

国际泌尿病理协会 2014 Gleason 分级分组系统下 前列腺癌根治术后病理升级的因素分析

卞浩¹ 欧阳骏²

[摘要] 目的:国际泌尿病理协会(ISUP)2014 共识会议在 2005 Gleason 评分的基础上提出了一套以预后区别为基础的分组系统,称为 Gleason 分级分组系统(GGGs),本研究旨在研究在 GGGs 下前列腺癌根治术后病理较穿刺病理变化情况以及根治术后发生病理升级的因素。方法:回顾性分析 2014 年 1 月~2017 年 6 月于苏州大学附属第一医院行前列腺癌根治术的 259 例患者的病例资料。通过 GGGs 将病理结果分为五组[GG1=GS≤6、GG2=GS7(3+4)、GG3=GS7(4+3)、GG4=GS8、GG5=GS9、10],通过单因素及 Logistic 回归分析研究导致根治患者 Gleason 分组(Gleason Groups,GGs)较穿刺 GGs 升级的因素。结果:259 例接受根治手术的患者中,病理一致的有 148 例(57.14%),升级 79 例(30.50%),降级 32 例(12.36%),对于全部病例,穿刺时的 GGs、临床分期>T₂ 期是根治术后病理升级的独立危险因素,对于穿刺 GG1 的病例,前列腺特异性抗原(PSA)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是术后病理升级的独立危险因素。结论:GGGs 下前列腺癌根治术后病理升级可能性仍较高,穿刺 GGs 较低和临床分期>T₂ 期患者发生病理升级可能更大,PSA 和 NLR 对于穿刺 GG1 患者病理升级具有重要的预测价值。

[关键词] 前列腺癌;前列腺癌根治术;Gleason 分级分组系统;病理升级;

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.10.009

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Predictive factors for Gleason score upgrading after radical prostatectomy in 2014 ISUP Gleason Grade Groups

BIAN Hao¹ OUYANG Jun²

(¹Department of Urology, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu, 225300, China; ²Department of Urology, First Affiliated Hospital of Soochow University)

Corresponding author: OUYANG Jun, E-mail: 18896504297@163.com

Abstract Objective: A new prostate cancer prognostic grading system (GGGs) has been proposed based on the contemporary Gleason scores by ISUP in 2014. The objective of this study was to evaluate the concordance between the GGs of prostate biopsy and radical prostatectomy (RP) specimens and to identify predictive factors for upgrading GGs. **Method:** This retrospective study included total of 259 patients undergoing RP at First Affiliated Hospital of Soochow University after prostate biopsies between January 2014 and June 2017 and the upgrading was evaluated by GGGs, which have five prognostic categories: GG1 is GS≤6, GG2 is GS3+4=7, GG3 is GS4+3=7, GG4 is GS8, and GG5 is GS9 and 10. Univariate logistic regression analyses and multivariate logistic regression analyses were applied to assess the potential factors. **Result:** The GGs of prostate biopsies and RP specimens were concordant in 57.14% of cases, while 30.5% were upgraded and 12.36% were downgraded in 259 patients. GGs at prostate biopsy and clinical T stage were significant predictors of GG upgrading in overall patients. PSA and NLR were significant predictors of GG upgrading in patients with GG1 at prostate biopsy. **Conclusion:** There are still a large part of patients with Gleason upgrading. Patients with lower GGs at prostate biopsy will have higher possibility to upgrade after RP. PSA and NLR were significant predictors of GG upgrading in patients with GG1 at prostate biopsy.

Key words prostate cancer; radical prostatectomy; Gleason Grade Groups; pathological upgrading

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是一种常见的中老年恶性肿瘤,近年来在我国的发病率逐渐上升^[1],目前对于 PCa 诊断的最可靠方法是前列腺系统性穿刺活检,Gleason 分级是应用最广泛的组织

学评价 PCa 的分级系统,对 PCa 治疗和预后有重要的意义,2014 年国际泌尿病理协会(Pathological International Society of Urological Pathology, ISUP)提出了一套以预后区别为基础的新的分组系统,称为 Gleason 分级分组系统(Gleason Grade Groups,GGGs)^[2],许多临床医师发现前列腺穿刺标本 Gleason 评分(Gleason Score,GS)与前列腺癌

¹泰州市人民医院泌尿外科(江苏泰州,225300)

²苏州大学附属第一医院泌尿外科

通信作者:欧阳骏,E-mail:18896504297@163.com

根治术后的 Gleason 评分存在差异性,该差异性使临床医师对 PCa 治疗方案的选择产生困难,本研究旨在研究 GGGs 下前列腺癌根治术后较穿刺病理变化情况及根治术后发生病理升级的因素,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2014 年 1 月~2017 年 6 月于苏州大学附属第一医院行前列腺癌根治术的患者 385 例,排除标准:①前列腺穿刺未在我院进行(62 例);②有穿刺术后放疗、内分泌治疗史患者(26 例);③有慢性或急性炎症反应患者(14 例);④合并有身体其他部位恶性肿瘤患者(12 例);⑤有血液系统、自身免疫性疾病患者(4 例);⑥原始数据提供不完整的患者(20 例)。最终有 259 例患者纳入本次研究。

1.2 研究方法

在本研究中,我们应用 GGGs 将病理结果分为五组(GG1=GS≤6、GG2=GS 3+4=7、GG3=GS 4+3=7、GG4=GS 8、GG5=GS 9 和 10)。如果前列腺根治标本的组级与前列腺穿刺标本的组级升级则为病理升级,降级则为病理降级。纳入的观察指标包括患者诊断时年龄、BMI、术前中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、前列腺体积、术前 GGs、术前总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, tPSA)、穿刺方式(经直肠超声穿刺、经直肠超声+会阴核磁共振融合穿刺)、穿刺针数阳性率、前列腺穿刺与根治手术的间隔时间、临床 T 分期。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对符合正态分布的连续性变量数据采用 *t* 检验,不符合正态分布的数据采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,通过 Logistic 回归分析各变量对根治术后病理升级的影响,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

本研究 259 例患者年龄 46~84 岁,平均(69.54±6.61)岁;BMI 17.2~56.16 kg/m²,平均(24.06±3.4) kg/m²;NLR 0.73~22.55,平均2.81±2.46;术前 tPSA 2.36~100 ng/ml,平均(27.16±25.2) ng/ml,前列腺穿刺与根治手术间隔时间 3~79 d,平均(19.12±10.19)d;前列腺体积 9.10~174.72 ml,平均(45.33±24.84) ml,穿刺针数阳性率为 6.25%~100%,平均(46.23±29.5)%。

2.2 患者大体病理 Gleason 评分情况

通过穿刺标本 Gleason 分组(Gleason Groups, GGs)与根治术后 GGs 比较,一致的有 148 例(57.14%),升级 79 例(30.50%),降级 32 例(12.36%)。研究发现穿刺病理 GG1 中有 29 例(49.15%)出现病理升级,是最容易出现病理升级的一组,其主要升级为 GG2(32.2%);病理降级的主要是穿刺病理 GG3(21.15%)、GG4(27.28%)、GG5(20.37%)。见表 1。

表 1 穿刺各组根治术后病理变化情况

例(%)

穿刺 GGs	根治 GGs 降级	根治 GGs 不变	根治 GGs 升级	根治 GGs 升级 1 组	根治 GGs 升级≥2 组
1	—	30(50.85)	29(49.15)	19(32.2)	10(16.95)
2	1(1.64)	37(60.66)	23(37.7)	16(26.23)	7(11.47)
3	11(21.15)	26(50.00)	15(28.85)	9(17.31)	6(11.54)
4	9(27.28)	12(36.36)	12(36.36)	12(36.36)	—
5	11(20.37)	43(79.63)	—	—	—

2.3 术后病理升级的单因素及多因素 Logistics 回归分析

根据根治手术前后患者病理变化,将所有病例分为两组:升级组(术后 GGs 升级≥1)、非升级组(术后 GGs 不变和术后 GGs 降级≥1)。通过对两组的单因素分析结果显示穿刺时的 GGs ($P < 0.001$)和临床分期($P = 0.007$)与术后病理升级有明显的相关性。见表 2。

Logistic 单因素分析显示,临床分期 $> T_2$ 期($P = 0.006$)是根治术后病理升级的危险因素,穿刺时的 GGs($P < 0.001$)是根治术后病理升级的保护因素,Logistic 多因素回归分析显示穿刺时的

GGs 和临床分期 $> T_2$ 期是根治术后病理升级的独立预测因子。见表 3。

2.4 穿刺 GG1 组术后病理升级的单因素及多因素 Logistics 回归分析

对于穿刺 GG1 组(Gleason 评分≤6 分)的 PCa 患者治疗方案有前列腺癌根治术、主动监测、去势治疗、内分泌治疗等,然而大体病理的升级势必会影响到泌尿外科医师对这部分患者治疗方案的选择(尤其是对是否需要主动监测的患者),从表 1 中我们发现穿刺 GG1 组有 29 例(49.15%)出现了病理升级,是最容易出现病理升级的一组,因此研究这一部分患者病理升级的因素显得十分重要。

我们从所有患者中选出穿刺病理为 GG1 组的患者,通过与根治术后的 GGs 比较,将其分为升级组(根治术后 GGs>GG1)和一致组(根治术后 GGs=GG1)。通过单因素分析显示穿刺前血清 tPSA

($P=0.003$)、术前 NLR($P=0.024$)、前列腺体积($P=0.030$)及临床分期($P=0.002$)与根治术后病理升级有明显的相关性。见表 4。

表 2 影响病理升级的临床因素及单因素分析结果

例, $\bar{x} \pm s$

变量	升级组($n=79$)	非升级组($n=180$)	P 值
年龄/岁	69.72±6.58	69.46±6.69	0.962
tPSA/(ng·ml ⁻¹)	27.96±25.13	26.99±25.24	0.422
NLR	2.67±2.35	2.86±2.52	0.481
前列腺体积/ml	42.9±24.68	46.4±24.95	0.464
穿刺方式			0.336
直肠超声	67	147	
直肠超声+会阴核磁融合	12	33	
穿刺针数阳性率/%	48.91±30.1	45.06±29.2	0.214
临床分期			0.007
T ₁	0	4	
T ₂	22	81	
T ₃	56	89	
T ₄	1	6	
穿刺时的 GGs	2.13±1.21	3.17±1.84	<0.001

表 3 所有病例根治术后病理升级的 Logistics 单因素分析和多因素分析结果

 $\bar{x} \pm s$

变量	Logistic 单因素分析			Logistic 多因素分析		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
年龄	1.006	0.97~1.05	0.770	—	—	—
tPSA	1.002	0.99~1.01	0.773	—	—	—
NLR	0.964	0.86~1.09	0.549	—	—	—
前列腺体积	0.995	0.98~1.01	0.300	—	—	—
穿刺方式						
直肠超声	1	—	—	—	—	—
直肠超声+会阴核磁融合	0.798	0.39~1.64	0.539	—	—	—
穿刺针数阳性率	1.556	0.64~3.8	0.332	—	—	—
临床分期						
≤T ₂	1	—	—	—	—	—
>T ₂	2.260	1.27~4.03	0.006	3.277	1.733~6.196	<0.001
穿刺时的 GGs	0.565	0.45~0.7	<0.001	0.520	0.412~0.656	<0.001

表 4 穿刺 GG1 患者病理升级的临床因素及单因素分析结果

例, $\bar{x} \pm s$

变量	升级组	一致组	P
年龄/岁	70.10±6.89	67.46±6.76	0.167
tPSA/(ng·ml ⁻¹)	19.57±8.43	10.30±5.32	0.003
NLR	2.88±1.56	2.63±1.32	0.024
前列腺体积/ml	40.17±20.32	52.35±23.68	0.030
穿刺方式			0.584
直肠超声	21	22	
直肠超声+会阴核磁融合	8	8	
穿刺针数阳性率/%	38.55±26.78	17.07±18.65	0.605
临床分期			0.002
T ₁	0	2	
T ₂	9	19	
T ₃	20	9	

Logistic 单因素及多因素分析显示,穿刺前血清 tPSA ($P=0.035$)、NLR ($P=0.014$)、临床分期 $\geq T_2$ 期 ($P=0.004$) 是根治术后病理升级的危险

因素,Logistic 多因素分析显示穿刺前血清 tPSA ($P=0.047$)、NLR ($P=0.033$) 是穿刺病理 GG1 组根治术后病理升级的独立预测因子。见表 5。

表 5 穿刺 GG1 患者病理升级的 Logistic 单因素和多因素回归结果

$\bar{x} \pm s$

变量	Logistic 单因素分析			Logistic 多因素分析		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
年龄	1.057	0.98~1.14	0.161	—	—	—
tPSA	1.093	1.01~1.19	0.035	1.098	1.001~1.204	0.047
NLR	1.915	1.14~3.22	0.014	2.119	1.063~4.223	0.033
前列腺体积	0.982	0.96~1.00	0.097	—	—	—
穿刺方式						
直肠超声	参照	—	—	—	—	—
直肠超声+会阴核磁融合	1.048	0.33~3.30	0.879	0.937	—	—
穿刺针数阳性率	0.994	0.98~1.013	0.518	—	—	—
临床分期						
T ₁ /T ₂	参照	—	—	—	—	—
T ₃	5.185	1.71~15.71	0.004	2.954	0.791~11.028	0.107

3 讨论

前列腺系统穿刺活检是诊断 PCa 最可靠的检查,穿刺病理结果对于临床医师对 PCa 治疗方案的选择有十分重要的意义,然而很多研究显示有一部分 PCa 患者前列腺穿刺的 Gleason 评分与根治切除术后 Gleason 评分不一致,Davies 等^[3]在对 1 251 例中低危 PCa 患者研究中发现有 31% 的患者根治术后出现 Gleason 评分升高,Evans 等^[4]对 5 339 例 PCa 患者分析发现,54.5% 的患者病理不变,31.1% 的患者出现病理升级,14.3% 的患者出现病理降级。本研究中病理结果一致的占 57.17%,升级占 30.50%,降级占 12.36%,与之前的研究相似。

在本研究中,我们发现穿刺活检结果低的 GGs 是术后病理升级的独立危险因素 ($P<0.001$),Moussa 等^[5]研究指出穿刺活检 Gleason 评分为 6 的患者有 51.1% 存在术后病理升级现象,较 Gleason 评分 ≥ 7 分者明显增高,He 等^[6]的研究发现前列腺穿刺标本的 Gleason 评分是根治术后病理升级的独立预测因子,由此我们认为在对由前列腺穿刺活检提示 Gleason 评分较低的 PCa 的治疗方案选择方面应充分考虑到病理升级的可能。

关于临床分期对于病理升级的影响目前仍有争议,Jain 等^[7]在对 862 例进行主动监测的 PCa 患者研究中发现临床分期 T₂ 期是病理升级的独立危险因素,Moussa 等^[5]在对穿刺 Gleason 评分为 6 分和 7 分 (3+4) 患者的研究中发现临床分期是病理升级的危险因素,Leyh-Bannurah 等^[8]的研究则并没有发现临床分期与病理升级有相关性,在本研

究中,我们发现临床分期 $\geq T_2$ 期在总的患者中和穿刺 GG1 患者中均是病理升级的危险因素。

PSA 是目前广泛应用于临床的 PCa 筛查指标,国内外学者对其是否能够准确预测病理升级尚存在争议,但很多学者认为 PSA 在对穿刺 GG1 组患者根治术后病理升级有预测价值,Epstein 等^[9]的一项包含 5 071 例患者的研究结果表明高 PSA 是穿刺 Gleason 评分 5~6 分患者根治手术术后 Gleason 评分升级的独立预测因子,He 等^[6]和 Wang 等^[10]的研究也表明 tPSA 是穿刺 Gleason < 6 分根治术后病理升级的危险因素,在本研究中我们发现在总的病例中,tPSA 与术后病理升级无明显的相关性,但对于穿刺 GG1 患者,tPSA ($P=0.047$) 是其术后病理升级的独立危险因素。

NLR 作为一种肿瘤相关的系统炎症反应指标,由于其检测方法简单、经济实用等优势,近年来受到了国内外学者的广泛关注。有研究表明 NLR 与肾癌、肝细胞癌、胃癌、卵巢癌等诸多恶性肿瘤的预后有关^[11]。Gokce 等^[12]研究表明 NLR 是 PCa 病理升级和生化复发的重要预测指标并且术前 NLR 越高其 Gleason 评分越高。Lorente 等^[13]认为 NLR 是接受二线化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌患者预后的十分有效的预测指标。Gazel 等^[14]研究表明 NLR 在预测前列腺根治术后去势抵抗性前列腺癌的发生上有很高的灵敏度和特异度。我们将 NLR 这一指标纳入本次研究中发现 NLR 是穿刺 GG1 患者根治术后的独立危险因素,这一结果对预测 PCa 病理升级模型的建立有十分重要的意义。

对于穿刺方式对病理升级影响,国内外对于这

方面的研究相对较少。Evans 等^[4]的研究发现经会阴前列腺穿刺相对于经直肠超声前列腺穿刺更不容易出现根治术后病理升级。Scott 等^[15]的研究显示经会阴前列腺穿刺病理升级的可能性(30.14%)低于经直肠超声前列腺穿刺(33.22%),但是二者比较差异无统计学意义($P=0.55$)。在本研究中,经直肠超声+会阴核磁融合穿刺术后病理升级的可能性(26.67%)低于经直肠超声前列腺穿刺术后病理升级的可能性(31.31%),但是二者比较差异无统计学意义($P=0.336$)。本研究中该穿刺方式样本量较低,其是否能够减少根治术后病理升级的可能尚需在更大的样本中进一步研究。

此外,在本研究中有 32 例患者根治术后出现病理降级,这可能与穿刺活检时检测到了高级别成分,但这些成分并非优势成分,因此未被纳入到根治术后病理 Gleason 评分中,和病理医师对病理标本 Gleason 评分的主观倾向性有关。

综上所述,在 GGGs 下前列腺癌根治术后病理升级发生率仍然较高,临床医师对 Gleason 评分较低及临床分期 $>T_2$ 期 PCa 治疗方案选择时应警惕病理升级的可能,对于穿刺 GG1 PCa 患者,应注意其 PSA 和 NLR 水平,采取最适宜的治疗方案。

[参考文献]

- 1 Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 115—132.
- 2 Epstein J I, Egevad L, Amin M B, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40 (2): 244—252.
- 3 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: 2221—2227.
- 4 Evans S M, Patabendi Bandarage V, Kronborg C, et al. Gleason group concordance between biopsy and radical prostatectomy specimens: A cohort study from Prostate Cancer Outcome Registry-Victoria [J]. *Prostate Int*, 2016, 4 (4): 145—151.
- 5 Moussa A S, Kattan M W, Berglund R, et al. A nomogram for predicting upgrading in patients with low-and intermediate-grade prostate cancer in the era of extended prostate sampling [J]. *BJU Int*, 2010, 105 (3): 352—358.
- 6 He B, Chen R, Gao X, et al. Nomograms for predicting Gleason upgrading in a contemporary Chinese cohort receiving radical prostatectomy after extended prostate biopsy: development and internal validation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (13): 17275—17285.
- 7 Jain S, Loblaw A, Vesprini D, et al. Gleason Upgrading with Time in a Large Prostate Cancer Active Surveillance Cohort [J]. *J Urol*, 2015, 194 (1): 79—84.
- 8 Leyh-Bannurah S R, Dell'Oglio P, Tian Z, et al. A proposal of a new nomogram for predicting upstaging in contemporary D'Amico low-risk prostate cancer patients [J]. *World J Urol*, 2017, 35 (2): 189—197.
- 9 Epstein J I, Feng Z, Trock B J, et al. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades [J]. *Eur Urol*, 2012, 61 (5): 1019—24.
- 10 Wang H, Gu L, Wu Y, et al. The values of neutrophil-lymphocyte ratio and/or prostate-specific antigen in discriminating real Gleason score ≥ 7 prostate cancer from group of biopsy-based Gleason score ≤ 6 [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17: 629.
- 11 Templeton A J, McNamara M G, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106 (6): dju124.
- 12 Gokce M I, Tangal S, Hamidi N, et al. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prediction of Gleason score upgrading and disease upstaging in low-risk prostate cancer patients eligible for active surveillance [J]. *Can Urol Assoc J*, 2016, 10 (11/12): E383—E387.
- 13 Lorente D, Mateo J, Templeton A J, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (4): 750—755.
- 14 Gazel E, Tastemur S, Acikgoz O, et al. Importance of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of PSA recurrence after radical prostatectomy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16 (5): 1813—1816.
- 15 Scott S, Samarasinghe H, Chabert C, et al. Is transperineal prostate biopsy more accurate than transrectal biopsy in determining final Gleason score and clinical risk category? A comparative analysis [J]. *BJU Int*, 2015, 116 (Suppl 3): 26—30.

(收稿日期: 2018-04-12)