

## 论著·临床研究

前列腺特异性抗原灰区患者中前列腺穿刺活检术  
诊断前列腺癌的预测模型构建\*

黑炜翔,刘裔道,杨晓荣,梁元,李吉,陈仲斌,潘隽,杨永刚,濮思远,姜加富,杨枝云  
(昆明医科大学附属德宏医院泌尿外科,云南芒市 678400)

**[摘要]** **目的** 建立前列腺特异性抗原(PSA)灰区患者中经直肠超声引导前列腺穿刺活检术诊断前列腺癌(PCa)的预测模型,并初步评估预测模型的临床应用效果。**方法** 回顾性收集 2017 年 2 月至 2022 年 9 月该院收治的 106 例 PSA 灰区且行前列腺穿刺活检术患者的临床资料,以 2017 年 2 月至 2020 年 6 月收治的 49 例患者作为建模集,以 2020 年 7 月至 2022 年 9 月收治的 57 例患者作为验证集,并根据不同前列腺穿刺活检结果将建模集和验证集患者各分为良性前列腺增生(BPH)组(分别为 40、47 例)和 PCa 组(分别为 9、10 例),比较各组患者年龄、体重指数(BMI)、下尿路症状(LUTS)、直肠指检结节、PSA、游离 PSA(fPSA)、fPSA/总 PSA(fPSA/tPSA)、前列腺体积、PSA 密度(PSAD)、第 2 版前列腺影像报告与数据系统(PI-RADS v2)评分等临床资料。采用 Lasso 回归进行数据选择,二元多因素 logistic 回归模型分析建立预测模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价预测效能。**结果** 预测因子包括年龄、BMI、PSAD、PI-RADS v2 评分、LUTS 和 fPSA/tPSA,预测模型为  $\text{logit}(P)=0.0004 \times \text{年龄}+0.0555 \times \text{BMI}+21.6667 \times \text{PSAD}+1.6128 \times \text{PI-RADS v2 评分}-0.4400 \times \text{LUTS}-1.6091 \times \text{fPSA/tPSA}$ ,ROC 曲线评价预测模型在最佳截断值下显示出较好的预测效能,曲线下面积在建模集、验证集中分别可达 0.9851、0.9917。**结论** 该研究为 PSA 灰区患者提供了一个良好的 PCa 预测模型,有助于术前进一步补充前列腺穿刺活检的适应证,有利于提高 PSA 灰区 PCa 检出率,减少不必要的前列腺穿刺活检。

**[关键词]** 前列腺肿瘤; 诊断; 预测; 前列腺特异性抗原灰区; 前列腺穿刺活检

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.08.009

中图法分类号:R737.25

文章编号:1009-5519(2023)08-1309-05

文献标识码:A

Establishment of predictive model for prostate cancer diagnosis by prostate biopsy in  
patients with prostate specific antigen gray area\*

HEI Weixiang, LIU Yidao, YANG Xiaorong, LIANG Yuan, LI Ji, CHEN Zhongbin,  
PAN Jun, YANG Yonggang, PU Siyuan, JIANG Jiafu, YANG Zhiyun

(Department of Urology Surgery, Dehong Hospital Affiliated to Kunming Medical  
University, Mangshi, Yunnan 678400, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish a predictive model for the diagnosis of prostate cancer(PCa) by transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with prostate specific antigen(PSA) gray area, and to preliminarily evaluate the clinical application effect of the predictive model. **Methods** The clinical data of 106 patients with PSA gray area who underwent prostate biopsy in this hospital from February 2017 to September 2022 were retrospectively collected. A total of 49 patients treated from February 2017 to June 2020 were used as the modeling set, and 57 patients treated from July 2020 to September 2022 were used as the verification set. According to different prostate biopsy results, the patients in the modeling set and the verification set were divided into the benign prostatic hyperplasia(BPH) group(40 cases, 47 cases respectively) and the PCa group(9 cases, 10 cases respectively). The age, body mass index(BMI), lower urinary tract symptoms(LUTS), digital rectal examination nodules, PSA, free PSA(fPSA), fPSA/total PSA(fPSA/tPSA), prostate volume, PSA density(PSAD), prostate imaging reporting and data system version 2(PI-RADS v2) score and other clinical data were compared. The Lasso regression was used for data selection, the binary multifactor logistic regres-

\* 基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目(2022J0278)。

作者简介:黑炜翔(1993-),硕士研究生,主治医师,主要从事前列腺癌研究工作。

sion analysis was used to establish the prediction model, and receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the prediction efficiency. **Results** The predictive factors included age, BMI, PSAD, PI-RADS v2 score, LUTS and fPSA/tPSA, and the predictive model was  $\text{logit}(P) = 0.0004 \times \text{age} + 0.0555 \times \text{BMI} + 21.6667 \times \text{PSAD} + 1.6128 \times \text{PI-RADS v2 score} - 0.4400 \times \text{LUTS} - 1.6091 \times \text{fPSA/tPSA}$ , and the ROC curve showed a good prediction efficiency under the optimal cut-off value of the predictive model, and the area under the curve in the modeling set and verification set reached 0.9851 and 0.9917. **Conclusion** This study provides a good predictive model for PCa in patients with PSA gray area, which is helpful to further supplement the indications of prostate biopsy, improve the detection rate of PCa in PSA gray area, and reduce unnecessary prostate biopsy.

**[Key words]** Prostate cancer; Diagnosis; Predict; Prostate specific antigen gray area; Prostate biopsy

前列腺癌(PCa)是世界上第二大常见癌症,在男性肿瘤患者中的死亡率居第5位<sup>[1]</sup>,在我国,PCa发病率逐年上升,早期诊断对PCa患者的治疗和预后具有重要意义<sup>[2]</sup>。前列腺特异性抗原(PSA)作为PCa筛查的重要生物学指标,在提高PCa检出率的同时也降低了诊断的特异度,尤其是在PSA检测值位于灰区即PSA介于4~10 ng/mL时,前列腺穿刺活检阳性率仅为25.1%<sup>[3]</sup>。为提高PCa检出率,加入了游离PSA(fPSA)、fPSA/总PSA(fPSA/tPSA)、PSA密度(PSAD)等相关的PSA衍生物检测;同时,也通过经直肠超声、多参数核磁共振成像(mp-MRI)等影像学检查手段的应用,使前列腺穿刺活检阳性率得以提高。但单一指标诊断效能有限,此外,目前较少见此类诊断模型,本研究通过纳入年龄、体重指数(BMI)、PSAD、第2版前列腺影像报告与数据系统(PI-RADS v2)评分、尿路刺激症状的下尿路症状(LUTS)、fPSA/tPSA等临床指标建立了PSA灰区预测模型,并对该模型的临床应用价值进行了探讨,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 病例选择** 收集2017年2月至2022年9月本院泌尿外科收治的106例行经直肠超声引导下前列腺穿刺活检患者的临床资料,以2017年2月至2020年6月收治的49例患者作为建模集,以2020年7月至2022年9月收治的57例患者作为验证集。并根据不同前列腺穿刺活检结果将建模集和验证集患者各分为良性前列腺增生(BPH)组(分别为40、47例)和PCa组(分别为9、10例)。

**1.1.2 纳入标准** (1)在直肠指检(DRE)前行PSA检测且tPSA在4~10 ng/mL;(2)在前列腺穿刺前行mp-MRI检查;(3)经前列腺穿刺活检病理学确诊为良性前列腺增生(BPH)或PCa。

**1.1.3 排除标准** (1)既往行前列腺穿刺活检;(2)

口服5- $\alpha$ 还原酶抑制剂、近期行膀胱镜检、留置尿管及患前列腺炎性疾病;(3)合并其他部位肿瘤;(4)临床资料缺失。

### 1.2 方法

**1.2.1 mp-MRI 检查方法及结果判读** 采用 Philips 1.5TX MR 扫描仪,16通道Torso腹部相控阵线圈,患者取仰卧位,扫描中心位于耻骨联合,膀胱适度充盈,平静呼吸状态进行扫描。根据扫描结果进行PI-RADS评分,标准参照PI-RADS v2<sup>[4]</sup>。

**1.2.2 tPSA、fPSA、fPSA/tPSA、前列腺体积(PV)、PSAD、BMI 检测及计算** 采集患者DRE前血清,即刻送本院检验科进行tPSA、fPSA检测,并计算fPSA/tPSA、PSAD(tPSA/PV)。PV=前列腺前后径(cm)×左右径(cm)×上下径(cm)×0.52,各条径线长度通过MRI测定。BMI=体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>。

**1.2.3 病理标本采集** 完善术前准备后根据指南对患者局部麻醉后行经直肠超声引导下前列腺穿刺活检术,所有穿刺活检均由同一名医师完成,采用系统性12针穿刺法进行前列腺穿刺<sup>[5]</sup>,对超声检查提示低回声结节或MRI异常信号区域增加穿刺针数1~2针,标本用福尔马林即刻固定后送病理学诊断,并参照国际泌尿外科病理学会诊断标准<sup>[6]</sup>。

**1.3 统计学处理** 应用SPSS22.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 $\chi^2$ 检验。使用Lasso回归筛选预测变量,采用二元logistic逐步回归变量进行多因素分析,根据多变量强制回归分析结果建立联合预测PCa的logistic回归模型。通过受试者工作特征(ROC)曲线评估诊断模型对PCa的诊断效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 建模集、验证集患者中PCa患者分别为9例(18.37%)、10例(17.54%)。建模集、验证集患者中诊断为PCa患者LUTS出现概率均更低,

PV 均更小,PSAD、PI-RADS v2 评分均更高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1、2。

表 1 建模集 2 组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

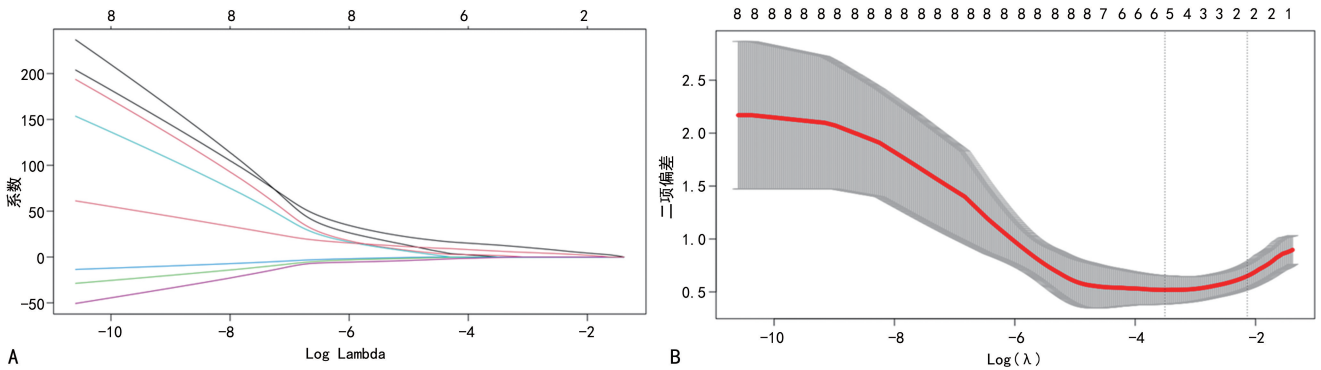
项目	BPH (n=40)	PCa (n=9)	t	P
年龄(岁)	71.98±8.23	71.33±8.26	1.287	0.422
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.57±3.33	22.90±3.41	-1.362	0.403
LUTS	0.83±0.38	0.78±0.42	1.792	0.386
DRE 结节	0.49±0.40	0.50±0.40	-1.126	0.411
PSA(ng/mL)	6.86±1.46	7.49±1.41	-3.854	0.136
fPSA(ng/mL)	1.01±0.37	1.09±0.56	-1.298	0.348
fPSA/tPSA	0.15±0.04	0.14±0.05	1.325	0.409
PV(cm <sup>3</sup> )	41.05±15.62	20.47±3.06	12.684	<0.001
PSAD[ng/(mL·cm <sup>3</sup> )]	0.18±0.06	0.37±0.07	-13.781	<0.001
PI-RADS v2 评分(分)	2.25±0.49	3.56±0.50	-8.943	<0.001

2.2 预测模型参数及曲线下面积(AUC) Lasso 回归筛选预测变量见图 1。有效的预测因子包括年龄、BMI、PSAD、PI-RADS v2 评分、LUTS 和 fPSA/tPSA。PSAD 预测能力最强 [优势比 (OR) =

13.057]。利用上述预测因子建立诊断模型见表 3。预测模型为  $\text{logit}(P) = 0.0004 \times \text{年龄} + 0.0555 \times \text{BMI} + 21.6667 \times \text{PSAD} + 1.6128 \times \text{PI-RADS v2 评分} - 0.4400 \times \text{LUTS} - 1.6091 \times \text{fPSA/tPSA}$ 。建模集和验证集 AUC 分别可达 0.9851、0.9917,特异度分别为 95.00%、97.87%,灵敏度分别为 88.89%、90.00%。

表 2 验证集 2 组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	BPH (n=47)	PCa (n=10)	t	P
年龄(岁)	68.53±7.25	73.80±4.77	-1.899	0.018
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.65±2.78	22.73±1.80	-1.542	0.126
LUTS	0.79±0.41	0.49±0.40	3.678	0.006
DRE 结节	0.60±0.49	0.70±0.46	-1.662	0.274
PSA(ng/mL)	6.59±1.70	6.46±1.81	1.129	0.416
fPSA(ng/mL)	1.06±0.56	0.91±0.46	1.235	0.224
fPSA/tPSA	0.16±0.06	0.14±0.03	1.725	0.149
PV(cm <sup>3</sup> )	36.87±10.55	22.52±11.34	8.679	<0.001
PSAD[ng/(mL·cm <sup>3</sup> )]	0.19±0.04	0.32±0.11	-9.627	<0.001
PI-RADS v2 评分(分)	2.28±0.49	3.20±0.60	-7.662	<0.001



注:A.系数分布图;B.回归分析交叉验证曲线。

图 1 Lasso 回归筛选预测变量过程

表 3 预测模型参数及 AUC

项目	截断值	95%可信区间	P	OR	95%可信区间	P
截距	11.7099	4.2457~19.1741	<0.001	—	—	—
BMI	0.0555	0.0043~0.1067	0.019	1.670	1.328~1.977	<0.001
LUTS	-0.4400	-0.6367~-0.2433	<0.001	0.440	0.274~0.695	<0.001
fPSA/tPSA	-1.6091	-2.8451~-0.3731	0.004	0.531	0.127~0.785	0.024
年龄	0.0004	0.0002~0.0006	<0.001	1.036	0.962~1.371	0.048
PSAD	21.6667	10.5472~32.4862	<0.001	13.057	7.684~37.866	<0.001
PI-RADS v2 评分	1.6128	1.1859~2.0397	<0.001	6.451	4.592~9.431	<0.001
建模集 AUC	0.9851	0.9703~0.9999	<0.001	—	—	—
验证集 AUC	0.9917	0.9835~0.9999	<0.001	—	—	—

注:—表示无此项。

### 3 讨 论

PCa 是男性泌尿系统最常见的恶性肿瘤,在我国,2020 年新发病例约 11.5 万,占男性恶性肿瘤的 4.7%;死亡病例约 5.1 万,占恶性肿瘤相关死亡的 2.8%,死亡率和发病率分别位居中国男性恶性肿瘤死亡和发病癌谱的第 7 位和第 6 位<sup>[7-8]</sup>,面对 PCa 日益增长的疾病负担,早期诊断意义凸显。PSA 筛查作为 PCa 早期检出的重要手段,极大地提高了肿瘤的早期检出率。然而,当 PSA 位于 4~10 ng/mL 的灰区时 PCa 检出率较低,故大部分患者接受了不必要的前列腺穿刺活检,在带来手术风险与并发症的同时也造成了医疗资源的浪费<sup>[9]</sup>。针对这一问题,本研究建立了一个预测模型,纳入的预测变量包括年龄、BMI、PSAD、PI-RADS v2 评分、LUTS 和 fPSA/tPSA,并对预测模型应用效果进行了评价,旨在提高 PSA 灰区 PCa 检出率和前列腺穿刺活检的准确度。

年龄作为 PCa 的独立危险因素之一,在本研究中也确定预测变量。相关统计数据显示,40 岁以上不同年龄段人群 PCa 发病率呈倍数增长,70 岁以上人群 PCa 发病率甚至高达 152.2/10 万<sup>[8]</sup>。在疾病发病风险方面,年龄与患病风险呈正相关,相对于全体人群发病平均水平,75 岁以上人群患病风险约为 16.77,而 50 岁以下人群患病风险均小于 1<sup>[10]</sup>。

肥胖也是 PCa 的预测因素之一。在对死亡患者的尸检中发现,30 岁以下男性尸检发现 PCa 的概率为 5%,而 79 岁以上男性这一概率上升至 59%,其间 PCa 发现率每 10 年增加 1.7 倍。相关研究也表明,BMI 每增长 5 kg/m<sup>2</sup>,PCa 总体患病风险增加 15%<sup>[11]</sup>。

PSAD、fPSA/tPSA 作为 PSA 的衍生物,在 PCa 中的诊断作用已被大量国内外研究证实,常在 PSA 位于灰区时用于补充前列腺穿刺活检的适应证。本研究结果显示,PSAD 和 fPSA/tPSA 也被作为预测因素之一纳入预测模型中。国内指南推荐,PSAD 正常值小于 0.15 ng/(mL·cm<sup>3</sup>),fPSA/tPSA 正常值大于 0.16。国内相关研究表明,fPSA/tPSA 对诊断灰区 PCa 的灵敏度、特异度分别为 82.3%、59.8%<sup>[12]</sup>。国外一项纳入 725 例 PSA 灰区患者的研究对 PSAD 的诊断效果进行评估后发现,当以 0.15 ng/(mL·cm<sup>3</sup>)作为截断值时,PSAD 与 PSA、fPSA/tPSA 比较,PSAD 可检出更多的 PCa 患者(AUC = 0.70)<sup>[13]</sup>。本研究中 PSAD 被确定为预测因子之一,且预测能力最强(OR = 13.057)。

LUTS 多见于 BPH 患者中,常被用于与 PCa 相鉴别。PCa 的发生风险常与国际前列腺症状评分表(IPSS)评分呈负相关。一项大样本研究发现,在接受前列腺穿刺患者中,低 IPSS 评分者 PCa 发生率高于

IPSS 评分者(分别为 21%、12%)<sup>[14]</sup>。LUTS 也作为预测因素之一加入本研究预测模型中,用以提高诊断 PCa 的准确度。

mp-MRI 作为指导前列腺穿刺活检的重要工具,在 PCa 的诊断、定位和分期等方面具有重要作用<sup>[15]</sup>。自 2014 年 PI-RADS v2 评分发布以来,大量国内外研究证明了其对 PCa 的诊断价值,尤其是在 PSA 灰区的 PCa 中发挥着重要作用。一项研究对 PI-RADS v2 评分预测前列腺穿刺的效果进行分析后发现,当患者 PSA 介于 4~10 ng/mL 时以 PI-RADS v2 评分大于或等于 4 分作为截断值,PI-RADS v2 评分诊断 PCa 的灵敏度、特异度分别为 60.00%、89.66%,对灰区 PCa 表现出较好的诊断效果<sup>[16]</sup>。因此,本研究将 PI-RADS v2 评分作为重要的预测因子加入预测模型中,且也表现出较强的预测能力(OR = 6.451)。

在本研究的模型建立阶段,根据建立的预测模型得出最佳截断值为 11.709 9,在此截断值下预测 PCa 的 AUC 达 0.985 1,灵敏度为 88.89%,特异度为 95.00%。在模型预测阶段纳入年龄、BMI、PSAD、PI-RADS v2 评分、LUTS 和 fPSA/tPSA 作为预测变量,PSAD 和 PI-RADS v2 评分在预测 PCa 方面具有较强的预测能力(OR = 13.057、6.451)。将预测结果大于 11.709 9 作为 PCa 的高风险因素,与前列腺穿刺结果比较,模型预测 PCa 的 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.991 7、90.00%、97.87%,模型预测效果优于单一指标。因此,对预测模型值大于 11.709 9 的前列腺疾病患者推荐进行前列腺穿刺活检,对部分初次穿刺阴性患者可进行重复穿刺甚至饱和穿刺;对预测值小于 11.709 9 的患者,认为患 PCa 的风险较低,能较为安全地避免穿刺活检,可针对年龄、BMI、PSAD、PI-RADS v2 评分、LUTS 和 fPSA/tPSA 这些预测变量进行密切观察随访。在本模型所纳入的预测变量中,以 PSAD 和 PI-RADS v2 评分的预测能力最佳,可将上述两类数据资料作为 PCa 的独立预测因子,用于作为前列腺穿刺活检适应证的补充。此外,本研究存在以下几个方面的局限性:(1)模型的建立和验证过程中纳入的病例数量较少,存在较大的选择偏倚,模型预测结果的准确性尚有待于更多样本的验证;(2)对入选患者未进行后续随访,对穿刺结果阴性的患者罹患 PCa 的风险可能被低估;(3)仅纳入了年龄、BMI、PSAD、PI-RADS v2 评分、LUTS 和 fPSA/tPSA 这些临床常用的数据资料,未纳入 PCa 抗原 3、TM-PRSS2、ERG 融合基因、前列腺健康指数等新的生物学标志物。

总之,基于多项预测因子所构成的预测模型可作为临床决策 PSA 灰区患者是否进行穿刺活检的重要

工具,并进行危险分层,可显著提高 PCa 的早期诊断效率,值得临床推广使用。

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [3] CHEN R, SJOBERG D D, HUANG Y, et al. Prostate specific antigen and prostate cancer in Chinese men undergoing initial prostate biopsies compared with western cohorts[J]. *J Urol*, 2017, 197(1): 90-96.
- [4] WAHAB S A, VERMA S. Review of prostate imaging reporting and data system version 2 [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(21): 2479-2494.
- [5] HUANG C, SONG G, WANG H, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging-based nomogram for predicting prostate cancer and clinically significant prostate cancer in men undergoing repeat prostate biopsy[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 6368309.
- [6] EPSTEIN J I, AMIN M B, REUTER V E, 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.
- [7] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.
- [8] CAI Z, LIU Q. Understanding the global cancer statistics 2018: Implications for cancer control [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(6): 1017-1020.
- [9] KILPELÄINEN T P, TAMMELA T L J, ROO BOL M, et al. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(18): 2698-2705.
- [10] LIU X, YU C, BI Y, et al. Trends and age-period-cohort effect on incidence and mortality of prostate cancer from 1990 to 2017 in China[J]. *Public Health*, 2019, 172: 70-80.
- [11] HU M B, LIU S H, JIANG H W, et al. Obesity affects the biopsy-mediated detection of prostate cancer, particularly high-grade prostate cancer: A dose-response meta-analysis of 29, 464 patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106677.
- [12] 王莉, 赵娅南, 李志燕. TPSA、FPSA、FPSA/TPSA 和 Ferr 检测对于前列腺癌的诊断价值 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(2): 160-162.
- [13] JUE J S, BARBOZA M P, PRAKASH N S, et al. Re-examining PSA density: Defining the optimal PSA range and patients for using PSA density to predict prostate cancer using extended template biopsy[J]. *Urology*, 2017, 105: 123-128.
- [14] FRÅNLUND M, CARLSSON S, STRANNE J, et al. The absence of voiding symptoms in men with a prostate-specific antigen (PSA) concentration of  $\geq 3.0$  ng/mL is an independent risk factor for prostate cancer: Results from the gothenburg randomized screening trial[J]. *BJU Int*, 2012, 110(5): 638-643.
- [15] MCCLURE T D, MARGOLIS D J, REITER R E, et al. Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy[J]. *Radiology*, 2012, 262(3): 874-883.
- [16] LIU C, LIU S L, WANG Z X, et al. Using the prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADS v2) to detect prostate cancer can prevent unnecessary biopsies and invasive treatment [J]. *Asian J Androl*, 2018, 20(5): 459-464.

(收稿日期: 2022-10-16 修回日期: 2023-01-28)