

· 论 著 ·

## 前列腺癌临床各因素与预后的关系分析\*

窦建国, 王德林<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

**摘要:**目的 探讨前列腺癌(PCa)患者年龄、前列腺特异性抗原密度(PSAD)、Gleason 评分、临床分期、骨转移等临床因素与其预后的关系。方法 回顾分析 2005 年 6 月至 2009 年 1 月病检确诊为前列腺癌,有完整前列腺特异性抗原(PSA)及发射单电子计算机断层扫描(ECT)、CT/MRI、X 线和 B 超检查资料,能够准确进行 TNM 分期及计算 PSAD 的 57 例患者。结果 年龄与临床分期(T)呈正相关( $r=0.287, P<0.01$ ),PSAD 与 T 呈正相关( $r=0.321, P<0.01$ ),并与 Gleason 评分也呈正相关( $r=0.327, P<0.01$ ),T 与 Gleason 评分呈正相关( $r=0.250, P<0.01$ )。而年龄与 Gleason 评分间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。死亡组与非死亡组比较,骨转移、T、PSAD 及 Gleason 评分差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Gleason 评分大于 7 分组与小于或等于 7 分组病死率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。PSAD $\leq 3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ 组与大于  $3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ 组累积生存率比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。随访 1、2、3、4 年患者的累积生存率分别为 86%、64%、54%、33%。中位生存时间为 43.36 个月。结论 骨转移、临床分期、PSAD 及 Gleason 评分与预后存在一定关联;骨转移、PSAD 及临床分期是预后的危险因素。以 PSAD $=3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ 为分界点, $>3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ 组累积生存率比小于或等于  $3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ 组明显降低( $P<0.05$ ),PSAD 对判断 PCa 患者预后可能具有一定作用。

关键词:前列腺肿瘤;肿瘤转移;前列腺特异抗原;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.03.002

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)03-0211-04

## Relationship analysis between clinical factor and prognosis of prostate cancer\*

Dou Jianguo, Wang Delin<sup>△</sup>

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract: Objective** To study the relationships between prognosis of patients with prostate cancer(PCa) and age, PSAD, Gleason score, clinical stage and bone metastasis. **Methods** Clinical data of fifty seven PCa patients was reviewed, who were diagnosed by pathological examination in our hospital between June, 2005 and Jan, 2009, and had complete informations of PSA, ECT, CT/MRI, X ray, B-Ultrasound of prostate, TNM stage and PSAD. **Results** Age was positively correlated with clinical stage(T) ( $r=0.287, P<0.01$ ), and PSAD was positively correlated with T ( $r=0.321, P<0.01$ ) and Gleason score ( $r=0.327, P<0.01$ ). T was positively correlated with Gleason score ( $r=0.250, P<0.01$ ). Age was not significantly correlated with Gleason score ( $P>0.05$ ). Between death group and non-death group, bone metastasis, clinical stage, PSAD and Gleason score were significantly different ( $P<0.05$ ). With Gleason score 7 as a cutoff point, there was a significantly different mortality between  $>7$  group and  $\leq 7$  group ( $P<0.05$ ). With PSAD level  $3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$  as a cutoff point, there was also a significant different mortality rates between PSAD  $\leq 3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$  group and  $>3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$  group ( $P<0.01$ ). 1, 2, 3, 4-year cumulative survival rates were 86%, 64%, 54%, 33% in PCa patients, respectively. The median survival time was 43.36 months. **Conclusion** Prognosis of PCa patients are certainly correlated with bone metastasis, clinical stage, PSAD, Gleason score; Bone metastases, PSAD and clinical stage are risk factors for prognosis of PCa patients. The cumulative survival rate of PSAD level  $>3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$  group is significantly lower than that of  $\leq 3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$  group ( $P<0.05$ ), thus PSAD may play a key role in determining the prognosis of PCa patients.

Key words: prostatic neoplasms; neoplasm metastasis; prostate-specific antigen; prognosis

前列腺癌(prostate cancer, PCa)发病率有明显地区差异和种族差异,高发于欧美地区<sup>[1]</sup>。近年来中国男性 PCa 发病率出现了显著增长,已位居中国男性泌尿生殖系统恶性肿瘤的第 3 位<sup>[2]</sup>。

PCa 在早期往往没有临床症状,国际上公认筛查 PCa 的方法是前列腺直肠指诊(DRE)联合血清前列腺特异性抗原(PSA)测定<sup>[3]</sup>。但 PSA 特异性并不高,很多学者正致力于发现新 PCa 标志物,或者应用 PSA 相关指标作为诊断 PCa、判断

患者预后的指标,其中包括前列腺特异性抗原密度(PSAD)。Gregorio 等<sup>[4]</sup>报道 PSAD 对诊断 PCa 的价值优于 PSA。以往的研究集中在 PSAD 对前列腺癌的诊断,很少研究 PSAD 对患者预后的预测作用及与临床分期、Gleason 评分的关系。

本文回顾分析 57 例 PCa 患者年龄、PSA、前列腺体积、发射单电子计算机断层扫描(ECT)、X 线、CT、MRI 等资料,以了解年龄、临床分期、骨转移、PSAD 及 Gleason 评分等指标与 PCa 患者预后的关系,旨在探讨 PSAD 预测 PCa 患者预后的

价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对 2005 年 6 月至 2009 年 1 月均由重庆医科大学附属第一医院泌尿外科病理检查证实的 111 例资料完整的 PCa 患者进行回顾分析。由重庆医科大学病理科复片进行 Gleason 评分。通过直肠指检(DRE)、CT、MRI、ECT 等对所有患者进行临床分期(T)及判断骨转移。计算所有患者 PSAD。对 69 例患者进行电话或信件随访,得到 57 例患者随访资料。57 例患者平均年龄 73.14 岁;平均随访 24 个月;骨转移 30 例;临床分期 T1 期 2 例,T2 期 27 例,T3 期 15 例,T4 期 13 例;Gleason 评分小于或等于 7 分 37 例,大于 7 分 20 例。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 PSA** 采用美国雅培公司 AxSYM 全自动免疫分析仪检测 PSA,正常参考值  $PSA \leq 5.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$ 。

**1.2.2 PSAD** 采用经腹 B 超对前列腺进行详细检查,并分别记录最大横径、前后径及纵径,同时明确前列腺内有无可疑病灶或结节,前列腺体积采用 Terris 的公式计算:体积  $[V (\text{cm}^3)] = \text{横径}(\text{cm}) \times \text{前后径}(\text{cm}) \times \text{纵径}(\text{cm}) \times 0.52$ 。PSAD = PSA/V。

**1.2.3 T 及 Gleason 评分** 采用美国癌症联合委员会 2002 年制订的前列腺癌 TNM 分期标准。由重庆医科大学病理科高级病理专家进行 Gleason 评分。

**1.2.4 全身骨扫描** 采用 Siemens 公司的 Diacam 和 Symbia T2 系统单光子发射计算机断层扫描仪,在注射药物亚甲基二磷酸盐( $^{99m}\text{Tc-MDP}$ )3~6 h 后,探测全身骨骼放射性分布情况,结果经过专职医师仔细阅读片核定。

**1.2.5 骨转移确认** ECT 见 2 个或 2 个以上部位散在的放射性异常浓聚或缺损灶,以及 X 线、CT/MRI 见骨质破坏灶或通过骨活检病理检查证实为前列腺癌骨转移。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,死亡组与非死亡组间均值差异比较采用 *t* 检验,非参数资料差异采用 Mann-Whitney *U* 检验。各因素间(等级资料)相关性采用 Spearman 相关检验。根据血清 PSAD 及 Gleason 评分不同将资料分层,采用四格表  $\chi^2$  检验。生存分析采用寿命表法。使用 Cox 回归模型分析各因素是否

为预后的危险因素。

## 2 结果

**2.1 各因素间相关性分析** 年龄与 T 呈正相关( $r=0.287, P<0.01$ ),PSAD 与 T 及 Gleason 评分正相关(分别为  $r=0.321, P<0.01; r=0.327, P<0.01$ )。T 与 Gleason 评分正相关( $r=0.250, P<0.01$ )。年龄与 Gleason 评分间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.2 死亡组与非死亡组间不同因素比较** 死亡组与非死亡组患者年龄比较无明显差异。而 PSAD、T、骨转移及 Gleason 评分比较差异有统计学意义,见表 2。

**2.3 Gleason 评分与预后关系** 按 Gleason 评分分为大于 7 分、 $\leq 7$  分两组,两组病死率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

**2.4 PSAD 与预后关系** 当以  $3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$  为分界点时,两组病死率比较差异有统计学意义,见表 4。以 PSAD  $2.8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$  将 57 例随访病例分组并使用寿命表法进行生存分析并画出生存曲线图,见图 1。

表 1 各因素间相关性分析

因素	年龄	PSAD	T	Gleason 评分
年龄				
<i>r</i>	1.000	0.037	0.287	-0.015
<i>P</i> (双侧)	—	0.700	0.002	0.878
PSAD				
<i>r</i>	0.037	1.000	0.321	0.327
<i>P</i> (双侧)	0.700	—	0.001	0.000
T				
<i>r</i>	0.287	0.321	1.000	0.250
<i>P</i> (双侧)	0.002	0.001	—	0.008
Gleason 评分				
<i>r</i>	-0.015	0.327	0.250	1.000
<i>P</i> (双侧)	0.878	0.000	0.008	—

—:表示未测。

表 2 死亡组与非死亡组不同因素比较

因素	死亡组( $n=23$ )	非死亡组( $n=34$ )	检验方式	<i>P</i>
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	72.26 $\pm$ 8.640	73.74 $\pm$ 7.997	<i>t</i>	0.518
骨转移	35.07	24.90	Mann-Whitney <i>U</i>	0.009
PSAD	12.675 2 $\pm$ 17.008 3	2.256 5 $\pm$ 3.823 4	<i>t</i>	0.001
T [ $\bar{x} \pm s$ ,ng/(mL·cm <sup>3</sup> )]	34.30	25.41	Mann-Whitney <i>U</i>	0.032
Gleason 评分	35.52	24.59	Mann-Whitney <i>U</i>	0.010

表 3 不同 Gleason 评分水平与预后关系( $n$ )

组别	死亡	非死亡	<i>P</i>
$\leq 7$ 分组	11	26	0.046
$> 7$ 分组	12	8	

**2.5 Cox 比例风险回归分析** 全部随访病例第 1、2、3、4 年累积生存率分别为 86%、64%、54%、33%。中位生存时间为 43.36 个月。将可能对前列腺癌预后产生影响的因素量化赋值(标准根据之前统计结果及参考文献),见表 5。先将各因素逐一代入 Cox 回归模型,得到回归系数及相对危险度,发现骨转移、PSAD、T 与前列腺癌作为预后的危险因素差异有统计学意义。

义( $P < 0.05$ ),其相对危险度分别为 4.051(95%CI:1.456~11.269)、3.545(95%CI:1.370~9.172)、2.014(95%CI:1.178~3.444),见表 6。接着将骨转移、PSAD、T 及 Gleason 评分代入 Cox 模型,发现骨转移、PSAD、T 是前列腺癌预后的危险因素( $P < 0.05$ ),其相对危险度分别为 3.696(95%CI:1.186~11.516)、3.979(95%CI:1.386~11.423)、1.963(95%CI:1.032~3.734),而 Gleason 评分作为预后的危险因素差异无统计学意义,见表 7。整体似然比  $\chi^2 = 17.558(P = 0.002)$ ,模型总体检验有统计学意义。

表 4 不同血清 PSAD 水平死亡情况比较(n)

PSAD[ng/(mL·cm <sup>3</sup> )]	死亡组	非死亡组	P
<2.4	7	21	0.031
≥2.4	16	13	
<2.8	8	24	0.014
≥2.8	15	10	

表 4(续) 不同血清 PSAD 水平死亡情况比较(n)

PSAD[ng/(mL·cm <sup>3</sup> )]	死亡组	非死亡组	P
<3	8	26	0.002
≥3	15	8	
<3.2	10	26	0.024
≥3.2	13	8	

表 5 SPSS 统计分析量化赋值表

变量	指标	数量化
X <sub>1</sub>	年龄	实际年龄
X <sub>2</sub>	骨转移	是:1,否:0
X <sub>3</sub>	PSAD	≤3 ng/(mL·cm <sup>3</sup> ):1,>3 ng/(mL·cm <sup>3</sup> ):2
X <sub>4</sub>	T	T1:1,T2:2,T3:3,T4:4
X <sub>5</sub>	Gleason 评分	≤7 分:1,>7 分:2

表 6 Cox 回归模型单因素分析

变量	因素	回归系数(β)	标准误(SE)	P	相对危险度 Exp(β)(95%CI)
X <sub>1</sub>	年龄	-0.004	0.028	0.890	0.996(0.943~1.053)
X <sub>2</sub>	骨转移	1.399	0.522	0.007	4.051(1.456~11.269)
X <sub>3</sub>	PSAD	1.266	0.485	0.009	3.545(1.370~9.172)
X <sub>4</sub>	T	0.700	0.274	0.011	2.014(1.178~3.444)
X <sub>5</sub>	Gleason 评分	0.275	0.443	0.535	1.316(0.553~3.135)

表 7 Cox 回归模型多因素分析

变量	因素	回归系数(β)	标准误(SE)	P	相对危险度 Exp(β)(95%CI)
X <sub>2</sub>	骨转移	1.307	0.580	0.024	3.696(1.186~11.516)
X <sub>3</sub>	PSAD	1.381	0.538	0.010	3.979(1.386~11.423)
X <sub>4</sub>	T	0.675	0.328	0.040	1.963(1.032~3.734)
X <sub>5</sub>	Gleason 评分	-0.752	0.585	0.198	0.471(0.150~1.483)

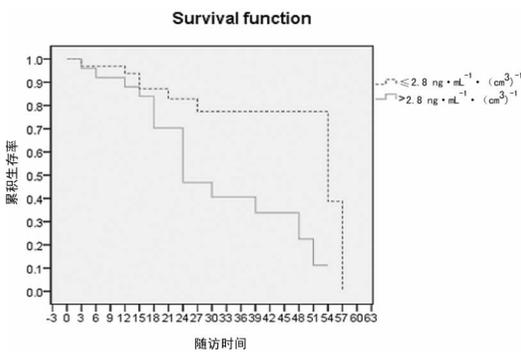


图 1 以 2.8 ng·mL<sup>-1</sup>·(cm<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> 分组时两组累积生存率比较(P=0.054)

3 讨论

PSA 由前列腺上皮细胞分泌,前列腺增生时,前列腺体积增加也会导致血清 PSA 升高,但正常前列腺组织有坚韧的包膜,PSA 释放入血并不容易。当发生 PCa 时,由于大量肿瘤细胞过度生长,破坏了前列腺正常的组织结构,释放入血液中

PSA 必将增加。在骨转移或者其他部位转移的 PCa 患者,转移灶中癌细胞大量繁殖,释放大量 PSA 入血,导致血清 PSA 进一步升高。而前列腺体积有限,故 PSAD 会明显增加。转移灶越多、范围越大则 PSAD 越大,这就解释 PSAD 与 T 的正相关性,其相关系数为( $r = 0.321, P < 0.01$ )。同理,PSAD 升高,说明 PCa 浸润深度及转移范围随之升高,则患者预后较差。本研究通过 Cox 回归分析发现 PSAD 作为预后的危险因素有统计学意义,其相对危险度为 3.979( $P < 0.05$ )。Radwan 等<sup>[5]</sup>报道 PSAD 能够预测高级别 PCa 的病理特征,除病理分级、T 及 PSA 外,PSAD 能够提供对于 PCa 额外的预后推测信息。Custovic 等<sup>[6]</sup>报道 PSAD 在预测 PCa 病理分级方面并不弱于 PSA。很多学者研究 PSAD 在预测及诊断 PCa 方面的作用,认为 PSAD 是诊断 PCa 较好的指标,但是很少有学者研究 PSAD 对前列腺癌预后的预测作用<sup>[7-9]</sup>。本研究结果显示,PSAD 3 ng·mL<sup>-1</sup>·(cm<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> 是 PCa 患者预后的分水岭,首诊 PSAD ≥ 3 ng·mL<sup>-1</sup>·(cm<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> 患者的预后比 PSAD < 3 ng·mL<sup>-1</sup>·(cm<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> 患者差,二者比较差异有统计学意义

( $P < 0.05$ )。

T 及 Gleason 评分是前列腺癌预后的危险指标。何健等<sup>[10]</sup>研究发现 Gleason 评分、T 及骨转移均对 PCa 患者预后有影响,通过 Cox 比例风险回归分析显示 Gleason 评分是影响 PCa 患者预后的危险因素。本研究结果也显示 T 是 PCa 预后的危险因素,其相对危险度为 1.963 ( $P < 0.05$ )。随着 T 及 Gleason 评分增加,患者预后也逐渐变差。但是,本研究结果只提示骨转移、PSAD、T 是 PCa 患者预后的危险因素,而 Gleason 评分作为预后的危险因素差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),造成这种情况的原因可能是本研究的样本量不足,将需要进一步扩大样本量进行研究。但本研究死亡组与非死亡组各因素的差异分析至少证明 Gleason 评分两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),Gleason 评分与预后有一定关联。

综上所述,骨转移、T、PSAD 及 Gleason 评分与预后存在一定关联;骨转移、PSAD 及 T 是判断预后的危险因素。以  $PSAD = 3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$  为分界点,  $> 3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$  组累积生存率比小于或等于  $3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (\text{cm}^3)^{-1}$  组明显降低 ( $P < 0.05$ ),提示 PSAD 对判断 PCa 患者预后可能具有一定价值。

#### 参考文献:

- [1] Jemal A, Tiwari R, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004 [J]. CA Cancer J Clin, 2004, 54(1): 8-29.
- [2] 孙颖浩. 我国前列腺癌的研究现状 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25(2): 77-80.
- [3] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of a multicentre clinical trial of 6630 men [J]. J Urol, 1994, 151(45): 1283-1290.
- [4] Gregorio EP, Grando JP, Saqueti EE, et al. Comparison between PSA density, free PSA percentage and PSA den-

sity in the transition zone in the detection of prostate cancer in patients with serum PSA between 4 and 10 ng/mL [J]. Int Braz J Urol, 2007, 33(2): 151-160.

- [5] Radwan MH, Yan Y, Luly JR, et al. Prostate-specific antigen density predicts adverse pathology and increased risk of biochemical failure [J]. Urology, 2007, 69(6): 1121-1127.
- [6] Custovic Z, Kraus O, Tomaskovic I, et al. Serum tPSA, cPSA, related density parameters and chromogranin A as predictors of positive margins after radical prostatectomy [J]. Anticancer Res, 2007, 27(4C): 2817-2821.
- [7] Stephan C, Stroebel G, Heinau M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of  $< 4 \text{ ng/mL}$  [J]. Cancer, 2005, 104(5): 993-1003.
- [8] Milkovic B, Hadzi-Djokic J, Dzamic Z, et al. The significance of tPSA, free to total PSA ratio and PSA density in prostate carcinoma diagnostics [J]. Acta Chir Jugosl, 2007, 54(4): 105-107.
- [9] Zheng XY, Xie LP, Wang YY, et al. The use of prostate specific antigen (PSA) density in detecting prostate cancer in Chinese men with PSA levels of 4-10 ng/mL [J]. Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(11): 1207-1210.
- [10] 何健, 曾昭冲, 杨平, 等. 115 例前列腺癌骨转移临床特征与预后因素分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(5): 394-397.

(收稿日期: 2010-07-25)

(上接第 210 页)

- field gel electrophoresis [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 1998, 31(1): 275-279.
- [7] Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing [J]. J Clin Microbiol, 1995, 33(9): 2233-2239.
- [8] Briczinski EP, Roberts RF. Technical note: a rapid pulsed-field gel electrophoresis method for analysis of bacteria [J]. J Dairy Sci, 2006, 89(7): 2424-2427.
- [9] 刘丁, 府伟灵. 细菌基因分型技术及其在医院感染中的应用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(10): 995-998.
- [10] Whatmore AM, Murphy TJ, Shankster S, et al. Use of

amplified fragment length polymorphism to identify and type Brucella isolates of medical and veterinary interest [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(2): 761-769.

- [11] Robles JC, Koreen L, Park S, et al. Spa typing method for discriminating among Staphylococcus aureus isolates: implications for use of a single marker to detect genetic micro- and macrovariation [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(6): 2480-2488.
- [12] Lemee L, Dhalluin A, Pestel-Caron M, et al. Multilocus sequence typing analysis of human and animal clostridium difficile isolates of various toxigenic types [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(6): 2609-2617.

(收稿日期: 2010-08-25 修回日期: 2010-10-25)