DOI:10.16016/j.2097-0927.202303007

前列腺癌根治术后生化复发的危险因素分析

陈 剑,陈启铭,汪 泽,肖海阳,冉 强,刘秋礼,李耀明,舒泽华,张 尧,张 军,李 珂,王洛夫,兰卫华,江 军 400010 重庆,陆军特色医学中心泌尿外科

［**摘要**］ **目的** 分析前列腺癌根治术(radical prostatectomy,RP)后生化复发的危险因素,并建立风险预测模型。**方法** 本研究采用回顾性队列研究方法,分析2007年9月至2022年3月在本院接受前列腺癌根治术的患者279例,收集并分析临床指标共21项。纳入时间因素,应用Lasso回归筛选指标,Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用单因素、多因素Cox比例风险回归模型分析危险因素并建立预测模型,受试者工作特征(receiver operating characteristic curve,ROC)曲线评价模型的判别能力。并基于危险因素建立生化复发的风险预测列线图,应用校正曲线评价预测的准确性,决策曲线分析其临床效益。**结果** 中位随访时间37.10(17.60,61.30)月,中位年龄68.00(65.00,72.00)岁,其中86例(30.8%)生化复发。单因素分析显示共12个指标与RP术后生化复发密切相关($P<0.05$),并应用Lasso回归筛选得到7个具有代表性的指标集:营养风险指数(nutritional risk index,NRI)、临床T分期、病理Gleason评分、病理T分期、切缘阳性、淋巴结侵犯、精囊侵犯。再进行多因素分析显示,病理高分期(≥pT3期)($HR=1.895$, 95%CI: 1.045~3.435, $P=0.035$)、切缘阳性($HR=1.808$, 95%CI: 1.006~3.250, $P=0.048$)、淋巴结侵犯($HR=2.161$, 95%CI: 1.118~4.175, $P=0.022$)、NRI≤106.9($HR=0.598$, 95%CI: 0.378~0.946, $P=0.028$)是生化复发的独立危险因素。建立预测模型,其AUC为0.743(95%CI: 0.677~0.810, $P<0.001$),敏感度为0.826,特异度为0.534。并建立预测列线图,C-index:0.741(95%CI: 0.677~0.805; $P<0.001$),校正曲线表明一致性较好。临床决策曲线表明在阈值概率为15%~85%的区间可临床获益,临床效用较好。**结论** 病理高分期(≥pT3期)、切缘阳性、淋巴结侵犯、NRI≤106.9是前列腺癌根治术后生化复发的独立危险因素,建立的预测模型能进行有效判断,为临床决策提供参考。

［**关键词**］ 前列腺癌;生化复发;危险因素;营养风险指数;预测模型
［**中图法分类号**］ R730.56; R730.7; R737.25 ［**文献标志码**］ A

Risk factors for biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy

CHEN Jian, CHEN Qiming, WANG Ze, XIAO Haiyang, RAN Qiang, LIU Qiuli, LI Yaoming, SHU Zehua, ZHANG Yao, ZHANG Jun, LI Ke, WANG Luofu, LAN Weihua, JIANG Jun Department of Urology, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400010, China

［**Abstract**］ **Objective** To analyze the risk factors for biochemical recurrence in prostate cancer patients after radical prostatectomy (RP) and establish a risk prediction model for the recurrence. **Methods** A retrospective cohort study was conducted on 279 patients who underwent RP surgery in our hospital from September 2007 to March 2022. There were 21 clinical indicators collected and analyzed. After time factors were included, Lasso regression was applied to screen the indicators, Kaplan-Meier method was used to draw survival curve, univariate and multivariate Cox proportional risk regression models were employed to analyze the risk factors and establish a prediction model. Then receiver operating characteristic (ROC) curve were plotted to evaluate the discriminative performance of the model. Then a nomogram was draw based on the

［**基金项目**］ 国家自然科学基金青年科学基金(81902600);陆军军医大学临床医学科研人才培养计划(2018XLC1014)
［**通信作者**］ 江 军,E-mail: jiangjun_64@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

obtained risk factors. Calibration curve was used to evaluate the accuracy of prediction, and decision curve was employed to assess the clinical benefit. **Results** During a median follow-up time of 37.10 (17.60, 61.30) months, 86 cases (30.8%), at a median age of 68.00 (65.00, 72.00) years, experienced biochemical recurrence. Univariate analysis showed that 12 indicators were strongly associated with biochemical recurrence after RP ($P<0.05$), and Lasso regression screening indicated 7 representative indicator sets, including nutritional risk index (NRI), clinical T-stage, pathological Gleason score, pathological T-stage, positive surgical margin, lymph node invasion, and seminal vesicle invasion. Further multifactorial analysis revealed that pathological high stage (≥pT3 stage) ($HR=1.895$, 95%CI: 1.045~3.435, $P=0.035$), positive surgical margin ($HR=1.808$, 95%CI: 1.006~3.25, $P=0.048$), lymph node invasion ($HR=2.161$, 95% CI: 1.118~4.175, $P=0.022$) and NRI ≤106.9 ($HR=0.598$, 95% CI: 0.378~0.946, $P=0.028$) were independent risk factors for biochemical recurrence. The predictive equation was established with an AUC of 0.743 (95% CI: 0.677~0.810, $P<0.001$), a sensitivity of 0.826 and a specificity of 0.534. And the established nomogram has a C-index of 0.741 (95%CI: 0.677~0.805; $P<0.001$), with good agreement indicated by calibration curve. Clinical decision curve displayed that there was a net benefit when the threshold probability was 15%~85%. **Conclusion** High pathological stage (≥pT3 stage), positive surgical margin, lymph node invasion, and NRI ≤106.9 are independent risk factors for biochemical recurrence of prostate cancer after RP. Our prediction model can make effective judgments and provide references for clinical decision making.

[**Key words**] prostate cancer; biochemical recurrence; risk factors; nutritional risk index; prediction model

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81902600) and the Clinical Medical Research Talent Training Programme of Army Medical University (2018XLC1014). Corresponding author: JIANG Jun, E-mail: jiangjun_64@163.com

前列腺癌(prostate cancer,PC)是男性泌尿生殖系统中最常见的恶性肿瘤,也是全世界男性癌症死亡的第二大原因,仅次于肺癌[1]。其病理类型以前列腺腺泡状癌为主[2],对于局限性前列腺腺泡癌,首选的治疗方法是前列腺癌根治术(radical prostatectomy,RP)[3]以彻底去除前列腺癌组织。但是由于恶性肿瘤的生物学特性、细胞残留及远处微转移灶等原因[4],仍有近27%~53%的患者在前列腺癌根治术后会出现生化复发(biochemical recurrence,BCR),其前列腺癌特异性死亡率显著高于未BCR人群[4-5]。因此研究BCR的危险因素,及早判断患者RP术后出现BCR的风险,对指导个体化治疗、改善患者预后具有重要意义。

既往研究发现,与BCR密切相关的术后病理因素,包括病理T分期、病理Gleason评分、切缘阳性、淋巴结侵犯、神经侵犯等[6-10]。此外还有研究表明诊断时总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen,tPSA)、白蛋白与碱性磷酸酶比值(albumin-to-alkaline phosphatase ration,AAPR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio,NLR)、全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index,SII)等术前血清学指标也是BCR的影响因素[11-14]。

而且肿瘤的进展和转移不仅取决于肿瘤细胞自身的特性,还与癌症患者的营养状况有关[15],但国内目前关于营养风险指数(nutritional risk index,NRI)与前列腺癌术后BCR的关系尚不清楚。因此本研究旨在联合血清学指标、临床病理特征和营养风险指数,构建根治性前列腺癌BCR的风险预测模型及列线图,在一定程度上指导根治性前列腺癌患者的临床诊疗工作。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究采用回顾性队列研究方法,收集2007年9月至2022年3月在本院接受RP的442例患者资料,为了研究BCR的危险因素,设置以下纳入标准:由经直肠超声(transrectal ultrasound,TRUS)引导的前列腺穿刺活检确诊,已行前列腺癌根治性切除术且术后病理为前列腺腺泡癌者。排除标准:①术前新辅助内分泌治疗(androgen deprivation treatment,ADT);②既往或治疗期间接受过其他抗肿瘤药物治疗的患者;③术后立即ADT;④随访失联者;⑤资料信息不完善者。其中符合入组条件的共279例。本研究的终点事件为BCR,根据欧洲泌尿外科协会(European Association of

Urology,EAU)指南[16]的定义如下:RP 术后 6 周患者 PSA 降至 0.2 ng/mL 以下,但在接下来的随访过程中连续 2 次监测到 PSA≥0.2 ng/mL,且已排除局部复发或全身转移。RP 术后随访时间定义为:RP 术当日到 BCR 的时间,若未复发则到末次随访日期。

收集分析的临床资料项目和判定标准:①临床血清学指标计算方式:体质量指数(body mass index,BMI)=体质量(kg)/身高(m^2);营养风险指数(nutritional risk index,NRI)=1.487×白蛋白(g/L)+41.7×[术前体质量(kg)/理想体质量(kg)],其中理想体质量(kg)=22×身高(m^2);AAPR=白蛋白(g/L)/碱性磷酸酶(μ/L);NLR=中性粒细胞计数(10^9/L)/淋巴细胞计数(10^9/L);SII=血小板计数(10^9/L)×NLR[11-13]。②临床特征分层:诊断时 tPSA(≤10 ng/mL,>10 ng/mL),其余连续变量以中位数分层,包括:年龄(≤68 岁,>68 岁)、BMI(≤23.7 kg/m^2,>23.7 kg/m^2)、NRI(≤106.9,>106.9)、诊断时游离前列腺特异性抗原(free prostate specific antigen,fPSA)(≤1.41 ng/mL,>1.41 ng/mL)、f/tPSA(≤0.11,>0.11)、AAPR(≤0.54,>0.54)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)(≤159.6 U/L,>159.6 U/L)、NLR(≤2.14,>2.14)、SII(≤341.66,>341.66)。分类变量包含:临床 T 分期(<pT3,≥pT3)、穿刺 Gleason 评分(≤7 分,>7 分)、术后病理 T 分期(<pT3,≥pT3)、术后 Gleason 评分(≤7 分,>7 分)、切缘阳性、淋巴结侵犯、精囊侵犯、神经侵犯、包膜突破、脉管侵犯、糖尿病。根据 EUA 指南[16]关于前列腺癌危险度分层,中、低危前列腺癌 RP 术中无需进行淋巴结清扫。所有病例的临床数据通过陆军特色医学中心泌尿外科医疗信息数据库获得,随访信息通过门诊复查和电话随访询问获得。本研究经本院伦理委员会审批通过[医研伦审(2023)第 98 号]。

1.2 研究方法

纳入时间因素,首先进行单因素 Cox 比例风险回归分析,得出与 BCR 存在显著相关性的单个指标。进而对单因素分析有意义的指标进行 Lasso 回归分析,选取 lambda.lse 的取值带入,得到最具有代表性的指标集。将筛选的指标集纳入多因素 Cox 比例风险回归模型,得到 BCR 的独立危险因素并应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。根据独立危险因素建立预测方程,采用 ROC 曲线评价方程的判别能力。最后基于独立危险因素建立 RP 术后 BCR 的风险预测列线图,应用校正曲线评价预测的准确性,决策曲线分析评价列线图的临床效益。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0、R 软件(4.2.2 版本)、GraphPad Prism 8 统计软件进行数据处理和分析,年龄、BMI、NRI、诊断时 tPSA、fPSA、f/tPSA、AAPR、LDH、NLR、SII 均不服从正态分布,采用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。Lasso 回归筛选指标,Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用单因素、多因素 Cox 比例风险回归模型分析危险因素并建立预测方程,ROC 曲线评价方程的判别能力。应用 R 软件的"rms"软件包绘制风险预测列线图。所有检验采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本临床特征

共纳入 RP 术后患者 279 例,所有患者随访时间 4.30~183.00 个月,中位随访时间 37.10(17.60,61.30)个月,中位年龄 68.00(65.00,72.00)岁,其中 86 例患者出现 BCR,总体 BCR 发生率 30.8%,中位复发时间 15.00(8.20,30.80)个月。诊断时 tPSA 以 10.00 ng/mL 为界,其余连续指标根据中位数分层。共纳入 21 个指标,其中基本信息指标 3 个、血清学指标 8 个、病理学指标 10 个。见表 1、2。

表 1 入组病例基本信息和血清学指标比较

临床特征	$M(P_{25},P_{75})$	分层	未生化复发(n=193)[例(%)]	生化复发(n=86)[例(%)]
年龄/岁	68.00(65.00,72.00)	≤68.00	101(52.33)	43(50.00)
		>68.00	92(47.67)	43(50.00)
BMI/(kg/m^2)	23.74(22.04,25.71)	≤23.70	93(48.19)	43(50.00)
		>23.70	100(51.81)	43(50.00)
NRI	106.90(100.68,113.48)	≤106.90	83(43.01)	56(65.12)
		>106.90	110(56.99)	30(34.88)
tPSA/(ng/mL)	13.88(8.66,28.48)	≤10.00	72(37.31)	19(22.09)
		>10.00	121(62.69)	67(77.91)
fPSA/(ng/mL)	1.41(0.78,2.87)	≤1.41	71(36.79)	26(30.23)
		>1.41	63(32.64)	30(34.88)
		未知	59(30.57)	30(34.88)
f/tPSA	0.11(0.07,0.17)	≤0.11	63(32.64)	32(37.21)
		>0.11	71(36.79)	24(27.91)
		未知	59(30.57)	30(34.88)
AAPR	0.54(0.46,0.65)	≤0.54	97(50.26)	45(52.33)
		>0.54	96(49.74)	41(47.67)
LDH/(U/L)	159.60(142.40,180.80)	≤159.6	95(49.22)	45(52.33)
		>159.6	98(50.78)	41(47.67)
NLR	2.14(1.53,2.80)	≤2.14	86(44.56)	46(53.49)
		>2.14	98(50.78)	33(38.37)
		未知	9(4.66)	7(8.14)
SII	341.66(243.53,489.00)	≤341.66	85(44.04)	46(53.49)
		>341.66	99(51.3)	33(38.37)
		未知	9(4.66)	7(8.14)
糖尿病		否	164(84.97)	78(90.70)
		是	29(15.03)	8(9.30)

f/tPSA:诊断时游离前列腺特异性抗原与总前列腺特异性抗原的比值。

表 2 入组病例病理学指标比较[例(%)]

临床特征	分层	未生化复发(n=193)	生化复发(n=86)
穿刺 Gleason 评分	≤7	144(74.61)	47(54.65)
	>7	49(25.39)	39(45.35)
临床 T 分期	cT1+cT2	170(88.08)	53(61.63)
	cT3+cT4	23(11.92)	33(38.37)
病理 Gleason 评分	≤7	142(73.58)	38(44.19)
	>7	51(26.42)	48(55.81)
病理 T 分期	<pT3	155(80.31)	39(45.35)
	≥pT3	38(19.69)	47(54.65)
切缘阳性	阴性	184(95.34)	60(69.77)
	阳性	9(4.66)	26(30.23)
淋巴结侵犯	阴性	191(98.96)	72(83.72)
	阳性	2(1.04)	14(16.28)
精囊侵犯	阴性	184(95.34)	66(76.74)
	阳性	9(4.66)	20(23.26)
神经侵犯	阴性	124(64.25)	39(45.35)
	阳性	69(35.75)	47(54.65)
包膜突破	阴性	158(81.87)	55(63.95)
	阳性	35(18.13)	31(36.05)
脉管侵犯	阴性	187(96.89)	80(93.02)
	阳性	6(3.11)	6(6.98)

2.2 基本临床特征单因素分析及指标集筛选

纳入时间因素,进行单因素 Cox 比例风险回归分析,得出与 BCR 存在显著相关性的单个指标。结果显示共 12 个指标与 RP 术后 BCR 密切相关(P<0.05),包括诊断时 tPSA、NRI、穿刺 Gleason 评分、临床 T 分期、病理 Gleason 评分、病理 T 分期、切缘阳性、淋巴结侵犯、精囊侵犯、神经侵犯、包膜突破、脉管侵犯。而在年龄、BMI、fPSA、f/tPSA、AAPR、LDH、NLR、SII 等方面均无统计学差异(P>0.05)。见表 3。

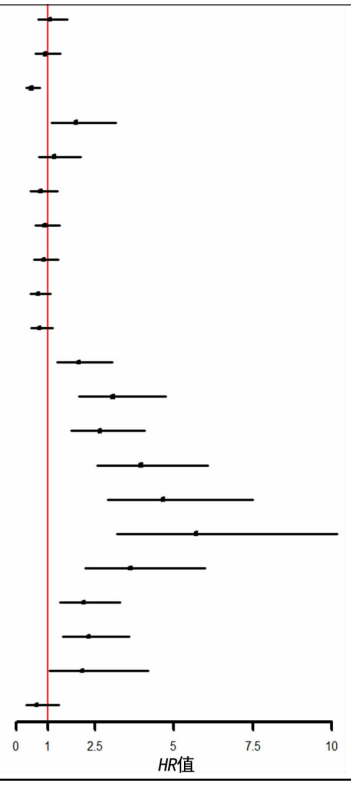
单因素分析得出的 12 个指标可能存在潜在共线性,若全部纳入多因素分析则可能导致分析结果偏差,因而采用 Lasso 回归进一步分析。选取 lambda.lse 的取值带入,结果得到 7 个具有代表性的指标:NRI、临床 T 分期、病理 Gleason 评分、病理 T 分期、切缘阳性、淋巴结侵犯、精囊侵犯。见图 1。

2.3 多因素 Cox 比例风险回归分析

将单因素分析中有意义的 7 个指标再进行多因素 Cox 比例风险回归分析,结果显示病理高分期(≥pT3 分期,P=0.035)、切缘阳性(P=0.048)、淋巴结侵犯(P=0.022)、NRI≤106.9(P=0.028)是 RP 术后出现 BCR 的独立危险因素,见表 4。各独立危险因素的生存曲线见图 2。

表 3 基本临床特征单因素 Cox 分析

指标	系数	*HR*(95%*CI*)	*P* 值
年龄	0.071	1.074(0.703~1.640)	0.743
BMI/(kg/m^2)	−0.085	0.919(0.602~1.402)	0.694
NRI	−0.731	0.481(0.309~0.751)	0.001
tPSA/(ng/mL)	0.639	1.895(1.128~3.155)	0.014
fPSA	0.189	1.208(0.714~2.043)	0.482
f/tPSA	−0.256	0.774(0.456~1.316)	0.345
AAPR	−0.095	0.909(0.596~1.389)	0.660
LDH/(U/L)	−0.138	0.871(0.570~1.330)	0.522
NLR	−0.365	0.694(0.444~1.086)	0.110
SII	−0.288	0.742(0.474~1.162)	0.193
穿刺 Gleason 评分	0.688	1.990(1.300~3.045)	0.002
临床 T 分期	1.119	3.063(1.980~4.738)	<0.001
病理 Gleason 评分	0.976	2.655(1.733~4.066)	<0.001
病理 T 分期	1.375	3.955(2.572~6.081)	<0.001
切缘阳性	1.538	4.653(2.887~7.499)	<0.001
淋巴结侵犯	1.739	5.699(3.196~10.164)	<0.001
精囊侵犯	1.287	3.624(2.192~5.990)	<0.001
神经侵犯	0.764	2.147(1.395~3.303)	<0.001
包膜突破	0.832	2.297(1.472~3.586)	<0.001
脉管侵犯	0.743	2.101(1.053~4.194)	0.035
糖尿病	−0.426	0.653(0.315~1.353)	0.252



f/tPSA:诊断时游离前列腺特异性抗原与总前列腺特异性抗原的比值。

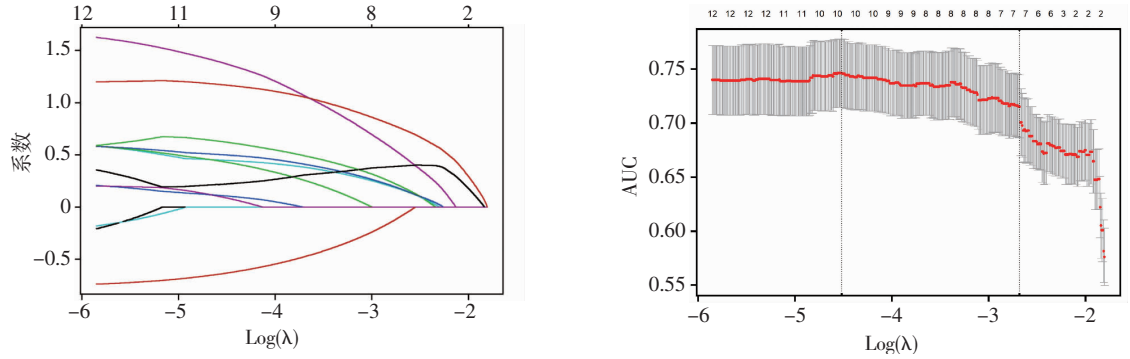
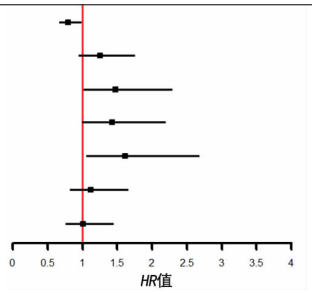


图 1　Lasso 回归分析示意图

表 4　多因素 Cox 比例风险回归模型

指标	系数	*HR*(95%*CI*)	*P* 值
NRI	−0.547	0.598(0.378~0.946)	0.028
病理 Gleason 评分	0.388	1.478(0.908~2.406)	0.116
病理 T 分期	0.728	1.895(1.045~3.435)	0.035
切缘阳性	0.616	1.808(1.006~3.250)	0.048
淋巴结侵犯	0.743	2.161(1.118~4.175)	0.022
精囊侵犯	0.243	1.225(0.674~2.227)	0.505
临床 T 分期	0.010	1.010(0.559~1.826)	0.974



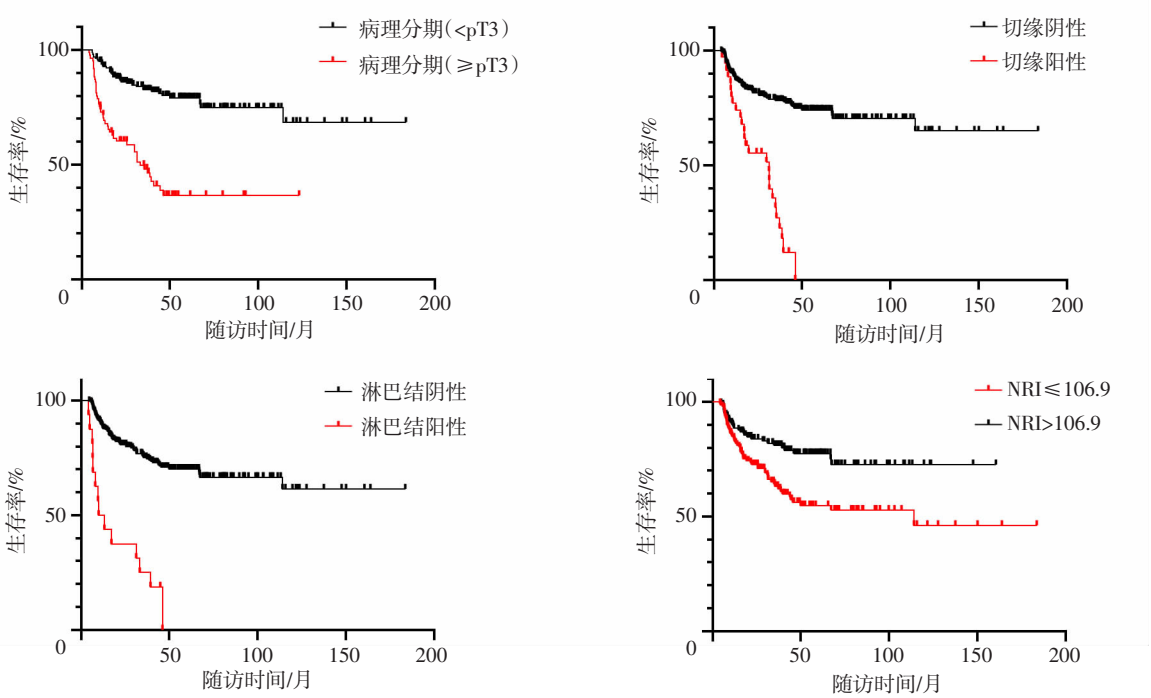


图 2　不同危险因素下 BCR 的生存曲线

2.4　构建根治性前列腺癌 BCR 的风险预测模型

根据 ROC 曲线分析结果显示,病理 T 分期、切缘阳性、淋巴结侵犯、NRI 预测 BCR 的曲线下面积分别是 0.675、0.628、0.576、0.611(95%*CI*:0.603~0.746、0.552~0.704、0.501~0.625、0.539~0.682;*P*=0.000、0.001、0.042、0.003)。得到预测方程 PI=exp(0.728X1+0.616X2+0.743X3−0.547X4),其中 X1:病理 T 分期,X2:切缘阳性,X3:淋巴结侵犯,X4:NRI。PI 值越大,说明 BCR 发生风险越高。计算所有病例的 PI 值,中位数为 1.00(0.60,1.47),AUC 为 0.743(95%*CI*:0.677~0.810,*P*<0.001),敏感度为 0.826,特异度为 0.534。同时将构建的 4 因素的风险预测模型与单危险因素模型进行 ROC 曲线分析,发现构建的 4 因素的风险预测模型对 RP 术后发生 BCR 的预测效果显著优于单危险因素模型,如图 3。

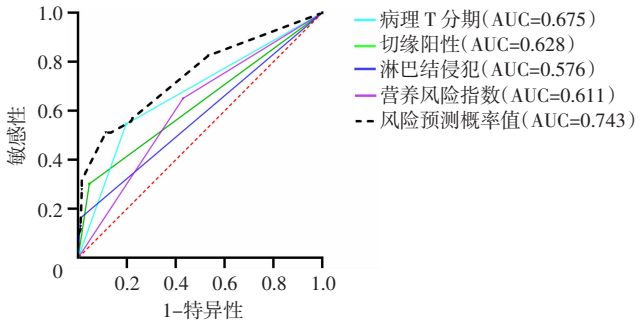


图 3　预测方程与单一危险因素预测 BCR 的 ROC 分析

2.5　构建根治性前列腺癌 BCR 的风险预测列线图及评价

基于上述 4 个独立危险因素,建立根治性前列腺癌 BCR 的风险预测列线图,C-index:0.741(95%*CI*:0.677~0.805;*P*<0.001)。校正曲线表明预测概率和观察概率之间有很好的一致性。见图 4、5。

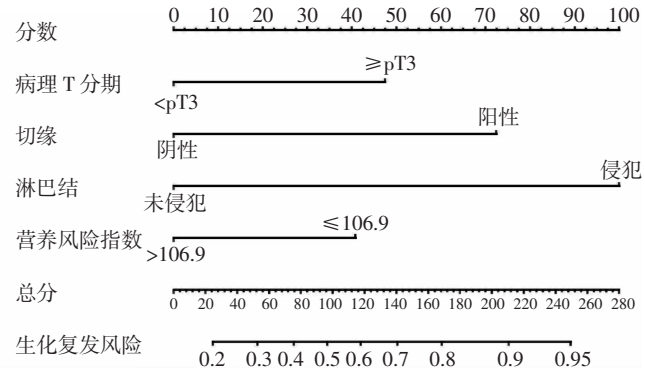


图 4　根治性前列腺癌 BCR 的风险预测列线图

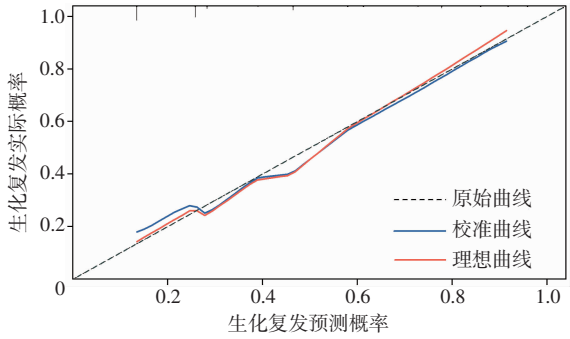


图 5　列线图的校准曲线

2.6　预测模型的临床应用分析

为评估预测模型的临床效用,通过 R 语言 rmda 软件包绘制临床决策曲线,以评估患者通过该预测模型可以获得的净收益。如决策曲线所示,模型在阈值概率为 15%~85%的区间可临床获益,说明该预测模型临床效用较好。见图 6。

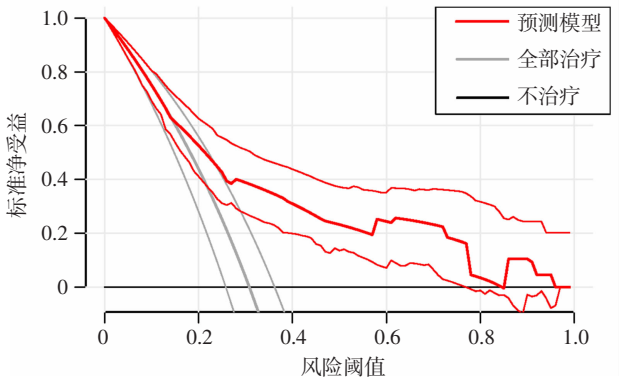


图 6　预测模型的临床决策曲线分析

3　讨论

本研究分析了单中心的 279 例 RP 术后病例,发现 BCR 的独立危险因素有:病理高分期(≥pT3 期)、切缘阳性、淋巴结侵犯以及 NRI≤106.9。通过上述 4 个因素构建预测模型,该模型 AUC 为 0.743,建立了预测列线图,C-index:0.741(95%*CI*:0.677~0.805;*P*<0.001),校正曲线表明一致性较好。临床决策曲线表明在阈值概率为 15%~85%的区间可临床获益,临床效用较好。本研究的创新点主要有:①本研究纳入年龄、NRI、AAPR、NLR、SII、病理 T 分期、切缘阳性、淋巴结侵犯、糖尿病等 21 项指标,从人群基本信息、术前血清学指标、术后病理指标、合并症等多个层面出发,系统地探讨这些因素在预测局限性前列腺癌 RP 术后 BCR 中的价值,进而构建的预测模型能够更好地区分

哪些患者术后更易复发,对指导患者精准治疗有一定临床价值。② NRI 预测局限性前列腺癌 RP 术后 BCR 的研究目前尚无报道,本研究将 NRI 指标纳入分析,发现 NRI≤106.9 和病理高分期(≥pT3 期)、切缘阳性及淋巴结侵犯是 RP 术后 BCR 的独立危险因素,NRI 指标的纳入可显著提升"病理高分期(≥pT3 期)、切缘阳性及淋巴结侵犯"三个指标在局限性前列腺癌 RP 术后 BCR 的预测效能。

3.1 本研究预测模型与既往模型在预测 RP 术后 BCR 的比较

目前,已有其他学者建立了相关预测模型。例如国内研究学者[17-19]建立了 RP 术后 BCR 预测模型,将本研究模型与上述已建立的模型进行对比分析,具体结果如表 5。同时,与国外已有的预测模型进行比较分析,例如 JIN 等[20]建立基于凝血因子和病理信息的预测模型,其 AUC 为 0.74,列线图的 C-index:0.651,本研究所建立的预测方程 AUC 值与其相近(0.743),但本研究的列线图 C-index 为 0.741 优于该模型,预测准确性更高。COOPERBERG 等[21]建立的 CAPRA-S 评分预测模型 C-index:0.73,均与本研究相近。此外,目前有基于基因表达改变来预测 BCR 的分子预测模型,就如 CUZICK 等[22]建立 Prolaris 分子预测模型,是基于细胞增殖周期中的 31 个基因的表达水平的改变来预测 BCR,在一定程度能提高预测效能,但检测成本较高,影响临床推广应用。

表 5 本研究和已有的预测模型的预测效能进行对比

作者	纳入变量	AUC(95%*CI*)
戴波等[17]	诊断时 tPSA、穿刺 Gleason 评分、病理 T 分期、淋巴结侵犯	0.728(0.662~0.795)
张云龙等[18]	年龄、诊断时 tPSA、穿刺 Gleason 评分、病理 T 分期	0.727(0.657~0.796)
马帅军等[19]	诊断时 tPSA、穿刺 Gleason 评分、切缘阳性、精囊侵犯、淋巴结侵犯	0.714(0.648~0.780)
本研究	NRI、病理 T 分期、切缘阳性、淋巴结侵犯	0.743(0.677~0.810)

3.2 病理因素在 RP 术后 BCR 预测中的作用

虽然目前已有一些研究探讨 RP 术后发生 BCR 危险因素,但这些研究纳入的人群以及得出的结论均具有异质性[23]。例如范宇等[7]、高旭等[24]研究结果表明病理 T 分期、病理 Gleason 评分是术后发生 BCR 独立危险因素。BAKAVIČIUS 等[25]研究也发现病理 T 分期的进展会显著增加 BCR 的发生风险。本研究也得出类似的结论,病理高分期(≥pT3 期)是病理低分期(<pT3 期)发生 BCR 的 1.895 倍。同时本研究中精囊侵犯并不是独立危险因素,可能是精囊侵犯在病理分期中属于 pT3b 期,与病理分期可能存在潜在的共线性,进而未得出统计学差异。SONG 等[6]对 795 例 RP 术后患者进行回顾性研究,发现病理 Gleason 评分是 BCR 的独立危险因素。但本研究的结论中发现,病理 Gleason 评分在单因素分析时对 BCR 有显著影响,但多因素中并不是独立危险因素。可能与本研究中纳入的样本量有限有关。KANG 等[26]、严于昊等[27]表明淋巴结侵犯往往伴有更高的病理分期,进而有更高的 BCR 风险。REEVES 等[10]研究显示并不是所有神经侵犯均与 BCR 相关,与神经侵犯的类型相关。当然仍有研究得出不同结论,认为切缘阳性和淋巴结侵犯均与 BCR 不相关[28-29]。本研究认为切缘阳性提示 RP 术后仍残留部分肿瘤细胞在体内,淋巴结侵犯说明肿瘤细胞已开始出现潜在转移,即便进行淋巴结清扫,肿瘤细胞仍会残留,为前列腺癌的 BCR 提供源头,因此是 RP 术后 BCR 的独立危险因素。

3.3 血清学指标在 RP 术后 BCR 预测中的作用

此外还有研究表明术前血清学指标也是 BCR 的影响因素,WANG 等[13]研究发现高诊断时 tPSA、NLR 和 AAPR 的值与高 BCR 发生率相一致。但 PENG 等[30]、ZANATY 等[31]研究表明诊断时 tPSA、NLR、AAPR 并不是 BCR 的独立危险因素。SII 目前与 BCR 的研究相关文献较少,有待进一步的研究证明。本研究也得出类似的结论:诊断时 tPSA、AAPR、NLR、SII 在多因素分析中并不是 BCR 的独立危险因素,这可能与样本量较少、分组截断值选取有关。

3.4 NRI 在 RP 术后 BCR 预测中的作用

目前,癌症患者的营养免疫状态与生存预后的关系越来越受到关注[32-33]。LIU 等[15]研究表明,肿瘤的进展和转移不仅取决于肿瘤细胞自身的特性,还与癌症患者的营养状况有关。SEJIMA 等[34]研究表明术前血清白蛋白水平降低可以预测 RP 术后病理提示的淋巴结转移,并最终与 BCR 的发生有关。同样,BMI 是肥胖的替代指标,可以用来评估前列腺癌的发病率和死亡率[35]。KIM 等[36]研究表明 BMI>23 kg/m^2 是 RP 术后 BCR 的独立危险因素,但 SIDDIQUI 等[37]研究表明 BMI 可能不是 RP 术后复发或生存的危险因素。而本研究与 SIDDIQUI 等的研究结论相似。但仅用 BMI 来评估营养状况并不准确。NRI 已证明是发生术后并

发症的术前筛查指标,同时也有研究表明是乳腺癌、肺癌复发的独立危险因素[15, 38]。

因此,本研究纳入 NRI,不仅涵盖了血清白蛋白、BMI 的相关信息,还有理想体重等附加信息,表明 NRI 可能对 RP 术后出现 BCR 有更好的预测能力。GUO 等[11]研究表明 NRI≤99.4 对寡转移性前列腺癌 RP 术后出现 PSA 进展有预测意义,但是在局限性前列腺癌中,NRI 在 BCR 发生中的预测价值目前尚无相关报道。本研究发现:NRI≤106.9 是局限性前列腺癌 RP 术后 BCR 的独立危险因素,截断数值差异可能与人群基本临床特征差异有关。

综上所述,本研究发现病理高分期(≥pT3 分期)、切缘阳性、淋巴结侵犯、NRI≤106.9 是 RP 术后出现 BCR 的独立危险因素,建立的预测模型能进行有效判断,为临床决策提供参考。本研究也存在一定的局限性和不足:①属于回顾性队列研究,样本量有限,需要进一步的前瞻性研究和更多的临床数据来支撑本研究的结论;②属于单中心研究,数据虽然具有代表性,但并不能完全代表全国前列腺癌患者的情况,需要今后进一步的多中心研究来验证。

参考文献:

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING SAUER A, *et al*. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164. DOI: 10.3322/caac.21601.

[2] NETTO G J, AMIN M B, BERNEY D M, *et al*. The 2022 World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and urinary tract tumors[J]. Eur Urol, 2022, 82(5): 469-482. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.07.002.

[3] MOTTET N, VAN DEN BERGH R C N, BRIERS E, *et al*. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent[J]. Eur Urol, 2021, 79(2): 243-262. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042.

[4] 张明, 齐进春. 2019 版中国泌尿外科前列腺癌诊断治疗指南更新要点解读[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(10): 1117-1122, 1154. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2021.10.001.
ZHANG M, QI J C. Interpretation of the update points of China Urology Prostate Cancer Diagnosis and Treatment Guidelines in 2019 Edition[J]. J Hebei Med Univ, 2021, 42(10): 1117-1122, 1154.. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2021.10.001.

[5] VAN DEN BROECK T, VAN DEN BERGH R C N, ARFI N, *et al*. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review[J]. Eur Urol, 2019, 75(6): 967-987. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.011.

[6] SONG W, LEE D H, JEON H G, *et al*. Impact of Gleason score on biochemical recurrence in patients with pT3aN0/Nx prostate cancer with positive surgical margins: a multicenter study from the Prostate Cancer Research Committee[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(11): 2393-2400. DOI: 10.1007/s00432-017-2502-7.

[7] 范宇, 叶林·木拉提, 梁磊, 等. 根治性前列腺切除术后影响患者临床治愈和生化复发的危险因素分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(9): 644-649. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210720-00379.
FAN Y, MULATI Y L, LIANG L, *et al*. Analysis of risk factors for clinical cure and biochemical recurrence in patients after radical prostatectomy[J]. Chin J Urol, 2021, 42(9): 644-649. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210720-00379.

[8] PANUNZIO A, SORCE G, HOEH B, *et al*. Effect of positive surgical margins at radical prostatectomy on cancer-specific mortality in high/very high-risk prostate cancer patients with Gleason Grade Group 4-5[J]. Prostate, 2023, 83(3): 268-276. DOI: 10.1002/pros.24458.

[9] PREISSER F, HEINZE A, S ABRAMS-POMPE R, *et al*. Impact of positive surgical margin length and Gleason grade at the margin on oncologic outcomes in patients with nonorgan-confined prostate cancer[J]. Prostate, 2022, 82(9): 949-956. DOI: 10.1002/pros.24341.

[10] REEVES F A, BATTYE S, ROTH H, *et al*. Prostatic nerve subtypes independently predict biochemical recurrence in prostate cancer[J]. J Clin Neurosci, 2019, 63: 213-219. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.01.052.

[11] GUO Y D, WANG R L, WU P F, *et al*. Preoperative nutritional risk index predicts recurrence of oligometastatic prostate cancer in patients undergoing cytoreductive radical prostatectomy[J]. Nutr Cancer, 2021, 73(8): 1440-1447. DOI: 10.1080/01635581.2020.1795694.

[12] 张志昱, 周奇, 张江磊, 等. 术前白蛋白碱性磷酸酶比值对前列腺癌根治术后生化复发时间的影响[J]. 大连医科大学学报, 2021, 43(5): 413-418. DOI: 10.11724/jdmu.2021.05.06.
ZHANG Z Y, ZHOU Q, ZHANG J L, *et al*. Predictive value of preoperative albumin-to-alkaline phosphatase ratio on biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. J

Dalian Med Univ, 2021, 43(5): 413-418. DOI: 10.11724/jdmu.2021.05.06.

[13] WANG S, YANG X, YU Z Y, *et al*. The values of systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio in predicting testicular germ cell tumors: a retrospective clinical study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 893877. DOI: 10.3389/fonc.2022.893877.

[14] KANEHIRA M, TAKATA R, ISHII S, *et al*. Predictive factors for short-term biochemical recurrence-free survival after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in high-risk prostate cancer patients[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(9): 1099-1104. DOI: 10.1007/s10147-019-01445-7.

[15] LIU X A, MENG Q H, YE Y Q, *et al*. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer[J]. Carcinogenesis, 2015, 36(2): 243-248. DOI: 10.1093/carcin/bgu247.

[16] VAN DEN BROECK T, VAN DEN BERGH R C N, BRIERS E, *et al*. Biochemical recurrence in prostate cancer: the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations[J]. Eur Urol Focus, 2020, 6(2): 231-234. DOI: 10.1016/j.euf.2019.06.004.

[17] 戴波,常坤,孔蕴毅,等. 根治性前列腺切除术后患者生化复发的危险因素分析[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(4): 261-265.
DAI B, CHANG K, KONG Y Y, *et al*. Analysis of biochemical recurrence following radical prostatectomy[J]. Chin J of Surg, 2015, 53(4): 261-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.04.006.

[18] 张云龙,刘秉乾,武玉东. 前列腺癌根治术后生化复发的危险因素[J]. 河南医学研究, 2020, 29(7): 1167-1169.
ZHANG Y L, LIU B Q, WU Y D. Risk factors for biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. Henan Med Res, 2020, 29(7): 1167-1169. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.07.006.

[19] 马帅军,张景良,苏醒,等. 根治性前列腺切除术后生化复发的危险因素分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2022, 43(1): 35-39.
MA S J, ZHANG J L, SU X, *et al*. Risk factor analysis of patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. Chin J of Urol, 2022, 43(1): 35-39. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210722-00388.

[20] JIN C, BIAN Z C, MO F, *et al*. Establishment and validation of coagulation factor-based nomogram for predicting the recurrence-free survival of prostate cancer[J]. Urol Int, 2022, 106(9): 954-962. DOI: 10.1159/000519329.

[21] COOPERBERG M R, HILTON J F, CARROLL P R. The*CAPRA*-S score[J]. Cancer, 2011, 117(22): 5039-5046. DOI: 10.1002/cncr.26169.

[22] CUZICK J, SWANSON G P, FISHER G, *et al*. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(3): 245-255. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70295-3.

[23] 陈彦君, 刘建萍, 龚志勇. 预测前列腺癌根治术后生化复发的研究[J]. 医学信息, 2021, 34(5): 49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.05.015.
CHEN Y J, LIU J P, GONG Z Y. Study on the prediction of biochemical recurrence after radicalprostatectomy[J]. J Med Inf, 2021, 34(5): 49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.05.015.

[24] 高旭, 王海峰, 方梓宇, 等. 前列腺癌根治术后生化复发的危险因素: 单中心301例临床分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(3): 191-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2014.03.008.
GAO X, WANG H F, FANG Z Y, *et al*. Risk factors of biochemical recurrence after radical prostatectomy: clinical analysis of 301 cases in a single-center[J]. Chin J Urol, 2014, 35(3): 191-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2014.03.008.

[25] BAKAVIČIUS A, DREVINSKAITĖ M, DANIŪNAITĖ K, *et al*. The impact of prostate cancer upgrading and upstaging on biochemical recurrence and cancer-specific survival[J]. Medicina, 2020, 56(2): 61. DOI: 10.3390/medicina56020061.

[26] KANG M Y, OH J J, LEE S, *et al*. Perineural invasion and lymphovascular invasion are associated with increased risk of biochemical recurrence in patients undergoing radical prostatectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(8): 2699-2706. DOI: 10.1245/s10434-016-5153-z.

[27] 严于昊, 胡广漠, 谢超, 等. 前列腺癌生化复发危险因素报告: 单中心11年回顾分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2022, 14(3): 150-155. DOI: 10.3870/j.issn.1674-4624.2022.03.005.
YAN Y H, HU G M, XIE C, *et al*. Risk factors for biochemical recurrence of prostate cancer: a single-center 11-year retrospective analysis[J]. J Contemp Urol Reprod Oncol, 2022, 14(3): 150-155. DOI: 10.3870/j.issn.1674-4624.2022.03.005.

[28] SACHDEVA A, VEERATTERAPILLAY R, VOYSEY A, *et al*.

Positive surgical margins and biochemical recurrence following minimally-invasive radical prostatectomy—An analysis of outcomes from a UK tertiary referralcentre[J]. BMC Urol, 2017, 17(1): 91. DOI: 10.1186/s12894-017-0262-y.

[29] KIR G, ARIKAN E A, SENELDIR H, *et al*. Determining the cut-off values of tumor diameter, degree of extraprostatic extension, and extent of surgical margin positivity with regard to biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy[J]. Ann Diagn Pathol, 2020, 44: 151431. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2019.151431.

[30] PENG C, ZHANG J, HOU J Q. Performance characteristics of prostate-specific antigen density and biopsy primary Gleason score to predict biochemical failure in patients with intermediate prostate cancer who underwent radical prostatectomy[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 1133-1139. DOI: 10.2147/cmar.s190443.

[31] ZANATY M, AJIB K, ALNAZARI M, *et al*. Prognostic utility of neutrophil-to-lymphocyte and platelets-to-lymphocyte ratio in predicting biochemical recurrence post robotic prostatectomy[J]. Biomark Med, 2018, 12(8): 841-848. DOI: 10.2217/bmm-2017-0321.

[32] RYAN A M, POWER D G, DALY L, *et al*. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later[J]. Proc Nutr Soc, 2016, 75(2): 199-211. DOI: 10.1017/s0029665115004197.

[33] EFREMOVA M, RIEDER D, KLEPSCH V, *et al*. Targeting immune checkpoints potentiatesimmunoediting and changes the dynamics of tumor evolution[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1-13. DOI: 10.1038/s41467-017-02424-0.

[34] SEJIMA T, IWAMOTO H, MASAGO T, *et al*. Low pre-operative levels of serum albumin predict lymph node metastases and ultimately correlate with a biochemical recurrence of prostate cancer in radical prostatectomy patients[J]. Cent European J Urol, 2013, 66(2): 126-132. DOI: 10.5173/ceju.2013.02.art3.

[35] CAO Y, MA J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2011, 4(4): 486-501. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0229.

[36] KIM S J, PARK M U, CHAE H K, *et al*. Overweight and obesity as risk factors for biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy[J]. Int J Clin Oncol, 2022, 27(2): 403-410. DOI: 10.1007/s10147-021-02058-9.

[37] SIDDIQUI S A, INMAN B A, SENGUPTA S, *et al*. Obesity and survival after radical prostatectomy: a 10-year prospective cohortstudy[J]. Cancer, 2006, 107(3): 521-529. DOI: 10.1002/cncr.22030.

[38] RAMOS R, NADAL E, PEIRÓ I, *et al*. Preoperative nutritional status assessment predicts postoperative outcomes in patients with surgically resected non-small cell lungcancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(9): 1419-1424. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.03.026.

(收稿:2023-03-01;修回:2023-04-10)

(编辑 刘秋池)