

前列腺癌的早期诊断研究进展*

闫厚煜¹ 邢金春¹ 张开颜¹ 王涛¹ 白培德^{1△}

[摘要] 前列腺癌(prostate cancer, PCa)是好发于老年男性恶性肿瘤之一,占男性恶性肿瘤发病率的第2位,死亡率的第6位。而 PCa 的疾病预后与其早期诊断密切相关。近年来,关于 PCa 的早期筛查与诊断的多有研究,但具体并未予以一个完全统一的共识。故本文将从多方面 PCa 的筛查指标及辅助检查作一综述,以指导 PCa 的早期筛查与诊断。

[关键词] 前列腺癌;肿瘤标志物;早期筛查;Gleason 评分

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.03.018

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Advances in early diagnosis of prostate cancer

YAN Houyu XING Jinchun ZHANG Kaiyan WANG Tao BAI Peide

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian, 361000, China)

Corresponding author: BAI Peide, E-mail: baipeide@126.com

Abstract Prostate cancer is one of the most common malignancies in oldmales, it accounts for the second-highest incidence of all the male malignancies and the sixth highest in mortality. The prognosis of prostate cancer is closely related to its early screening. Recently, many researches about early screening and diagnosis of prostate cancer have been established. However, there is no consensus on a complete reunification. Therefore, this article mainly summarizes the screening indicators and auxiliary examinations of prostate cancer from many aspects, in order to guide the early screening and diagnosis of prostate cancer.

Key words prostate cancer, tumor marker, early screening, Gleason scores

中国是前列腺癌(prostate cancer, PCa)发病率较低的国家之一,但是近年来中国 PCa 的发病率及死亡率呈现逐年上升,2009 年北京、上海、广州的 PCa 发病率分别达到 19.30/10 万人/年、32.23/10 万人/年、17.5/10 万人/年。PCa 的早期诊断与疾病的预后密切相关。因此,PCa 的早期诊断取得越来越多的关注。目前,PCa 的诊断主要通过直肠指检(digital rectal examination, DRE)发现可疑病例,以及对血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)的监测发现。通过影像学检查发现可疑病灶,之后进行前列腺穿刺活检。虽然前列腺穿刺能够明确病理,但是前列腺穿刺是有创操作,目前临床上仍存在较多的不必要穿刺。因此,除了 PSA 外,有越来越多的文章旨在研究特异性更强的、能够提高 PCa 诊断的准确性的预测指标,故本文将回顾国内外文献从三方面叙述 PCa 的早期筛查,包括:①PCa 的血液指标,PSA 及其相关衍生物,前列腺特异性膜抗原(PSAM),4k 评分系统等;②PCa 的临床检查方法,包括经直肠二维

超声检查,融合 MRI 前列腺穿刺活检,多参数 MRI 以及限制波谱成像 MRI 等;③关于 PCa 的评分分级系统,包括新版 GS 评分和 PCa 等级分组等进行综述。

1 PCa 肿瘤标志物

1.1 PSA 及其衍生物

目前,血清 PSA 是目前唯一公认的诊断 PCa 的指标,PSA 是一种类激肽释放酶,是前列腺腺泡和导管上皮细胞分泌的具有 237 个氨基酸残基的丝氨酸蛋白酶,当 PCa 或前列腺炎破坏前列腺的屏障时。正常情况下,大多数 PSA 产生后随精液排出体外,少部分进入血液循环,当 PCa 或前列腺炎破坏前列腺的屏障时,导致 PSA 释放入血。临床上实际测得的 PSA 由几个衍生物组成,包括总 PAS(tPSA)、前列腺特异抗原与抗糜蛋白酶复合物(PSA-ACT)、不与 ACT 结合的游离 PSA(fPSA)、完整 PSA(iPSA)以及人体舒血管素 2(hk2)^[1-2]。

游离 PSA 比值(fPSA%)是指血清 fPSA 与 tPSA 的的比值。当患者血清 PSA 值位于 4~10 ng/mL 时,fPSA 水平与 PCa 的发生率呈负相关。目前,国内推荐以 0.16 作为 f/tPSA 切点值,在血清 tPSA 处于 10~100 μg/L 尤其是处于 10~40 μg/L 这一区间时,f/tPSA 可以显著提高诊断

*基金项目:2017 年福建省科技计划项目(No:2017D0010);
2017 年福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目(No:
2017-ZQN-81)

¹ 厦门大学附属第一医院泌尿外科(福建厦门,361000)

[△] 审校者

通信作者:白培德, E-mail: baipeide@126.com

PCa的特异性和敏感性,降低过度诊断和过度治疗的风险,减少有创操作或相关检查给患者带来的心理和身体上的痛苦或负担。特别是当血清tPSA处于以上范围且 $f/tPSA \leq 0.145$ 时,需给予足够重视,应行前列腺穿刺活检明确诊断^[3]。根据林毅等^[4]报道,以0.16作为fPSA/tPSA的比值判断上限时,对于PCa的诊断的敏感性、特异性均较单独使用fPSA或tPSA高。

PSA密度(PSAD)是PSA值与前列腺体积的比值。PCa及良性前列腺增生(BPH)患者均可出现PSA升高,此时,引入PSAD可用于鉴别二者:PSAD越低,BPH的可能性越大;PSAD越高,PCa的可能性则越高^[5]。Liu等^[6]研究报道,当PSAD切点值为0.15 ng/mL/cc,PCa诊断的敏感性为72.3%,特异性为51.1%。然而,也有报道显示,0.15 ng/mL/cc作为切点值的灵敏度不足,漏诊率达30.6%^[7]。所以PASD不足以作为诊断PCa的单独指标,仍需要与其他诊断指标进行综合评价。

PSA速率(PSAV)即PSA在一段时间内的变化率,通常在2年内至少检测3次血清PSA浓度变化并计算PSA值的绝对年增加量,其正常值为每年 <0.35 ng/mL。如果每年 $PSAV > 0.35$ ng/mL,应怀疑PCa可能^[8]。也有报道显示,PSAV还与PCa死亡风险有相关性, $PSAV > 0.35$ ng/mL/y及 $PSAV \leq 0.35$ ng/mL/y的患者25年生存率分别为54%、92%,死亡率分别为1240/10000、140/10000^[9]。但PSAV对于提高诊断准确性的作用较小,且置信区间较宽,所以不能单独作为一个诊断PCa的指标^[10]。

4K评分(4K score)是综合考量fPSA、tPSA、hK2、PSA、年龄、DRE结果和患者之前的活检状态的一项综合指标。Vickers等^[11]研究显示,4K score可以帮助预测血清PAS值升高的患者的前列腺穿刺结果。多项研究均显示,4K score对PCa具有很高的判别价值,使用4K score能明显减少不必要的前列腺活检^[12-15]。因此,对疑似PCa患者进行前列腺穿刺活检之前,建议进行4K score预先评估。

1.2 PSMA

PSMA是存在于前列腺上皮细胞膜的Ⅱ型跨膜糖蛋白^[16],它在PCa组织中比正常的前列腺组织表达高,并且在低分化、进展期、激素难治性及转移性的PCa中表达进一步增高。根据Meller等^[17]和Tsourlakakis等^[18]的研究报道,PSMA可以指导PCa的激素靶向疗法,并且其表达的高度同质性可以作为抗PCa药物靶标。根据国内一项相关性研究,PSAMR和Gleason评分呈正相关、和前列腺癌临床分期参数间明显正相关,并且可以评估

患者预后^[19]。另有研究指出,在分化级别越低的PCa组织细胞中,PSMA的表达率则越高,因而可以预期,PSMA有可能成为PCa灰区中用于预测侵袭性肿瘤预后的重要指标^[20]。

1.3 hK2

血管舒张素是一种主要在心脏合成,由37个氨基酸组成的多肽,在前列腺组织也发现了hK2成员,其基因序列与PSA同源。研究指出,PCa组织的hK2表达比正常前列腺组织高。PSA属于人体舒血管素家族。最新研究发现,血清hK2水平可以用于早期预测及诊断PCa^[21]。并且Shang等^[22]研究发现,hK2在对抗去势抵抗性PCa的治疗中可以作为一个潜在的治疗靶点。

1.4 前列腺健康指数(PHI)

PHI定义为 $(p2PSA/free PSA) \times tPSA$ 。其中血清前列腺特异性抗原同源异构体(p2PSA)是PSA的一种同源异构体,p2PSA因不能被hK2激活而稳定存在于血液中。p2PSA升高在PCa患者血清样本具有显著的特异性。由于血清p2PSA的检测方法简单快捷,成本低廉,检测效能显著好于PSA,被2016年NCCN PCa早期诊断指南所推荐。一项多中心研究报道显示,当PHI的切点值设定在24时,它对侵袭性PCa具有95%的敏感性,并且能避免41%不必要的穿刺活检^[23]。另一项研究显示,PCa患者前列腺特异性抗原前体百分比(%p2PSA)和PHI值显著高于正常人群,这2个指标诊断PCa的曲线下面积分别为0.72和0.74。由此可以看出PHI具有更好的临床诊断参考价值,并且检测侵袭性PCa的敏感度更高^[24]。

1.5 激肽释放酶(KLK)

KLK是一类丝氨酸蛋白酶,具有一系列组织特异性和蛋白水解功能。PSA即与其中KLK3基因密切相关。一项针对加拿大PCa人群的研究发现,变异的KLK6基因是影响患者预后的独立危险因素,KLK6基因变异的患者即便是接受了根治性治疗,肿瘤复发的概率是没有携带突变基因患者的3倍。所以,KLK6基因检测或将成为判断PCa患者预后的指标之一^[25]。

2 PCa的临床检查方法

2.1 经直肠超声检查(TRUS)

TRUS是前列腺疾病首选的影像学方法,同时应用彩色多普勒超声更能提高PCa的检出率,但有大样本前瞻性研究报道,TRUS在诊断PCa的敏感度为81%,特异性为68%,阳性预测值(PPV)为66%,阴性预测值(NPV)为82%,所以与其他方法相比,其诊断效能仍有待提高^[26]。此后学界引出了一项新技术,即基于超声的弹性成像技术。弹性成像是一种基于超声成像技术的概念,在良性和

恶性组织的弹性特性之间存在显著差异。可通过对组织硬度和弹性进行可视化检查,而 PCa 组织通常比周围组织更硬,所以可以通过弹性成像队 PCa 组织进行筛查。有研究报道,弹性成像超声用于检测 PCa 的敏感性介于 0.71~0.82 之间,特异性介于 0.60~0.95 之间^[27]。并且弹性成像超声引导下的靶向活检对于 PCa 的检出率比普通活检高出 2.9 倍^[28]。

2.2 MRI 融合超声引导下前列腺穿刺活检(MRI-TRUS)

MRI-TRUS 是通过 MRI 成像联合经直肠超声成像进行实时监测,从而形成三维前列腺影像进行检查,再进行穿刺活检定位的检测手段。有前瞻性研究报道,MRI-TRUS 较传统 12 针穿刺活检方式在 Gleason 评分 $\geq 4+3$ 分时能增加约 67% 的检出率,获得更加有效的活检结果,并且明显减少了重复的穿刺活检、过度治疗以及治疗延误或误诊^[29-30]。

2.3 多参数 MRI(mp-MRI)

mp-MRI 引导的靶向活检,可以增加有临床意义的 PCa 的检测敏感性,同时可以改善疾病的危险分层。要被认为是“多参数”,MRI 影像就必须是除解剖 T2 加权像以外至少一个序列所取得的影像,如磁共振弥散加权成像(DWI)或动态增强成像(DCE)。在 MRI-TRUS 融合活检中,mp-MRI 是和超声共同实时作用的,以发现可疑病灶的存在。目前多参数 MRI 被普遍认为是检测 PCa 的最佳影像学方法^[31]。有研究表明,多参数磁共振成像用于检测 PCa 患者的前列腺、前列腺外周带和前列腺中心腺的阳性预测值分别为 98%、98% 和 100%。磁共振成像序列对直径 >5 mm 的肿瘤以及 Gleason 评分较高(>7 分)的患者的敏感性更高($P<0.05$)^[32]。mp-MRI 使影像学在 PCa 的早期定位、鉴别、病理分期及侵袭性的评估方面更加完善^[33]。随着最新研究的深入,多中心、大样本研究的研究进展以及扫描参数的优化,相信未来 mp-MRI 检查将在 PCa 的早期诊断及鉴别中发挥越来越大的作用。

2.4 限制波谱成像 MRI(RSI-MRI)

近年来国外研究报道,普通的 MRI 对于 PCa 的诊断缺乏一定的敏感性,并且对于 PCa 的明确分期具有一定的局限性,为此引入了 RSI-MRI 这一技术^[34]。在区分正常前列腺组织和 PCa 组织的检测评价中,RSI-MRI 较普通 MRI 的具有更好的性能,其 AUC 分别为 0.94 和 0.85($P=0.04$),并且对肿瘤的侵袭性和分级具有更好的预测作用^[35]。

3 PCa 的评分系统

3.1 Gleason 评分系统(GS)

GS 出现于 20 世纪 60 年代,在 70 年代最初分类进行了补充,称之为修改系统。1993 年,WHO 开始推荐使用这个 GS,由主要生长方式(分级)和次要生长方式(分级)相加得出 GS,如果只有一种生长方式(分级)要进行叠加得出 GS。是目前广泛被采用的前列腺腺癌组织学分级的方法,成为制定 PCa 治疗方案的重要参考指标。最新的 GS 由国际泌尿病理协会(ISUP)于 2014 年对于其 2005 年修订的版本进行进一步修订更新后所得。相对于 2005 年 ISUP 所修订的评分系统,2014 年 ISUP 主要作出了以下修改:①不论形态学表现如何,筛状腺体都应被分于级别 4;②不论形态学表现如何,肾小球样腺体都应被分于级别 4;③前列腺黏液癌的分级应根据其基础生长模式进行区分,而不是全部归入级别 4;④非侵袭性前列腺导管内癌不应该被定义成为一个 Gleason 评分,而应将其与前列腺的不变性关系进行评价;⑤在形态良好的腺体间偶尔/看似形成了分化不良或融合腺体不足以予以诊断为级别 4;⑥当形态学分级存在级别 3 或级别 4 分级不清的情况下,优先选择较低的分级;⑦分级 3 的情况下,允许存在分支腺体;⑧当存在坚固的中或大网状玫瑰样空间结构应被分至级别 5;⑨当存在明显的坏死灶,即使该坏死灶为局限性的,依然应分为级别 5^[36]。

3.2 Gleason 分级分组系统(GGGs)

尽管于 2005 和 2014 年进行了修改,但 Gleason 评分系统仍存在着缺陷,当 GS=6 分的最低分时,可能被误分至其他分级,而 $3+4=7$ 和 $4+3=7$ 通常容易被认为是相同的预后组^[37]。近年来,由 ISUP 和 2016 世界卫生组织蓝皮书提出了一个新的 PCa 5 级评分系统,该系统根据 GS 评分,将 PCa 的分级分为 5 级,并且每级都于 PCa 的生化复发风险有相关性^[38-39]。GGG1 级:Gleason grades ≤ 6 ; GGG2 级:Gleason grades $3+4$; GGG3 级:Gleason grades $4+3$; GGG4 级:Gleason grades 8; GGG5 级:Gleason grades $8\sim 10$ ^[38]。

新的 PCa 分级系统具有以下优点:比现有系统更精确的分级,不仅可以显著地预测 PCa 根治术后和放疗后生化复发的风险,且精确性与以往的评分系统并无明显差异,简化的 5 级分级系统,最低级别为 1,并且有可能减少对于 PCa 的过度治疗^[37]。

4 总结和展望

综上所述,PCa 在我国人群中的发病率逐年升高,随着人们对其的不断重视与研究,现阶段人们不仅对经典的 PCa 早期筛查指标和辅助检查手段

进行了更加深入的研究,同时也探索出了一些更加新颖,更加实用,并且兼具高敏感性和特异性的方法等。无论怎样,我们期待更多、更好的新指标和新手段应用于临床,并相辅相成,形成一套高效且准确的指标,更好的造福患者。

[参考文献]

- 1 Killick E, Bancroft E, Kote-Jarai Z, et al. Beyond prostate-specific antigen-future biomarkers for the early detection and management of prostate cancer[J]. Clin Oncol(R Coll Radiol), 2012, 24(8): 545—55.
- 2 Queisser A, Hagedorn SA, Braun M, et al. Comparison of different prostatic markers in lymph node and distant metastases of prostate cancer[J]. Mod Pathol, 2015, 28(1): 138—145.
- 3 王祺, 李彦锋, 江军, 等. PCa 诊断中 f/tPSA 比值在灰区外的应用价值研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(9): 787—792.
- 4 林毅, 李黎明, 强万明, 等. 游离与总 PSA 比值检测在前列腺癌诊断中的作用[J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(4): 287—287.
- 5 Feng ZJ, Xue C, Wen JM, et al. PSAD Test in the Diagnosis of Prostate Cancer: a Meta-Analysis[J]. Clin Lab, 2017, 63(1): 147—155.
- 6 Liu M, Hou HM, Li X, et al. Value of prostate volume, PSAD and F/T in the detection of prostate cancer in males with PSA 4-10 mug/L[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2016, 38(7): 526—529.
- 7 Lujan M, Paez A, Llanes L, et al. Prostate specific antigen density. Is there a role for this parameter when screening for prostate cancer? [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2001, 4(3): 146—149.
- 8 Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease[J]. Jama, 1992, 267(16): 2215—2220.
- 9 Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(21): 1521—1527.
- 10 O'brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22): 3591—3597.
- 11 Vickers A, Cronin A, Roobol M, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15): 2493—2498.
- 12 Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the Protec T study[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(7): djv095.
- 13 Vickers AJ, Gupta A, Savage CJ, et al. A panel of kallikrein marker predicts prostate cancer in a large, population-based cohort followed for 15 years without screening[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(2): 255—261.
- 14 Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4K score accurately identifies men with high-grade prostate cancer[J]. Eur Urol, 2015, 68(3): 464—470.
- 15 Konety B, Zappala SM, Parekh DJ, et al. The 4Kscore (R) Test Reduces Prostate Biopsy Rates in Community and Academic Urology Practices[J]. Rev Urol, 2015, 17(4): 231—240.
- 16 Barinka C, Rojas C, Slusher B, et al. Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer [J]. Curr Med Chem, 2012, 19(6): 856—870.
- 17 Meller B, Bremmer F, Sahlmann CO, et al. Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen(PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy [J]. EJNMMI Res, 2015, 5(1): 66.
- 18 Tsourlakis MC, Klein F, Kluth M, et al. PSMA expression is highly homogenous in primary prostate cancer [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015, 23(6): 449—455.
- 19 陈志强, 张志根. PSAM 和 PSAMR 与 Gleason 评分及临床分期的相关性研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(3): 229—231.
- 20 Shen D, Xie F, Edwards WB. Evaluation of phage display discovered peptides as ligands for prostate-specific membrane antigen(PSMA)[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68339.
- 21 Bachour DM, Chahin E, Al-Fahoum S. Human Kallikrein-2, Prostate Specific Antigen and Free-Prostate Specific Antigen in Combination to Discriminate Prostate Cancer from Benign Diseases in Syrian Patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(16): 7085—7088.
- 22 Shang Z, Niu Y, Cai Q, et al. Human kallikrein 2 (KLK2) promotes prostate cancer cell growth via function as a modulator to promote the ARA70-enhanced androgen receptor transactivation [J]. Tumour Biol, 2014, 35(3): 1881—1890.
- 23 De La Calle C, Patil D, Wei JT, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men[J]. J Urol, 2015, 194(1): 65—72.
- 24 Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, et al. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer [J]. Clin Chem, 2013, 59(1): 306—314.
- 25 Thorek DL, Evans MJ, Carlsson SV, et al. Prostate-spe-

- cific kallikrein-related peptidases and their relation to prostate cancer biology and detection. Established relevance and emerging roles[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(3):484—492.
- 26 Ezquer A, Ortega Hrescak MC, Sanagua C, et al. Transrectal doppler ultrasound during prostate biopsy: clinical utility and limitations[J]. *Actas Urol Esp*, 2015, 39(1):13—19.
- 27 Aboumarzouk OM, Ogston S, Huang Z, et al. Diagnostic accuracy of transrectal elastosonography (TRES) imaging for the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *BJU Int*, 2012, 110(10):1414—1423.
- 28 Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, et al. Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection[J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(9):2278—2285.
- 29 Siddiqui MM, 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.
- 30 Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(4):809—815.
- 31 Lee DJ, Ahmed HU, Moore CM, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in the management and diagnosis of prostate cancer: current applications and strategies[J]. *Curr Urol Rep*, 2014, 15(3):390.
- 32 Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds[J]. *J Urol*, 2011, 186(5):1818—1824.
- 33 Dias JL, Pina JM, Joao R, et al. Prostate Cancer: The Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging[J]. *Acta Med Port*, 2015, 28(2):240—249.
- 34 Rakow-Penner RA, White NS, Parsons JK, et al. Novel technique for characterizing prostate cancer utilizing MRI restriction spectrum imaging: proof of principle and initial clinical experience with extraprostatic extension[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015, 18(1):81—85.
- 35 Mccammack KC, Kane CJ, Parsons JK, et al. In vivo prostate cancer detection and grading using restriction spectrum imaging-MRI[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(2):168—173.
- 36 Epstein JI, Egevad L, Amin MB, 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.
- 37 Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(3):428—435.
- 38 Rubin MA, Girelli G, Demichelis F. Genomic Correlates to the Newly Proposed Grading Prognostic Groups for Prostate Cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(4):557—560.
- 39 Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, et al. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(6):1135—1141.

(收稿日期:2018-07-08)