

前列腺癌患者 3 年生存的预测因素分析

陈业辉, 赵仕佳, 仇 智, 林华欣, 李森沅, 聂 品, 江 文, 刘燕青, 李鹏麾
(广州医科大学附属市一医院泌尿外科, 广东 广州 510180)

摘 要:【目的】分析前列腺癌病人的多种临床指标与其 3 年生存的相关性,为前列腺癌病人预后判断提供依据。【方法】回顾性随访分析 341 名前列腺癌病人的资料,计算 3 年总生存率,并应用单因素相关分析及多因素 logistic 回归分析年龄(AGE)、总前列腺特异性抗原(TPSA)、直肠指检(DRE)、经直肠 B 超结果(TRUS)、前列腺特异性抗原密度(PSAD)、前列腺移行区体积密度(PSATZ)、肿瘤 T2 分期、转移情况、Gleason 评分、是否接受治疗等指标与病人 3 年生存的相关性,并对独立相关性因素计算 cutoff 值及灵敏度、特异度。【结果】本组前列腺癌病人 341 例,3 年的总生存率为 57.4%,疾病特异生存率为 60.7%。在单因素相关分析中,Gleason 评分、肿瘤 T2 分期、转移情况及是否接受治疗等指标与 3 年生存均有相关性 ($P < 0.05$),多因素 logistic 回归分析结果提示仅有 Gleason 评分及接受治疗这两个指标是 3 年生存的独立相关性因素,Gleason 评分是正相关,接受治疗是负相关, P 值分别是 0.047、0.010,OR (95%CI) 分别是 1.018 (0.837,1.239)、0.321(0.135,0.759)。Gleason 评分 cutoff 值是 7.5,灵敏度和特异度分别是 35.8%、75.3%。【结论】Gleason 评分和接受治疗是前列腺癌病人 3 年生存的预测因素。Gleason 评分越高及没有接受治疗者,3 年生存的可能性越低。

关键词:前列腺癌;预测因素; Gleason 评分;治疗

中图分类号:R73 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2016)02-0300-05

Predictive Factors of 3-Year Survival in Patients with Prostate Cancer

CHEN Ye-hui, ZHAO Shi-jia, ZHANG Zhi, LIN Hua-xin, LI Miao-yuan, NIE Pin, JIANG Wen,
LIU Yan-qing, LI Peng-hui

(Department of Urology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou510180, China)

Corresponding to: CHEN Ye-hui, E-mail: cyhly@163.com

Abstract:【Objective】To investigate the correlation between the clinical variables and the 3-year survival rate of patients with prostate cancer.【Methods】The clinical data of 341 patients with prostate cancer were collected and analyzed. The 3-year survival rate was calculated. The correlation between 3-year survival rate and age (AGE), total prostate specific antigen (TPSA), digital rectal examination (DRE), transrectal ultrasound (TRUS), total prostate specific antigen (TPSA), prostate specific antigen density (PSAD), prostate specific antigen density of transition zone (PSATZ), tumor stage (TNM), metastasis, Gleason score, treatments were analyzed by one-way ANOVA and logistic regression analysis. The cutoff value, sensitivity and specificity of the independent correlation factors were calculated.【Results】The 3-year survival rate and disease-specific survival rate of 341 prostate cancer patients were 57.4% and 60.7%, respectively. Tumor staging, metastasis, Gleason score and treatments were correlated to 3-year survival ($P < 0.05$), whereas Gleason score and treatment were independent correlation factors of 3-year survival by logistic regression analysis. The cutoff value of Gleason Score was 7.5. The sensitivity and specificity of Gleason Score were 35.8% and 75.3%, respectively.【Conclusion】Gleason score and treatment are predictive factors of 3-year survival in patients with prostate cancer. Higher Gleason score or no treatments cause less 3-year survival.

Key words: prostate cancer; predictive factor; Gleason score; treatment

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2016,37(2):300-304]

收稿日期:2015-11-20

基金项目:广东省自然科学基金(2015A030313731);国家自然科学基金(81273205)

作者简介:陈业辉,通信作者,主任医师,教授,博士,硕士研究生导师, E-mail: cyhly@163.com

前列腺癌在欧美等发达国家老年男性中是常见的恶性肿瘤,目前在美国前列腺癌的发病率排名已超过肺癌的发病率,成为第一位危害男性健康的肿瘤^[1]。在我国,前列腺癌的发病率正以迅猛之势逐年递增^[2]。对前列腺癌的治疗选择及预后预测因素的价值一直存在争议,在确诊前列腺癌后,是否接受治疗能不能影响该类病人的生存情况?年龄、TPSA、DRE、TRUS、PSAD、PSATZ、肿瘤T2分期、转移情况、Gleason评分等因素是否能影响前列腺癌病人的生存情况?国内外学者未能达成共识,国内文献也鲜有报道^[2-5]。故此,我们将是否接受治疗及一些临床常见指标与该类病人的3年生存情况进行研究,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究收集2001到2010年间我院341名前前列腺癌病人的资料,包括病人的年龄、TPSA、DRE、TRUS、PSAD、PSATZ、肿瘤T2分期、转移情况、Gleason评分及是否接受治疗等临床资料,其中年龄、TPSA、PSAD、PSATZ、Gleason评分是连续性数据,DRE、TRUS、肿瘤T2分期、转移情况、是否接受治疗是分类数据。

临床医生按照伦理学及知情同意的要求,根据病人病情和肿瘤分期分级提出治疗方案意见

后,由病人及亲属选择决定是否接受治疗。除拒绝治疗的病人外,其余病人在确诊后接受治疗的方法包括:根治性前列腺切除术、经尿道前列腺切除术、手术去势(睾丸切除术)、药物去势(注射促黄体素释放激素类似物)、抗雄激素药物、体外局部放射治疗、及化学药物治疗等。

1.2 随访方法

对341例前列腺癌病人进行门诊及电话随访,以了解病人的治疗情况及生存情况。

1.3 统计方法

凡各种原因引起的死亡均为计算总生存率的终点,而疾病特异生存率的计算终点则限定于前列腺癌本身导致的死亡。计算3年总生存率及疾病特异生存率。对临床指标和3年是否生存采用单因素相关分析,而多因素分析运用logistic回归分析,筛选出前列腺癌对3年生存情况的独立影响因素。以上统计分析均采用SPSS 17.0统计软件, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 生存情况

本组341例前列腺癌病人3年的总生存率为57.4%,疾病特异生存率为60.7%。本组病例到随访终止时,有12例死于其他疾病,主要包括心、脑血管疾病、肺感染致呼吸衰竭,肾功能不全,其他

表1 临床指标与3年生存的相关性

Table 1 The relation between clinical variables and 3-year survival

Factors	Median	n(%)	Univariable analysis	Multivariable analysis	
			P-value	P-value	OR(95%CI)
Age/years	74		0.204		
TPSA/(ng/mL)	43.4		0.470		
DRE		243(71.3)	0.748		
TRUS		203(59.5)	0.364		
PSAD	0.94		0.101		
PSATZ	1.78		0.096		
Tumor stage			0.000	0.053	1.650(0.995-2.735)
≤ T2		293(85.9)			
> T2		48(14.1)			
Metastasis		133(39.0)	0.000	0.354	1.250(0.808-2.179)
Gleason score	7		0.025	0.047	1.018(0.837-1.239)
Treatment		316(92.7)	0.046	0.010	0.321(0.135-0.759)

恶性肿瘤。134 例死于前列腺癌疾病本身,多由于晚期疾病进展转移,主要转移到骨、肺、脑、肝,造成饮食困难、恶病质、截瘫、颈椎压迫、头痛头昏、药物毒性致肾衰。

2.2 临床指标与生存因素相关分析

各临床指标与 3 年生存的单因素相关分析与多因素 logistic 回归分析如表 1 所示。在单因素相关分析中,肿瘤 T2 分期、转移情况、Gleason 评分及接受治疗等指标与 3 年生存均有相关性(各指标的 $P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果提示只有 Gleason 评分及接受治疗两个指标与 3 年是否生存独立相关,T2 分期和转移情况不是 3 年生存的独立相关性因素。

2.3 Gleason 评分分析

Gleason 评分及接受治疗与 3 年是否生存的 ROC 曲线、cutoff 值及灵敏度、特异度如图 1 所示。Gleason 评分的 cutoff 值及灵敏度、特异度如表 2 所示。

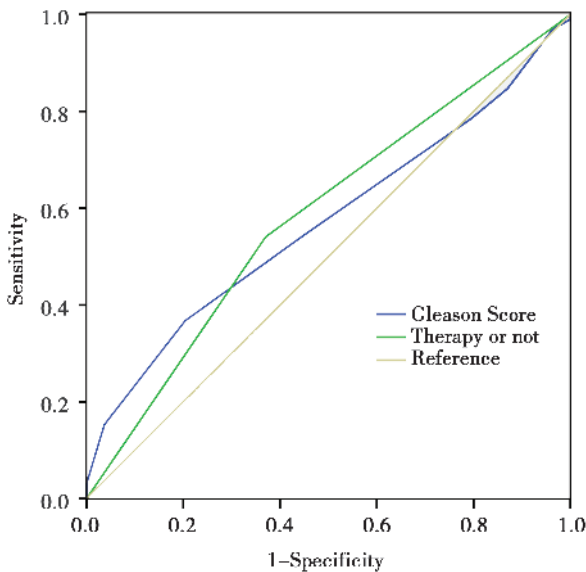


图 1 Gleason 评分、接受治疗与 3 年生存的 ROC 曲线
Fig.1 The ROC curve between Gleason score, treatment and 3-year survival

表 2 Gleason 评分的 cutoff 值及灵敏度、特异度

Table 3 The cutoff value, the sensitivity and specificity of Gleason score

Factors	Cutoff value	Sensitivity/%	Specificity/%
Gleason score	7.5	35.8	75.3

3 讨论

近年来,随着前列腺癌发病率的快速上升,对前列腺癌的深入研究是目前国内外的研究热点^[1-7]。

其他的恶性肿瘤大部分为较恶化的结局告终,在不予治疗的情况下必将导致快速死亡。但是,前列腺癌的发生发展过程是比较独特的,多数前列腺癌可以潜伏多年而无明显临床症状。目前对于前列腺癌病人的自然进程较难评估,有些前列腺癌患者在不予以治疗的情况下,其存活率及生活状态也无太大影响^[3]。临床医生很难区分哪些前列腺癌病人将迅速进展而需采取积极的治疗,哪些前列腺癌病人则可保持相对静止状态,无需治疗。

欧美等发达国家有较完善的医疗体系,能及时发现前列腺癌早期病人。我国目前的医疗现状是多数前列腺癌病人出现症状才到医院就医,故中晚期病人居多。对中国前列腺癌病人来说,接受治疗是否能影响该类病人的生存情况呢?国内文献鲜有报道。

本组病人中有 92.7%的病人接受了不同方法的治疗方案,有 7.3%的病人因心理性、生理性、经济情况、社会情况等原因选择拒绝治疗。我们的数据显示:拒绝治疗的病人 3 年生存情况明显差于接受治疗的病人,故是否接受治疗是前列腺癌病人 3 年生存情况的独立影响因素。

Gleason 评分系统是目前最常用的前列腺癌分级方法^[8-11],泌尿外科疾病诊断治疗指南将 Gleason、PSA、T 分期 3 项指标作为前列腺癌高中低危的分级标准,国内外比较一致的观点是 Gleason 评分与前列腺癌病人的生存密切相关。我们的研究数据也证明 Gleason 评分是前列腺癌病人 3 年生存情况的独立影响因素,Gleason 评分的 cutoff 值是 7.5 分,Gleason 评分越高的病人 3 年生存情况越差。

年龄是否是前列腺癌病人生存情况的预测指标还存在争议^[12-15]。有研究对 1753 例前列腺癌病人进行分析,比较不同年龄段组(按 ≤ 50 、51~60、61~70、 >70 岁,分 4 组)生化复发情况,多因素分析显示年轻者组生化复发率较低^[12]。也有一些文献报道年龄并非前列腺癌预后的独立影响因素^[13]。我们的研究数据也支持年龄不是该类病

人生存情况的预测指标,并不是年龄越大的前列腺癌病人预后越差。

血清TPSA是诊断前列腺癌及治疗后监测的一个重要指标。有研究认为TPSA能很好地预测前列腺癌生化复发及预后情况,但也有研究认为PSA并不能很好的预测患者的生存情况^[7,15-18]。我们目前的研究也显示TPSA不是预测前列腺癌病人生存情况的独立影响因素。

直肠指检(DRE)、经直肠B超结果(TRUS)在前列腺癌的早期诊断方面有一定的价值,但我们的数据也显示该两项指标并不能预测前列腺癌病人的生存情况。

前列腺特异性抗原密度(PSAD)、前列腺移行区体积密度(PSATZ)也是早期诊断前列腺癌的重要指标^[7,10,19-20]。PSAD是否可作为前列腺癌病人生存情况的预测指标,目前还存在不同意见。有研究认为PSAD可作为生化复发的预测指标^[19],但也有研究认为PSAD并非前列腺癌病人生存的独立影响因素^[20]。我们的研究提示PSAD和PSATZ不能预测前列腺癌病人3年生存的情况。

前列腺癌TNM分期是前列腺癌诊断和治疗的重要指标^[21-22],既往的泌尿外科疾病诊断治疗指南指出:前列腺癌TNM分期中,T2期以内(包括T2期)的可考虑行根治性前列腺切除,T2期以上的不推荐行根治性手术。随着对前列腺癌的进一步研究,现在的指南已明确T2期以上的病人也可以行根治性手术。T2期以内的病人和T2期以上的病人在生存情况上是否有差别?目前国内外未有共识。我们的数据显示在单因素分析中,TNM分期T2期以内的病人3年生存情况明显优于T2期以上病人,但在多因素logistic回归分析中,T2期并不是前列腺癌病人3年生存的独立影响因素, P 值0.053,非常接近0.05。如果进一步增多研究的样本量,是否该指标的 P 值有可能小于0.05呢?有待后续工作进一步研究。

TNM分期中N期反映的是有无淋巴结的转移,有研究报道淋巴结阳性病人的预后比淋巴结阴性病人的预后差。也有研究认为淋巴结转移数量明显影响PSA再次升高的时间、肿瘤进展情况、肿瘤特异性死亡率、肿瘤进展时间^[23-24]。临床分期M分期前列腺癌最常见的远处转移部位是骨骼,还有肺、肝、脑等远处转移,有研究显示骨转移引起骨痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症等骨

相关事件,影响前列腺癌病人的生活质量,是病人生存的预后影响因素。我们将病人按照有无转移(包括淋巴结转移、骨转移、肝脏转移、脑转移等远处转移)分为两组,观察转移情况与3年生存情况的相关性。在单因素分析中,转移情况与3年生存情况明显相关。但在多因素回归分析中,转移情况不是3年生存情况的独立影响因素, P 值为0.354。

综上所述,我们的研究数据表明:Gleason评分和接受治疗是前列腺癌病人3年生存的预测因素。Gleason评分越高(特别是大于7.5)及没有接受治疗者,3年生存的可能性越低。因本研究仅为单中心研究,故有待前瞻性多中心临床研究进一步验证研究结论,为前列腺癌的临床实践工作提供指导。

参考文献

- [1] AMATO R, STEPANKIW M, GONZALES P. A phase II trial of androgen deprivation therapy (ADT) plus chemotherapy as initial treatment for local failures or advanced prostate cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(6): 1629-1634.
- [2] HE J, ZENG ZC, YANG P, et al. Clinical features and prognostic factors for patients with bone metastases from prostate cancer [J]. *Asian J Androl*, 2012, 14(3): 505-508.
- [3] WILT TJ, BRAWER MK, JONES KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(3): 203-213.
- [4] HAMADA R, NAKASHIMA J, OHORI M, et al. Preoperative predictive factors and further risk stratification of biochemical recurrence in clinically localized high-risk prostate cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 19(11). DOI 10.1007/s10147-015-0923-3
- [5] HELPAP B, RINGLI D, TONHAUSER J, et al. The significance of accurate determination of gleason score for therapeutic options and prognosis of prostate cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 12(11). DOI 10.1007/s12253-015-0013-x.
- [6] 杨栋, 余深平, 郭燕, 等. 标准化ADC值鉴别移行带前列腺癌与间质为主增生结节 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2013, 34(2): 287-291.
YANG D, YU SP, GUO Y, et al. Differentiation of transition zone prostate cancer and stromal hyperplasia using normalized ADC [J]. *J SUN Yat-sen Univ (Med*

- Sci)[J].2013,34(2):287-291.
- [7] 王道虎,郭悦江,陈炜,等.前列腺体积和前列腺特异性抗原密度与前列腺癌检出率的关系[J].中山大学学报(医学科学版),2013,34(5):768-771.
WANG DH, GUO YJ, CHEN W, et al. Relationship of prostate cancer detection rate with prostate specific antigen density and prostate volume in prostate biopsy [J]. J SUN Yat-sen Univ (Med Sci),2013,34(5):768-771.
- [8] JACK C, MANGESH A, GERALD A, et al. Prevention and early detection of prostate cancer[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11):e484-492.
- [9] NEIL EM, LORELEI AM, MASSIMO L, et al. Prognostic determinants in prostate cancer[J]. Cancer, 2011, 17(6):429-437.
- [10] IBRAHIM K, DINGGANG S, YAHUI P, et al. Prostate volumes derived from MRI and volume-adjusted serum prostate-specific antigen: correlation with gleason score of prostate cancer[J].AJR Am J Roentgenol, 2013, 201(5):1041-1048.
- [11] ALBERT JC, KAREN AA, MACK RII, et al. "High-Risk" prostate cancer: classification and therapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(6):308-323.
- [12] FREEDLAND SJ, PRESTI JC, KANE CJ, et al. Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? [J].Urology, 2004, 63(3):518-522.
- [13] MULDER PF, DIJKMAN GA, FERNANDEZ DEL MORAL P, et al. Analysis of prognostic factors in disseminated prostatic cancer. An update.Dutch Southeastern Urological Cooperative Group[J]. Cancer, 1990, 65(12):2758-2761.
- [14] CAMARGO CANCELA M, COMBER H, SHARP L, et al. Age remains the major predictor of curative treatment non-receipt for localised prostatecancer: a population-based study[J]. Br J Cancer, 2013, 109(1):272-279.
- [15] WALTER LC, FUNG KZ, KIRBY KA, et al.5-Year downstream outcomes following prostate-specific antigen (PSA) screening in older men[J]. JAMA Intern Med, 2013, 173(10):866-873.
- [16] KURIYAMA M, OBATA K, MIYAGAWA Y, et al. Serum prostate-specific antigen values for the prediction of clinical stage and prognosis in patients with prostate cancer: an analysis of 749 cases[J]. Int J Urol, 1996, 3(6):462-467.
- [17] WALLACE TJ, TORRE T, GROB M, et al. Current approaches, challenges and future directions for monitoring treatment response in prostate cancer [J]. J Cancer, 2014, 5(1):3-24.
- [18] ALBERTO B, NAZARENO S, ANDREA G. Predicting the risk of bone metastasis in prostate cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(1):3-11.
- [19] 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.
- [20] AREF I, EAPEN L, AGBOOLA O, et al. Is prostate specific antigen density an important prognostic indicator for patients with prostate cancer treated with external beam therapy? [J]. Br J Radiol, 1998, 71(848):868-871.
- [21] BRISTOW RG, BERLIN A, DAL PRA A. An arranged marriage for precision medicine: hypoxia and genomic assays in localized prostate cancer radiotherapy [J].Br J Radiol, 2014, 87(1035):20130753.
- [22] KESHARI KR, TSACHRES H, IMAN R, et al. Correlation of phospholipid metabolites with prostate cancer pathologic grade, proliferative status and surgical stage: impact of tissue environment [J].NMR Biomed, 2011, 24(6):691-699.
- [23] CHENG L, ZINCKE H, BLUTE ML, et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis[J].Cancer, 2001, 91(1):66-73.
- [24] BOORJIAN SA, THOMPSON RH, SIDDIQUI S, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era[J].J Urol, 2007, 178(3 Pt 1):864-870.

(编辑 徐杰)