

- [24] ONO A, FUJIMOTO A, YAMAMOTO Y, et al. Circulating tumor DNA analysis for liver cancers and its usefulness as a liquid biopsy [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2015, 1(5): 516-534.
- [25] TRAN N H, KISIEL J, ROBERTS L R. Using cell-free DNA for HCC surveillance and prognosis [J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(4): 100304.
- [26] WONG I H, LO Y M, YEO W, et al. Frequent p15 promoter methylation in tumor and peripheral blood from hepatocellular carcinoma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(9): 3516-3521.
- [27] AO H, XIN Z, JIAN Z. Liquid biopsy to identify biomarkers for immunotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 91.
- [28] IKEDA S, TSIGELNY I F, SKJEVIK A A, et al. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA reveals frequent alterations in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Oncologist*, 2018, 23(5): 586-593.
- [29] VON FELDEN J, CRAIG A J, GARCIA-LEZANA T, et al. Mutations in circulating tumor DNA predict primary resistance to systemic therapies in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2021, 40(1): 140-151.
- [30] FUJII Y, ONO A, HAYES C N, et al. Identification and monitoring of mutations in circulating cell-free tumor DNA in hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 1-18.
- [31] CHEN M, ZHAO H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: Cancer screening and early detection [J]. *Hum Genomics*, 2019, 13(1): 34.
- [32] WU X, LI J, GASSA A, et al. Circulating tumor DNA as an emerging liquid biopsy biomarker for early diagnosis and therapeutic monitoring in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(9): 1551-1562.
- [33] YE Q, LING S, ZHENG S, et al. Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: Circulating tumor cells and circulating tumor DNA [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 114.
- [34] ADENIJI N, DHANASEKARAN R. Current and emerging tools for hepatocellular carcinoma surveillance [J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5(12): 1972-1986.
- [35] BETTEGOWDA C, SAUSEN M, LEARY R J, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 224(6): 224ra24.

根治性前列腺切除术Gleason评分升级和切缘阳性不良病理特征的影响因素

张国辉, 李建昌*, 柳建军, 罗帆, 王帆, 连湃 (广东医科大学附属泌尿外科, 广东湛江 524001)

摘要: 根治性前列腺切除术是临床上治疗局限性前列腺癌的常用手段, 手术病理是后续治疗的重要依据。但是手术病理会出现Gleason评分升级和切缘阳性等不良病理情况, 这两种不良病理都与不良预后相关, 尤其是术后出现生化复发。了解相关的高危因素有助于制定个性化治疗方案, 规避术后不良病理发生, 提高患者生存质量。该文综述了根治性前列腺切除术Gleason评分升级和切缘阳性不良病理特征的影响因素。

关键词: 前列腺肿瘤; 根治性前列腺切除术; Gleason评分; 切缘阳性

中图分类号: R 737.25 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2023) 02-0220-07

Influencing factors of the upgrading of Gleason score and adverse pathological features of positive incisional margin after radical prostatectomy

ZHANG Guo-hui, LI Jian-chang*, LIU Jian-jun, LUO Fan, WANG Fan, LIAN Pai (Department of Urology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Radical prostatectomy is a common clinical treatment for localized prostate cancer. Surgical pathology is an important basis for follow-up treatment. However, the surgical pathology can present with adverse pathologic features,

收稿日期: 2022-09-13

作者简介: 张国辉 (1996-), 男, 硕士, 医师, E-mail: 1419628845@qq.com

通信作者: 李建昌 (1978-), 男, 博士, 主任医师, E-mail: 13553458141@163.com

including the upgrading of Gleason score and positive incisal margins, both of which are related to poor prognosis, especially postoperative biochemical recurrence. Understanding the relevant high-risk factors can help to provide optimal individualized treatment, avoid the occurrence of postoperative adverse pathology and improve the quality of life of patients. This paper reviews the influencing factor of the upgrading of Gleason score and adverse pathological features of positive incisal margin after radical prostatectomy.

Key words: prostatic neoplasms; radical prostatectomy; Gleason score; positive incisal margins

据 2020 年 Globocan 统计^[1], 全球新增前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 病例近 140 万例, 死亡约 37.5 万例, PCa 已成为 2020 年男性第 2 位常见恶性肿瘤。随着前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 及影像检查技术发展, 越来越多的局限性 PCa 被早期诊断。对于局限性 PCa, 根治性前列腺切除手术 (radical prostatectomy, RP) 是临床最常用的方法。RP 术后病理常出现 Gleason 评分 (Gleason score, GS) 升级和切缘阳性 (positive surgical margins, PSM) 等不良病理结局。既往研究统计显示, RP 术后 30%~50% 患者出现 GS 升级^[2], 14%~23% 患者出现 PSM^[3]。这两种不良病理都与患者的不良预后相关^[4-5], 尤其是与术后生化复发 (biochemical recurrence, BCR) 相关。准确的术前评估是提高患者信心和制定治疗策略的重要手段, 主要包括一般临床特征、前列腺穿刺活检术、病理报告和手术方案选择等诸多方面。为归纳总结手术病理出现 GS 升级及 PSM 等不良病理的相关因素, 本文对国内外的文献作一综述。

1 一般临床特征

1.1 种族

PCa 的发病率具有明显的种族和地域差异。2020 年 Globocan 统计^[1] 世界范围内, 北欧和西欧、加勒比海、澳大利亚和新西兰、北美和南非 PCa 发病率最高, 亚洲和北非发病率最低, 其中美国和加勒比海地区的黑人男性发病率全球最高。Jalloh 等^[6] 对 9 304 名不同种族 PCa 患者 RP 术后病理统计分析发现, 种族与 PSM 发生率之间存在关联, 非洲裔美国人 PSM 发生率较其他种族更高, 而不同种族间 GS 升级则缺少差异性。这可能与各种族间基因组差异有关, 最近一项研究表明非洲裔患者出现早期、更具有侵略性 PCa 风险比白人群体高 2 倍^[7]。目前就中国各民族、各地区之间 PCa 特征仍缺少大数据的统计研究。

1.2 年龄

PCa 好发于老年男性, 随着中国社会逐渐进入老龄化, 需探讨年龄对不良病理的影响。Gershman 等^[8] 对比术前 Gleason 评分 6 分患者, 发现年龄 >70 岁患

者 GS 升级风险比 <50 岁患者高 6.25 倍。Vellekoop 等^[9] 发现年龄 >60 岁是 GS 升级或临床病理分期升级的独立且显著的预测因素 (OR=1.28~1.67)。Herlemann 等^[10] 发现年龄 ≥75 岁是 GS 升级的独立危险因素 (OR=1.90), ≥75 岁患者 GS 升级较 <70 岁患者发生率更高 (46.6% vs 27.9%), 尤其是高龄患者 Gleason 评分为 6 分时升高风险明显提高。同样, Herlemann 等^[10] 还发现 ≥75 岁患者较 <70 岁患者更容易出现 PSM (40.3% vs 26.7%)。对于穿刺 Gleason 评分 6 分且高龄 PCa 患者, 主动监测或观察等待通常被认为可以避免过度治疗。然而高龄人群更容易合并高分、高侵袭性肿瘤^[11], 出现 GS 升级和 PSM 风险也更高, 穿刺病理是否可以安全地建议对所有预期寿命较长的高龄 PCa 患者进行主动监测值得考虑。

1.3 身体质量指数 (body mass index, BMI)

随着生活质量提高, 肥胖人群比例明显增加, 应重点关注 BMI 对 PCa 的影响。Vora 等^[12] 研究发现较高的 BMI 是 GS 升级的独立危险因素 (OR=1.036), BMI 每提高 1 单位, GS 升级风险提高 3.6%。刘奥等^[13] 提出 BMI >28 kg/m² 是 GS 升级的独立危险因素 (OR=2.66)。关于 PSM 与 BMI 的相关性仍具有争议。Castle 等^[14] 发现肥胖组 PSM 发生风险是非肥胖组的 2.02 倍。Patel 等^[15] 发现 BMI 是术后 PSM 的独立预测因素 (OR=1.044)。肥胖患者腹腔脂肪在术野暴露、器械角度和骨盆内空间等方面均存在影响, 这些困难使得手术操作具有挑战性。因此主流观点认为随着 BMI 增加, PSM 发生率也随之升高。与此相反, Wiltz 等^[16] 报告了正常身体质量、超重和肥胖患者具有相似的 PSM 发生率为 (分别为 17%、17% 和 22%)。肥胖与体内雄激素水平下降相关, 前列腺低睾酮微环境或许促进进展性 PCa 的发展。

1.4 前列腺体积和质量

前列腺体积对不良病理的影响具有两面性。Newton 等^[17] 发现小前列腺是高级别肿瘤的重要预测因素 (OR=0.94), 并与包膜外侵犯、PSM 相关。基于穿刺病理 GS ≤6 分的研究结果, Qin 等^[18] 发现前列腺体积 <32.43 mL 与术后 GS 升高至 ≥8 分密切相关。

Seisen 等发现^[9]前列腺体积 >40 mL 与GS 升级呈负相关($OR=0.66$)。同样, Seisen 等^[19]发现前列腺质量 >50 g 是GS 升级的独立保护因素($OR=0.656$)。前列腺微环境的低雄激素表达促使激素依赖性低、侵袭性强的低分化肿瘤发生和进展,导致GS 升级风险增加。也有少数研究认为前列腺大小与肿瘤恶性程度缺少关联, Ngo 等^[20]则对比PCa 病理分期T1、T2 及以上分期时,发现仅在T1c 分期前小体积前列腺与肿瘤恶性程度之间存在联系,在T2 或以上分期中缺乏关联。

Petel 等^[15]报道前列腺体积与PSM 显著相关($OR=0.976$),前列腺体积增加可降低术后PSM 发生率。Link 等^[21]分析了1 847 例病例后提出,前列腺质量 <30 g 组发生PSM 风险明显高于质量 >70 g 组(34.8% vs 21.2%)。Yang 等^[22]也发现了前列腺小体积是PSM 的独立危险因素($OR=0.572$),前列腺体积 <30 mL 患者PSM 发生率是 >60 mL 的10 倍。前列腺体积越小对应肿瘤体积占比越大,术后病理分期越高,就越容易出现PSM。

值得一提的是,前列腺体积是非均质动态变化,前列腺增生和肿瘤好发部位各不相同,比较不同腺区体积对PCa 诊断具有重要作用。Porcaro 等^[23]提出前列腺体积指数(Prostate volume index, PVI),定义为中央移行带体积与外周带体积的比值。他们发现PVI 与PCa 患病风险、肿瘤负荷呈负相关。PVI 可以作为一种风险判断,旨在识别哪些患者适合前列腺穿刺活检。

1.5 PSA 和PSAD

前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)是筛查PCa 的重要生物标志物,与恶性程度及预后相关,其衍生指标前列腺特异性抗原密度(PSA density, PSAD)也广泛应用于临床。Seisen 等^[19]发现 $PSA>15$ $\mu\text{g/L}$ 是GS 升级的独立危险因素($OR=2.635$)。类似的, Vellekoop 等^[9]发现 $PSAD>0.15$ $\text{ng}/(\text{mL}\cdot\text{cm}^3)$ 可作为GS 升级或临床病理分期升级的显著独立危险因素($OR=1.50$)。Kang 等^[24]发现术前PSA 是PSM 的独立预测因素($OR=1.03$)。Patel 等^[15]发现术前 $PSA>10$ $\mu\text{g/L}$ 发生PSM 风险是 ≤ 4 $\mu\text{g/L}$ 患者的3.8 倍。Yang 等^[22]发现 $PSA>20$ $\mu\text{g/L}$ 组PSM 发生率为38.1%,明显高于 $PSA<10$ $\mu\text{g/L}$ 组和 $PSA 10\sim 20$ $\mu\text{g/L}$ 组(分别为25.6%和27.3%)。PSA 水平升高说明前列腺上皮细胞被破坏,说明肿瘤局部侵袭性强,对组织屏障破坏强,容易导致PSM 发生。较高PSA 还意味着肿瘤直径较大以及Gleason 评分较高,出现GS 升级风险升高。

前文提及前列腺体积较小与不良病理相关。对小体积前列腺而言,任意PSA 值都表现为更高的PSAD,这往往提示隐藏高度恶性肿瘤可能。与此同时,前列腺体积增大与PSA 升高或引起更多梗阻性症状相关,使得早期诊断并早期治疗。

1.6 炎症指标

中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)是一个应用于全身炎症反应的代表性标志物,高NLR 是包括泌尿系肿瘤在内的多种恶性肿瘤的不良预后因素。Özsoy 等^[25]NLR ≥ 3 与RP 术后Gleason 评分升级显著相关($OR=1.39$),同时这类患者更容易出现高Gleason 评分,包膜外侵犯、淋巴结侵犯和PSM。但由于炎症指标受许多因素影响,NLR 在PCa 诊断上应结合实际病情进行判断。

2 前列腺穿刺活检术

2.1 穿刺路径

穿刺路径主要有经直肠和经会阴2 种。2 种穿刺路径PCa 总体检出率相似,许多研究报道它们之间没有显著差异^[26]。尽管总体检出率相似,与经直肠路径相比,经会阴穿刺路径对前列腺尖部肿瘤检出率更高,这类肿瘤体积更大,更容易出现PSM^[27]。PSM 部位主要由腺体内肿瘤的体积和位置决定,最常见部分为前列腺尖部或基底,其中尖部阳性最常见^[28]。应用经会阴穿刺路径可以有效发现前列腺尖部肿瘤,有利于在术中保证控尿功能的前提下分离尖部时减少PSM 发生。

2.2 PI-RADS 评分

基于多参数磁共振(mpMRI),欧洲泌尿生殖放射学会对前列腺影像学表现提出了一种半定量的量化标准用于前列腺癌评分和分级,即前列腺影像报告系统(PI-RADS)。Woo 等^[29]研究报道PI-RADS 评分 ≤ 2 分患者术后GS 降级可能性大。瞿根义等^[30]发现PI-RADS 评分3 分组术后GS 升级风险是评分1~2 分组的4.84 倍,PI-RADS 评分4~5 分组是评分1~2 分组的26.93 倍。Kornberg 等^[31]研究报道PI-RADS 评分4~5 分与术后GS 升级相关。朱良勇等^[32]发现Gleason 评分6 分合并PI-RADS >3 分术后出现GS 升级的可能性较大,并且PI-RADS 评分越高,PSM 可能性越大。Shoag 等^[33]发现MRI 在穿刺前评估起重要作用,对比无MRI 检查患者,穿刺前完善MRI 检查患者术后GS 升级可能性明显降低($OR=0.78$)。穿刺前完善MRI 有利于检测出隐匿性高级别肿瘤病变,提高穿刺的准确

性,降低GS升级风险。

2.3 穿刺模式

前列腺癌多灶性特点,不同的穿刺方式直接影响 Gleason 评分准确性。当前临床上最常用的是超声引导下经直肠或经会阴穿刺活检,然而对可疑病灶的鉴别超声检查不及磁共振,随着多参数磁共振(mpMRI)技术发展和应用,使得针对可疑影像的靶向穿刺活检成为可能。基于MRI的前列腺靶向穿刺主要分为3种方式: MRI直接引导下前列腺靶向穿刺、MRI与经直肠超声影像融合靶向穿刺和认知融合靶向穿刺。Siddiqui等^[34]研究提出,与传统的超声引导下系统性穿刺对比,联合MRI靶向穿刺使得高级别肿瘤检出率达67%,而低级别肿瘤的检出率降低36%。一项多中心研究发现系统性穿刺较靶向穿刺GS升级风险明显升高(OR=2.47),而在GS降级方面两者无显著性差异^[35]。De Luca等^[36]研究对比传统系统穿刺活检,融合靶向穿刺患者RP术后GS升级发生率由38.8%下降至1.8%。Ahdoot等^[37]对比系统性穿刺和联合MRI靶向穿刺,发现联合MRI靶向穿刺组高级别肿瘤检出率明显高于系统性穿刺组,联合MRI靶向穿刺组RP术后病理升级发生率最低(14.4%),系统性穿刺组病理升级发生率最高(41.6%)。由于条件限制,我国大部分医院尚不能开展MRI引导下穿刺和软件融合穿刺,认知融合穿刺是当前国内可选择的靶向穿刺方法,穿刺前完善MRI检查,结合MRI结果并在超声引导下穿刺活检术是不错的选择。

2.4 穿刺针数

最初的穿刺方式是6针法,但肿瘤检出率不如人意,穿刺针数越多的可能与更高的肿瘤检出率相关。Guichard等^[38]研究显示穿刺针数12针比6针时肿瘤检出率提高了22%。Seisen等^[19]对比穿刺6、12和21针方案,发现RP术后GS升级发生率分别为71.3%、50.1%和48.7%,针数与GS升级有显著相关性。张明华等^[39]发现前列腺体积与穿刺活检阳性率呈负相关,这可能因为同样体积的肿瘤在腺体所占比例减少,造成穿刺误差增大。因此,应根据PSA、检查结果和前列腺体积,动态调整穿刺针数,提高穿刺活检评分的准确性,避免遗漏高级别癌灶。

3 病理报告

3.1 阳性穿刺针数

PCa为多灶性肿瘤,阳性穿刺针数越多,提示病灶分布范围越广,反映了肿瘤体积和肿瘤负荷。Porcaro

等^[40]发现与穿刺阳性针数 ≤ 3 针相比,穿刺阳性针数 >3 针患者高侵袭性肿瘤风险更高。Qin等^[18]回顾性分析发现,与术后GS未升级组患者相比,升级组阳性穿刺针数及阳性穿刺针数百分比更高,两者均为独立危险因素(OR=3.16)。Yang等^[22]发现穿刺阳性针数 >3 针患者术后出现PSM的风险是针数 ≤ 3 针的4.403倍。屈武功等^[41]发现穿刺阳性针数百分比是RP术后PSM的独立危险因素(OR=6.00)。临床工作中穿刺总针数往往并不一致,阳性针数百分比可以排除总针数影响,更能反映肿瘤情况。

3.2 肿瘤组织定量

肿瘤组织占穿刺组织比例(%)或者肿瘤组织长度(mm)是病理医生评穿刺组织内肿瘤负荷的常用标准。Vellekoop等^[9]认为肿瘤组织线性总长度是强有力的不良病理预测指标,肿瘤组织总长度 >200 mm与GS升级风险呈负相关(OR=0.56)。活检取样肿瘤组织越多意味着充分取样,可以显著降低GS升级可能,缺点在于增加病理医生工作量。相较于统计肿瘤组织总长度,Seisen等^[19]发现每针穿刺活检肿瘤组织长度 >5 mm是RP术后GS升级的最大独立预测因素(OR=2.938),提示肿瘤组织比例高,肿瘤恶性程度高。Kang等^[24]发现手术标本中肿瘤体积所占比例是PSM的重要预测因子(OR=46.71)。高肿瘤负荷发生应警惕病理升级可能,避免低估肿瘤的恶性程度。

3.3 Gleason 分级系统

Gleason 分级是当前应用最广泛的组织学评价PCa的分级系统,是判断肿瘤生物学行为和治疗反应的重要预测因素。2005版Gleason评分分级系统修改了第3、4分级组织学特征定义,修改后的一个重要效果是提高了穿刺和RP术后病理评分一致性。Lotan等^[42]发现修改前大多数研究中心穿刺和术后的评分一致性在28%~68%,而修改后有研究中心术后病理评分一致性由58%提高到76%。Corcoran等^[4]比较各Gleason评分的一致性,发现穿刺病理Gleason评分7分与RP术后病理结果一致性最高,相较之下评分6或8~10分的患者更容易出现Gleason评分变化。Herlemann等^[10]得出相似的结论,术后评分Gleason评分4+3=7一致性最高,而Gleason评分3+3=6一致性最低,尤其是高龄患者Gleason评分6升级率明显升高。基于Gleason评分提出新的ISUP分级系统也存在评分不一致的现象。欧阳仪等^[43]回顾性分析发现穿刺病理ISUP分级是RP术后ISUP分级升高的独立预测因素,统计发现57.4%ISUP分级 ≤ 2 级患者术后ISUP

分级升高,这提示穿刺病理分级越低术后发生分级升高的可能性越大。这是有临床意义的,对于Gleason评分低患者,结合更多临床特征评估患者风险,避免错失积极手术治疗的机会。

3.4 Gleason 评分与PSM

Gleason 评分越高,肿瘤生长速度以及周围侵犯能力越强,与PSM发生相关。Yang等^[22]研究发现Gleason评分 ≤ 6 、7和 ≥ 8 患者PSM发生率具有明显差异,分别为13.0%、32.2%和44.8%,多因素分析结果表明穿刺病理Gleason评分是RP术后PSM的重要预测因子。Qin等^[18]研究发现GS升级组PSM风险是未升级组的4倍,未升级组患者BCR发生率为15.44%,而评分升级组BCR发生率为57.38%。显然GS升级患者更容易出现PSM以及预后不良的情况。

3.5 病理分期

PSM发生风险随着肿瘤分期的不同而存在差异。Stolzenburg等^[44]发现pT3期术后PSM发生率为34.3%,显著高于pT2期的9.8%。Novara等^[45]同样发现不同分期PSM发生率差异明显,pT2期PSM发生率为9%,pT3期为37%,pT4期为50%。王方明等^[46]研究发现,术后病理T分期是PSM发生的独立危险因素($OR=3.814$)。可见,随着肿瘤分期升高,PSM风险也相应升高。

3.6 病理专家

主观性因素引起的观察者间偏差和自身偏差是任何评分系统都无法避免。一项研究报道了泌尿专科病理医生之间一致性为77.9%($\kappa=0.54$),病理医生自身一致性仅为77%($\kappa=0.66$)^[47]。病理医生之间以及自身一致性差异解释了Gleason评分变化的原因。Kvåle等^[48]发现阅片量大的中心病理医生评分一致性高。发展大型区域检验中心是提高病理评分一致性的可行方向,另外基于深度学习算法的计算机模型也在研究当中。

4 手术方式对PSM的影响

尚无确切的研究证据表示某一种手术方式对比其他手术方式PSM发生率有明显差异。Novara等^[45]荟萃分析发现,经耻骨后、经腹腔镜或机器人辅助手术的PSM发生率没有明显差异,而且经腹腔入路或经腹膜外入路,神经血管束筋膜外或筋膜间分离入路的PSM发生率相似。相反,大量证据表明^[3, 45, 49]切缘状态与外科医生手术经验显著相关:手术量越大,外科医生手术经验越丰富,PSM发生率越低。前列腺尖部

被认为是最常见的PSM部位,王方明等^[46]总结尖部切缘阳性率高的原因:(1)尖部位置较深,与背深静脉复合体、勃起神经、直肠等重要结构关系密切,暴露困难;(2)尖部缺少包膜间隔,肿瘤容易侵犯;(3)尖部尿道形态多变,垂直尿道切断时会增加肿瘤残留的风险。除解剖因素以外,尖部PSM还受医源性因素的影响:外科医生处理前列腺尖部时为保留患者控尿功能会靠近前列腺尖部切断尿道。由此可见,PSM受外科医生的技术和经验影响,与手术方式选择无明显相关性。

5 治疗策略

GS升级和PSM都会增加术后BCR风险。Gleason评分升高可能意味着需要积极治疗的患者治疗不足,特别是穿刺病理Gleason评分6分或7分的低中危型前列腺癌患者,治疗决策前应对存在Gleason评分升高高危因素充分评估,必要时重复穿刺,及时调整治疗策略或考虑早期接受根治性治疗。存在GS升级高危风险患者往往意味着同时存在术后PSM的高危影响因素,同时GS升级本身也是PSM的高危因素之一。GS升级和PSM风险高患者可以考虑根治性手术并扩大淋巴结清扫,推荐联合新辅助治疗或内分泌治疗。对于PSM高危风险患者,术前新辅助治疗可以降低PSM发生率^[46]。而手术最好作为多模式治疗策略的一环,若术后出现PSM,必要时应考虑放疗以及内分泌治疗,甚至是挽救性淋巴结清扫。尽管对PSM患者进行放疗的最佳时机仍有争议,但辅助放疗可以延长术后BCR时间对患者生存获益已达成共识^[50]。

6 结语

影响根治性前列腺切除术后GS升级与PSM的因素众多,术前应结合临床特征、前列腺穿刺活检术、病理报告和手术方式选择等多方面统一评估,部分影响因素同时提示患者存在GS升高与PSM高危风险,GS升级患者也更容易出现PSM。归纳分析不良病理相关高危因素,多因素综合风险评估或构建相关预测模型,开展新兴穿刺技术,提高病理评分一致性,使得患者危险分层更加精确,治疗方式更加个性化,规避术后不良病理发生,改善患者预后,最终提高患者生存质量。

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] DAVIES J D, AGHAZADEH M A, 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.
- [3] SOORIAKUMARAN P, SRIVASTAVA A, SHARIAT S F, et al. A multinational, multi-institutional study comparing positive surgical margin rates among 22393 open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy patients[J]. *Eur Urol*, 2014, 66 (3): 450-456.
- [4] CORCORAN N M, HONG M K, CASEY R G, et al. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence[J]. *BJU Int*, 2011, 108(8b): E202-E210.
- [5] PREISSER F, COXILHA G, HEINZE A, et al. Impact of positive surgical margin length and Gleason grade at the margin on biochemical recurrence in patients with organ-confined prostate cancer[J]. *Prostate*, 2019, 79(16): 1832-1836.
- [6] JALLOH M, MYERS F, COWAN J E, et al. Racial variation in prostate cancer upgrading and upstaging among men with low-risk clinical characteristics[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(3): 451-457.
- [7] REBELLO R J, OING C, KNUDSEN K E, et al. Prostate cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 9.
- [8] GERSHMAN B, DAHL D M, OLUMI A F, et al. Smaller prostate gland size and older age predict Gleason score upgrading[J]. *Urol Oncol*, 2013, 31(7): 1033-1037.
- [9] VELLEKOOP A, LOEB S, FOLKVALJON Y, et al. Population based study of predictors of adverse pathology among candidates for active surveillance with Gleason 6 prostate cancer[J]. *J Urol*, 2014, 191(2): 350-357.
- [10] HERLEMANN A, BUCHNER A, KRETSCHMER A, et al. Postoperative upgrading of prostate cancer in men ≥ 75 years: A propensity score-matched analysis[J]. *World J Urol*, 2017, 35(10): 1517-1524.
- [11] CHOI J B, KIM J H, HONG S H, et al. Difference in prostate cancer incidence around sixty years: Effects of age and metabolic diseases[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(6): 2736-2743.
- [12] VORA A, LARGE T, ARONICA J, et al. Predictors of Gleason score upgrading in a large African-American population[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(5): 1257-1262.
- [13] 刘奥, 黄海, 张传杰, 等. 基于 2014 ISUP 分组预测根治性前列腺切除术后病理升级的列线图的建立与内部验证[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020(4): 297-302.
- [14] CASTLE E P, ATUG F, WOODS M, et al. Impact of body mass index on outcomes after robot assisted radical prostatectomy[J]. *World J Urol*, 2008, 26(1): 91-95.
- [15] PATEL V R, COELHO R F, ROCCO B, et al. Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study[J]. *J Urol*, 2011, 186(2): 511-516.
- [16] WILTZ A L, SHIKANOV S, EGGNER S E, et al. Robotic radical prostatectomy in overweight and obese patients: Oncological and validated-functional outcomes[J]. *Urology*, 2009, 73(2): 316-322.
- [17] NEWTON M R, PHILLIPS S, CHANG S S, et al. Smaller prostate size predicts high grade prostate cancer at final pathology[J]. *J Urol*, 2010, 184(3): 930-937.
- [18] QIN X P, LU Q J, YANG C H, et al. CRMP4 CpG hypermethylation predicts upgrading to gleason score ≥ 8 in prostate cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 840950.
- [19] SEISEN T, ROUDOT-THORAVALL F, BOSSET P O, et al. Predicting the risk of harboring high-grade disease for patients diagnosed with prostate cancer scored as Gleason ≤ 6 on biopsy cores[J]. *World J Urol*, 2015, 33(6): 787-792.
- [20] NGO T C, CONTI S L, SHINGHAL R, et al. Prostate size does not predict high grade cancer[J]. *J Urol*, 2012, 187(2): 477-480.
- [21] LINK B A, NELSON R, JOSEPHSON D Y, et al. The impact of prostate gland weight in robot assisted laparoscopic radical prostatectomy[J]. *J Urol*, 2008, 180(3): 928-932.
- [22] YANG R, CAO K, HAN T, et al. Perineural invasion status, Gleason score and number of positive cores in biopsy pathology are predictors of positive surgical margin following laparoscopic radical prostatectomy[J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(4): 468-472.
- [23] PORCARO A B, TAFURI A, SEBBEN M, et al. Prostate volume index and prostatic chronic inflammation predicted low tumor load in 945 patients at baseline prostate biopsy[J]. *World J Urol*, 2020, 38(4): 957-964.
- [24] KANG S G, SCHATLOFF O, HAIDAR A M, et al. Overall rate, location, and predictive factors for positive surgical margins after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy for high-risk prostate cancer[J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(1): 123-128.
- [25] ÖZSOY M, MOSCHINI M, FAJKOVIC H, et al. Elevated preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts upgrading at radical prostatectomy[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018, 21(1): 100-105.
- [26] SHEN P F, ZHU Y C, WEI W R, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Asian J Androl*, 2012, 14(2): 310-315.
- [27] COWAN T, BAKER E, MCCRAY G, et al. Detection of clinically significant cancer in the anterior prostate by transperineal biopsy[J]. *BJU Int*, 2020, 126(Suppl 1): 33-37.
- [28] YU Y D, LEE M, HONG S K, et al. Impact of variations in prostatic apex shape on apical margin positive rate after radical prostatectomy: Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy vs open radical prostatectomy[J]. *J Endourol*, 2018, 32(1): 46-53.

- [29] WOO S, KIM S Y, LEE J, et al. PI-RADS version 2 for prediction of pathological downgrading after radical prostatectomy: A preliminary study in patients with biopsy-proven Gleason Score 7 (3+4) prostate cancer[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(10): 3580-3587.
- [30] 瞿根义, 许宁, 陈少豪, 等. 前列腺癌根治术后 Gleason 评分升级与术前多参数 MRI PI-RADS 评分的关系[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2016, 13(12): 737-741.
- [31] KORNBERG Z, COWAN J E, WESTPHALEN A C, et al. Genomic prostate score, PI-RADS™ version 2 and progression in men with prostate cancer on active surveillance[J]. *J Urol*, 2019, 201(2): 300-307.
- [32] 朱良勇, 丁雪飞, 黄天宝, 等. PI-RADS 评分与前列腺癌病理结果的相关性分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(34): 2663-2668.
- [33] SHOAG J E, CAI P Y, GROSS M D, et al. Impact of prebiopsy magnetic resonance imaging on biopsy and radical prostatectomy grade concordance[J]. *Cancer*, 2020, 126(13): 2986-2990.
- [34] SIDDIQUI M M, RAIS-BAHRAMI S, TRUONG H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy[J]. *Eur Urol*, 2013, 64(5): 713-719.
- [35] GOEL S, SHOAG J E, GROSS M D, et al. Concordance between biopsy and radical prostatectomy pathology in the era of targeted biopsy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Urol Oncol*, 2020, 3(1): 10-20.
- [36] DE LUCA S, FIORI C, BOLLITO E, et al. Risk of gleason score 3+4=7 prostate cancer upgrading at radical prostatectomy is significantly reduced by targeted versus standard biopsy[J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2020, 72(3): 360-368.
- [37] AHDOOT M, WILBUR A R, REESE S E, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 917-928.
- [38] GUICHARD G, LARRÉ S, GALLINA A, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients[J]. *Eur Urol*, 2007, 52(2): 430-435.
- [39] 张明华, 左超, 王冰, 等. 前列腺体积与前列腺癌穿刺阳性率的相关性研究[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2018, 38(4): 537-539.
- [40] PORCARO A B, TAFURI A, SEBBEN M, et al. Prostate volume index and prostatic chronic inflammation predicted low tumor load in 945 patients at baseline prostate biopsy[J]. *World J Urol*, 2020, 38(4): 957-964.
- [41] 屈武功, 董彪, 陶金, 等. 机器人辅助腹腔镜根治性前列腺切除术后切缘阳性的影响因素分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2021, 42(4): 289-293.
- [42] LOTAN T L, EPSTEIN J I. Clinical implications of changing definitions within the Gleason grading system[J]. *Nat Rev Urol*, 2010, 7(3): 136-142.
- [43] 欧阳仪, 陈东, 李永红, 等. 根治性前列腺切除术后 ISUP 病理分级较前列腺穿刺病理分级升高的预测因素[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020(2): 114-119.
- [44] STOLZENBURG J U, RABENALT R, DO M, et al. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: The University of Leipzig experience of 1, 300 cases[J]. *World J Urol*, 2007, 25(1): 45-51.
- [45] NOVARA G, FICARRA V, MOCELLIN S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(3): 382-404.
- [46] 王方明, 韩苏军, 杨飞亚, 等. 高危前列腺癌腹腔镜根治性前列腺切除术后切缘阳性的危险因素[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2021, 42(5): 349-354.
- [47] MELIA J, MOSELEY R, BALL R Y, et al. A UK-based investigation of inter- and intra-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies[J]. *Histopathology*, 2006, 48(6): 644-654.
- [48] KVÅLE R, MØLLER B, WAHLQVIST R, et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: A population-based study[J]. *BJU Int*, 2009, 103(12): 1647-1654.
- [49] YOSSEPOWITCH O, BRIGANTI A, EASTHAM J A, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: A systematic review and contemporary update[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(2): 303-313.
- [50] HACKMAN G, TAARI K, TAMMELA T L, et al. Randomised trial of adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy versus radical prostatectomy alone in prostate cancer patients with positive margins or extracapsular extension[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(5): 586-595.