新的矫正体系后,相应的符合率也有所变化。即不同的 Gleason 评分符合率之间是有差异性的,其中 7 分为分界线,经过我们矫正体系矫正过后,符合率明显上升(52.5% vs. 68.6%),而 6 分患者符合率有所下降(29.6% vs. 15.1%),且两组之间差异有统计学意义($P < 0.001$)。说明我们的矫正体系主要对 6、7 分患者有较高的价值。而对于高级别组(Gleason 评分 ≥ 8)的符合率并没有显著影响(17.9% vs. 16.3%)。见表 2。

表 2 矫正体系应用前后不同穿刺 Gleason 评分符合率比较 [例(%)]

组别	应用前	应用后	P 值
6 分	88(29.6)	54(15.1)	0.000
7 分	156(52.5)	245(68.6)	0.093
≥ 8 分	53(17.9)	58(16.3)	0.052

2.4 诊断效率评价 运用受试者工作曲线评价新的评估模型诊断效率,新评估模型的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.641,通过 Z 检验比较新评估模型与 PSA 及 CVR 曲线下面积,新可信度评估模型 AUC 显著高于传统指标:PSA (0.533)、CVR (0.517)(图 1)。

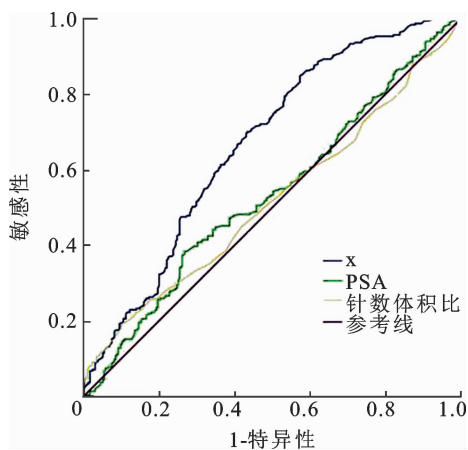


图 1 新建评估模型、PSA、CVR 的受试者工作曲线图

3 讨论

在发达国家,PCa 是男性发病率最高、死亡率第 2 的实体肿瘤。在美国,约 1/6 的男性被诊断为 PCa,约有 3% 的概率死于 PCa^[11]。PCa 的预后与 PCa 的准确定位、定性和分期密切相关。

前列腺穿刺 Gleason 评分是重要的评估参数,术后 Gleason 评分与患者的预后密切相关。然而,越来越多的研究结果显示,穿刺 Gleason 评分与术后 Gleason 评分两者存在差异,符合率仅 28% ~

58%^[12-13]。其中,术后 Gleason 评分较穿刺 Gleason 评分升高的患者约占 27% ~ 60%^[13]。一项包含 2 982 例患者的回顾性研究显示,研究者运用患者的临床分期、血清 PSA 以及穿刺 Gleason 评分建立了预测术后 Gleason 评分升高的数学模型。且应用该模型,预测术后 Gleason 评分升高的准确率达 80.4%,对临床医师制定诊断和治疗决策起到一定的指导作用^[14]。

Logistic 回归模型广泛运用于医学领域,其中最著名的以美国前列腺预防试验和欧洲 PCa 筛查随机研究,都不同程度地提升了 PCa 检出的准确率^[15]。

本研究通过联合 PCa 患者的一些独立危险因素成功建立了适合中国人的提高穿刺 Gleason 评分与术后 Gleason 评分符合率的矫正体系。应用矫正体系进行矫正后,PCa 患者的总体符合率显著升高(50.2% vs. 60.3%, $P = 0.002$)。且新建的矫正体系远高于以往研究的总体符合率均值,弥补了以往众多预测模型的不足。该矫正体系由穿刺 Gleason 评分可信度评估模型和线性回归方程两部分组成,提高了预测的准确性及内部验证效价。

相比于单独使用 PSA,我们第一阶段新建的可信度评估模型将 AUC 从 0.533 提升到 0.641,这意味着联合指标较单一临床指标的预测精度有所提升,同时也比其他常用的单一临床参数如 PSAD、CVR 预测效率更高。根据 CPOGS 值,我们将 CPOGS > 0.388 的患者定义为高可信度组;而其余的 PCa 患者被纳入低可信度组。联合两阶段,即得到我们新建的矫正体系。同时,我们依据新的矫正体系建立了针对中国人群 PCa 患者的随访系统,将高可信度组穿刺 Gleason 评分可作为预测后 Gleason 评分(PrGS¹),而低可信度组术后 Gleason 评分需通过线性回归方程得到,记为预测后 Gleason 评分(PrGS²)。

以往的研究中 KIM 等^[16]表明前列腺体积可作为预测和影响穿刺 Gleason 评分的一个重要因素。且最近的几项研究表明,小的前列腺体积是术后病理升级的一项重要危险因素^[17-19]。鉴于前列腺体积带来的差异性,有的研究学者试图通过增加穿刺针数来降低术后 Gleason 评分升高的发生^[20-21]。与以往研究一致的是,本研究新建的矫正体系纳入了新的变量,即 CVR(穿刺针数/体积)。CVR 作为所有临床变量中一个重要的可控变量,克服了针数或体积单一变量的不足,体现了其特有的优势,提示可以通过前列腺体积适当地增加穿刺针数。

KING 等^[22]定义有意义的术后 Gleason 评分升

级为穿刺 Gleason 评分从 ≤ 6 升级到 ≥ 7 ,或者是从 7 分升级到 ≥ 8 分。本研究中,我们发现 Gleason 评分 7 分组的总体符合率通过应用矫正体系后有显著上升,从 52.5%升高到 68.6%。低级别(Gleason 评分=6)组患者的总体符合率有所下降(29.6% vs. 15.1%)。并且这两组之间有显著的统计学差异($P < 0.001$)。与 WANG 等^[10]的研究显示术后 Gleason 评分升级主要为中低危患者结论一致。说明我们新建立的矫正体系对于穿刺 Gleason 评分 6 分和 7 分患者较为适用,即临床有意义的 Gleason 评分在提高。

本研究尚存在一些不足之处。因纳入样本量有限可能是导致中国 PCa 人群术前与术后 Gleason 符合率较低的原因之一,需要多中心及扩大样本量以求进一步的研究。由于目前我国医疗水平有限、医疗资源短缺,一些新型的指标,如前列腺特异性抗原同源异构体 2 (prostate-specific antigen isoform 2, p2PSA)和尿液前列腺癌抗原 3(prostate cancer antigen 3, PCA3)^[23]尚未被广泛应用,因而纳入矫正体系中,这表明了我们的矫正体系还有很大的改进空间。

参考文献:

- [1] PANG C, GUAN Y, LI H, et al. Urologic cancer in China[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(6): 497-501.
- [2] GLEASON DF, MELLINGER GT. VA Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging[J]. J Urol, 1974, 111(1): 58-64.
- [3] LEAPMAN MS, COWAN JE, SIMKO J, et al. Application of a prognostic gleason grade grouping system to assess distant prostate cancer outcomes[J]. Eur Urol, 2017, 71(5): 750-759.
- [4] ATHANAZIO D, GOTTO G, SHEA-BUDGELL M, et al. Global Gleason grade groups in prostate cancer: concordance of biopsy and radical prostatectomy grades and predictors of upgrade and downgrade[J]. Histopathology, 2017, 70(5): 1098-1106.
- [5] 孙娟娟, 王朝夫, 张慧芝, 等. 前列腺癌穿刺标本与对应根治标本 Gleason 评分符合率的研究[J]. 中国癌症杂志, 2012, 12(1): 929-933.
- [6] EROGLU M, DOLUOGLU OG, SA RICHI H, et al. Does the time from biopsy to radical prostatectomy affect Gleason Score upgrading in patients with clinical T1c prostate cancer? [J]. Korean J Urol, 2014, 55(6): 395-399.
- [7] SARICI H, TELLİ O, YIGİTBASI O, et al. Predictors of Gleason score upgrading in patients with prostate biopsy Gleason score ≤ 6 [J]. Can Urol Assoc J, 2014, 8(5-6): E342-E346.
- [8] HE B, CHEN R, GAO X, et al. Nomograms for predicting Gleason Upgrading in a contemporary Chinese cohort receiving radical prostatectomy after extended prostate biopsy: development and internal validation[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 17275-17285.
- [9] CHUN FK, STEUBER T, ERBERSDOBLER A, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology[J]. Eur Urol, 2006, 49(5): 820-826.
- [10] WANG JY, ZHU Y, WANG CF, et al. A nomogram to predict Gleason sum upgrading of clinically diagnosed localized prostate cancer among Chinese patients[J]. Chin J Cancer, 2014, 33(5): 241-248.
- [11] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(2): 11-30.
- [12] 李连红, 李冬阳, 宋武, 等. tPSA/tPSA 预测前列腺癌术后 Gleason 评分升高的临床价值[J]. 现代泌尿外科杂志, 2016, 21(8): 580-584.
- [13] 陈超, 谢立平, 郑祥毅, 等. 前列腺特异性抗原密度预测首次前列腺活检标本 Gleason 评分升高的价值[J]. 中华泌尿外科杂志, 2013, 34(10): 755-759.
- [14] IMAMOTO T, UTSUMI T, TAKANO M, et al. Development and external validation of a nomogram predicting the probability of significant Gleason sum upgrading among Japanese patients with localized prostate cancer[J]. Prostate Cancer, 2011, 2011: 754382.
- [15] CAVADAS V, OSORIO L, SABELL F, et al. Prostate cancer prevention trial and European randomized study of screening for prostate cancer risk calculators: a performance comparison in a contemporary screened cohort[J]. Eur Urol, 2010, 58(4): 551-558.
- [16] KIM KH, LIM SK, SHIN TY, et al. Upgrading of Gleason score and prostate volume: a clinicopathological analysis[J]. BJU Int, 2013, 111(8): 1310-1316.
- [17] TRUONG M, SLEZAK JA, LIN CP, et al. Development and multi-institutional validation of an upgrading risk tool for Gleason 6 prostate cancer[J]. Cancer, 2013, 119(22): 3992-4002.
- [18] DAVIES JD, AGHAZADEH MA, PHILLIPS S, et al. Prostate size as a predictor of Gleason score upgrading in patients with low risk prostate cancer[J]. J Urol, 2011, 186(6): 2221-2227.
- [19] CHUNG MS, LEE SH, LEE DH, et al. Is small prostate volume a predictor of Gleason score upgrading after radical prostatectomy? [J]. Yonsei Med J, 2013, 54(4): 902-906.
- [20] VAN PRAET C, LIBBRECHT L, D'HONDT F, et al. Agreement of Gleason score on prostate biopsy and radical prostatectomy specimen: is there improvement with increased number of biopsy cylinders and the 2005 revised Gleason scoring? [J]. Clin Genitourin Cancer, 2014, 12(3): 160-166.
- [21] YANG CW, LIN TP, HUANG YH, et al. Does extended prostate needle biopsy improve the concordance of Gleason scores between biopsy and prostatectomy in the Taiwanese population? [J]. J Chin Med Assoc, 2012, 75(3): 97-101.
- [22] KING CR, MCNEAL JE, GILL H, et al. Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(2): 386-391.
- [23] RUFFION A, DEVONEC M, CHAMPETIER D, et al. PCA3 and PCA3-based nomograms improve diagnostic accuracy in patients undergoing first prostate biopsy[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(9): 17767-17780.

(编辑 郭楚君)