

ERG 在前列腺癌中的表达及其与 Ki-67 联合的预后预测价值*

吴涵¹ 庞庆阳¹ 花梅免¹ 柳文强¹ 杨懿人¹ 施晓磊¹ 张威¹

[摘要] 目的:通过前瞻性队列研究,探讨 ETS 相关基因(ETS-related gene, ERG)扩增水平作为前列腺癌根治术患者预后预测指标的价值。方法:通过荧光原位杂交的方法检测前列腺癌根治术患者组织样本中的 ERG 扩增水平,与患者的血清 PSA 水平、病理 Gleason 评分、病理分期、Ki-67 表达水平进行相关性分析,并对患者的生化复发情况进行预测。结果:前瞻性队列共纳入 152 例接受前列腺癌根治术的患者,其中有 53 例的组织标本为 ERG 阳性(34.9%)。ERG 扩增水平与病理 Gleason 评分($P < 0.05$)和 Ki-67 表达水平($P < 0.05$)显著相关。ERG 阳性率在 Gleason 评分 6 分、7 分和 >7 分组中分别为 59%、39%和 14%,而在 Ki-67 阳性比例 $<2%$ 、 $2\% \sim 10%$ 和 $>10%$ 组中分别为 46%、26%和 22%。此外,ERG 扩增阳性在低血清 PSA($P = 0.256$)和低病理 T 分期($P = 0.200$)的患者中更常见,但差异无统计学意义。Cox 回归分析发现 ERG 阴性($HR = 0.42, 95\%CI: 0.17 \sim 1.03$)和 Ki-67 高表达($HR = 1.00, 95\%CI: 0.96 \sim 1.02$)均是前列腺癌根治术后患者生化复发的独立危险因素。根据 Kaplan-Meier 生存分析证实 ERG 阴性同时 Ki-67 高表达组的患者无生化复发生存时间最短,其次是 ERG 阴性同时 Ki-67 低表达组($P = 0.058$)和 ERG 阳性同时 Ki-67 低表达组($P < 0.01$),而 ERG 阳性同时 Ki-67 高表达组($P < 0.001$)的无疾病进展生存时间最长。结论:在 ERG 整体阳性比例较低的人群中,ERG 扩增水平是前列腺癌根治术后患者生化复发的独立预后因素。ERG 与 Ki-67 等其他生物标志物的联合应用具有更理想的预测效能。

[关键词] 前列腺癌;前列腺癌根治术;ETS 相关基因;生物标志物;生存预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.08.005

[中图分类号] R737.25 [文献标志码] A

Expression of ERG in prostate cancer and its prognostic value combined with Ki-67

WU Han PANG Qingyang HUA Meimian LIU Wenqiang
YANG Yiren SHI Xiaolei ZHANG Wei

(Department of Urology, Changhai Hospital, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai, 200433, China)

Corresponding author: ZHANG Wei, E-mail: zhweismmu@163.com

Abstract Objective: To prospectively investigate the value of ETS-related gene(ERG) as a prognostic factor in patients undergoing radical prostatectomy. **Methods:** The amplification level of ERG in tissue samples of patients undergoing radical prostatectomy was detected by fluorescence in situ hybridization. The correlation between ERG amplification level and serum PSA level, Gleason score, pathological stage and Ki-67 expression level were analyzed, and the predictive value for biochemical recurrence was estimated. **Results:** A total of 152 patients who underwent radical prostatectomy were included, of which ERG was positive in 53 prostate cancer samples (34.9%). ERG was significantly associated with postoperative Gleason score($P < 0.05$) and Ki-67 positive percentage($P < 0.05$). The positive rate of ERG was significantly higher in patients with Gleason score=6(59%), compared with those having Gleason score=7(39%) or Gleason score >7 (14%). The positive rate of ERG was significantly higher in patients with Ki-67 positive percentage $<2%$ (46%), compared with those having Ki-67 positive percentage $2\% \sim 10%$ (26%) and $>10%$ (22%). Furthermore, positive expression of ERG occurred more frequently in patients with lower PSA($P = 0.256$) and lower pathological T stage($P = 0.200$), but without statistically significant. Cox regression analysis showed that both ERG negative($HR = 0.42, 95\%CI: 0.17 \sim 1.03$) and high Ki-67 expression($HR = 1.00, 95\%CI: 0.96 \sim 1.02$) were independent risk factors for biochemical recurrence in patients after radical prostatectomy. Kaplan-Meier survival analysis confirmed that the subset of pa-

*基金项目:海军军医大学启航人才项目(2021);长海医院基础医学研究专项(No:2021JCMS04);国家自然科学基金青年项目(No:81802581)

¹海军军医大学第一附属医院(长海医院)泌尿外科(上海,200433)

通信作者:张威,E-mail:zhweismmu@163.com

tients with negative *ERG* and high Ki-67 had the significant shorter biochemical recurrence-free survival compared to those with positive *ERG* and high Ki-67 ($P < 0.001$) or those with positive *ERG* and low Ki-67 ($P < 0.01$), while marginally shorter survival compared to those with negative *ERG* and low Ki-67 ($P = 0.058$). **Conclusion:** Among the population with a low prevalence of *ERG* positive, *ERG* status is an independent prognostic factor for survival outcomes in patients undergoing radical prostatectomy. The combined application of *ERG* with other biomarkers such as Ki-67 might have better potential predictive value.

Key words prostate cancer; radical prostatectomy; ETS-related gene; biomarker; survival prognosis

PSA 筛查大大提高了前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 的检出率, 然而 PCa 的分子病理分型具有高度异质性, 目前的临床病理参数不能完全区分潜在致命性与惰性肿瘤^[1]。因此, 迫切需要新的预后生物标志物对 PCa 进行更精准的分子分型, 以平衡疾病进展的潜在风险与治疗措施的可能获益。

ETS 相关基因 (ETS-related gene, *ERG*) 作为 ETS 转录因子家族的一员, 是 PCa 中最常见的高表达原癌基因。该基因编码的蛋白作为转录的激活剂或抑制剂, 在增殖、分化、凋亡和其他细胞过程中发挥调控作用^[2]。在高加索人群中, 有 40%~70% 的 PCa 患者存在 *ERG* 扩增阳性, 然而在亚洲 PCa 患者人群中, *ERG* 的阳性比例相对较低^[3-5]。由于染色体易位或中间缺失, 含有雄激素敏感性元件的 *TMPRSS2* 启动子区与 *ERG* 的编码区融合, 进而导致癌基因 *ERG* 在雄激素的诱导下高表达^[6]。*TMPRSS2*:*ERG* 融合基因是欧美人群 PCa 中最常见的基因突变, 其在经由 PSA 筛查发现的 PCa 队列中的阳性比例可达 50% 左右^[7]。*ERG* 基因或蛋白的检测在 PCa 病理诊断中发挥着重要作用, 但其预后价值存在较大争议。

有研究指出, 高表达 *ERG* 与 PCa 侵袭性表型有关, 如更高的 Gleason 评分、病理分期和较差的预后^[3,8]。然而, 也有研究表明, *ERG* 的高表达与肿瘤高侵袭性和患者不良预后之间没有相关性或呈负相关^[9-11]。在本研究中, 我们拟通过前瞻性队列研究, 探讨 *ERG* 扩增水平作为前列腺癌根治术患者预后预测指标的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为单一队列, 采用前瞻性队列研究方法, 纳入 2018 年 8 月—2020 年 2 月期间在海军军医大学第一附属医院接受前列腺癌根治术的患者, 所有患者的随访截止时间为 2022 年 2 月。排除标准为接受过术前新辅助内分泌治疗或术后辅助内分泌治疗或放射治疗的患者。

1.2 临床资料及研究指标

患者的术前最高血清前列腺特异性抗原 (PSA) 水平, 术后的 Gleason 评分、病理分期、荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测的 *ERG* 扩增水平和免疫组化 (immunohistochemistry, IHC) 检测的 Ki-67 蛋白表达水

平均被采集。通过 FISH 的方法检测前列腺癌根治术患者组织样本中的 *ERG* 扩增水平, 与患者的血清 PSA 水平、病理 Gleason 评分、病理分期、Ki-67 表达水平进行相关性分析, 并对患者的生化复发情况进行预测。术后每 3 个月电话随访 1 次最新的 PSA 检测结果, 直至患者出现生化复发或失访为止。本研究中将前列腺癌根治术后, 在影像学检查阴性的前提下, 连续 2 次 PSA ≥ 0.2 ng/mL 定义为生化复发。本研究得到海军军医大学第一附属医院伦理委员会批准 (No: CHEC2021-091), 所有患者均签署书面知情同意。

1.3 统计学方法

所有统计学分析均使用 Stata 软件 12.0 版本进行。采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis *H* 检验评估 *ERG* 扩增水平与术前 PSA 水平、术后 Gleason 评分、病理 T 分期和 Ki-67 蛋白表达水平等临床病理指标之间的相关性。此外, 采用 Cox 回归分析确定前列腺癌根治术后生化复发的危险因素。最后, 采用 Kaplan-Meier 生存分析评估 *ERG* 扩增水平联合 Ki-67 蛋白表达水平用于预测前列腺癌根治术后无生化复发生存时间的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

本研究共纳入 152 例具有完整随访资料的 PCa 患者, 纳入患者的平均年龄为 66 岁 (范围: 48~79 岁), 中位 PSA 水平为 15.7 ng/mL (范围: 4.3~305.1 ng/mL)。按不同 PSA 水平、Gleason 评分、病理 T 分期、Ki-67 蛋白表达水平的患者亚组中 *ERG* 扩增阳性患者所占比例见表 1。

在 152 例 PCa 样本中, 有 53 例 (34.9%) 呈 *ERG* 阳性。*ERG* 扩增阳性在低 PSA 水平组 ($P = 0.256$) 和低病理 T 分期组 ($P = 0.200$) 的患者中更常见, 但差异无统计学意义。值得注意的是, *ERG* 扩增状态与 PCa 患者术后 Gleason 评分和 Ki-67 蛋白表达水平显著相关 ($P < 0.05$)。其中, 与 Gleason 评分 = 7 (39%) 或 Gleason 评分 > 7 (14%) 的患者相比, Gleason 评分 = 6 (59%) 的患者 *ERG* 阳性的发生率更高。此外, Ki-67 高表达百分比 $< 2\%$ 的患者 *ERG* 阳性发生率 (46%) 明显高于 Ki-67 高表达百分比 2%~10% (26%) 和 $> 10\%$ (22%) 的患者。

表 1 亚组分析中 ERG 扩增阳性患者所占比例的比较

临床病理特征	总病例数(152 例)	病例数占比/%	ERG 扩增			P 值
			阴性(99 例)	阳性(53 例)	阳性占比/%	
PSA 水平/(ng/mL)						0.26
<10	43	28	25	18	42	
≥10	109	72	74	35	32	
Gleason 评分						
6	17	11	7	10	59	<0.05
7	98	65	60	38	39	
>7	37	24	32	5	14	
病理 T 分期						0.20
T _{2a~b}	24	16	13	11	46	
T _{2c}	76	50	47	29	38	
T _{3a}	30	20	21	9	30	
T _{3b}	22	14	18	4	18	
Ki-67 阳性比例/%						<0.05
<2	72	47	39	33	46	
2~10	53	35	39	14	26	
>10	27	18	21	6	22	

2.2 预后分析

研究队列的中位随访时间为 26 个月(范围:4~39 个月)。在 152 例患者中,24 例(15.8%)最终出现生化复发,所有患者术后的平均无生化复发生存时间为 19 个月(范围:4~33 个月)。在 53 例肿瘤组织 ERG 扩增阳性的患者中,7 例(13.2%)出现生化复发,而在 99 例肿瘤组织 ERG 扩增缺失的患者中,17 例(17.2%)出现复发。采用 Cox 回归分析得出的生化复发的潜在危险因素见表 2。

首先在单因素 Cox 回归分析中,除年龄($P=0.913$)之外的其他变量均与生化复发存在相关性($P<0.05$);进一步的多因素 Cox 回归分析明确 ERG 阴性和 Ki-67 高表达均是前列腺癌根治术后患者生化复发的独立危险因素($P<0.05$)。根据 Kaplan-Meier 生存分析,与缺乏 ERG 扩增的患者相比,ERG 阳性患者有更长的无生化复发生存时间($P<0.001$),见图 1。

表 2 影响前列腺癌根治术后生化复发的危险因素 Cox 回归分析

临床病理特征	单因素 Cox 回归			多因素 Cox 回归		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
ERG 扩增水平	0.22	0.09~0.52	<0.001	0.42	0.17~1.03	<0.05
年龄	1.00	0.96~1.04	0.913			
PSA 水平	3.62	1.29~10.16	<0.010			
Gleason 评分	3.23	2.10~4.98	<0.001	2.81	1.79~4.43	<0.01
病理 T 分期	1.87	1.33~2.61	<0.001			
Ki-67 蛋白水平	1.53	1.03~2.27	<0.050	1.00	0.96~1.02	<0.05

我们进一步检测了在不同 PSA 水平或肿瘤病理分级和分期的亚组中,ERG 状态对生化复发的预测效能。首先,在 PSA<10 ng/mL 亚组中,ERG 阳性患者较 ERG 阴性患者有着相对更长的无生化复发生存时间($P=0.067$)(图 2a),而在 PSA≥10 ng/mL 亚组中,ERG 阳性患者的无生化复发生存时间显著长于 ERG 阴性患者($P<0.05$)(图 2b)。此外,在 Gleason 评分=6($P=1.000$)和

Gleason 评分>7($P=0.994$)的患者中,ERG 扩增和缺失 2 组的生存曲线差异无统计学意义,而在 Gleason 评分=7 的患者亚组中,ERG 阳性患者的无生化复发生存时间显著长于 ERG 阴性患者($P<0.05$),见图 3。最后,在 T_{2c} 和 T_{3b} 期 PCa 患者中,ERG 状态与无生化复发生存时间显著相关。在这 2 个亚组中,相比于 ERG 阴性患者,ERG 阳性患者均在无生化复发生存时间上拥有优势($P<$

0.05)。而在 $T_{2a\sim b}$ 期 PCa($P=0.441$)和 T_{3a} 期 PCa($P=0.367$)患者中,ERG 状态对生化复发未见预测价值,见图 4。

最后,我们评估了联合 Ki-67 蛋白表达水平能否进一步提高 ERG 扩增水平对前列腺癌根治术后患者预后的预测价值。在此分析中,我们根据 ERG 扩增水平(阳性 vs 阴性)和 Ki-67 染色阳性比例($<2\%$ vs $\geq 2\%$)对所有患者进行了分组(图 5)。结果显示,ERG 阴性同时 Ki-67 高表达组的患者无生化复发生存时间最短,其次是 ERG 阴性同时 Ki-67 低表达组($P=0.058$)和 ERG 阳性同时 Ki-67 低表达组($P<0.01$),而 ERG 阳性同时 Ki-67 高表达组($P<0.001$)的无生化复发生存时间最长。

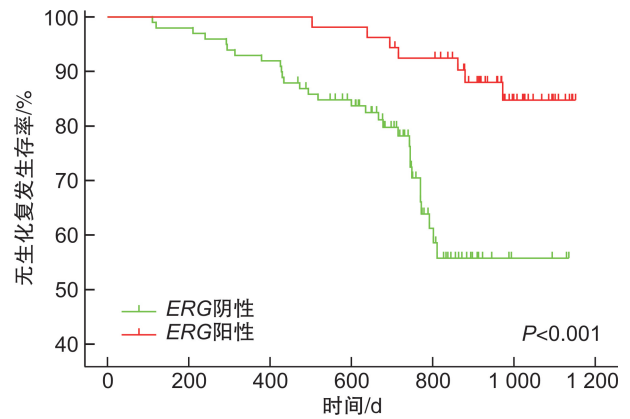
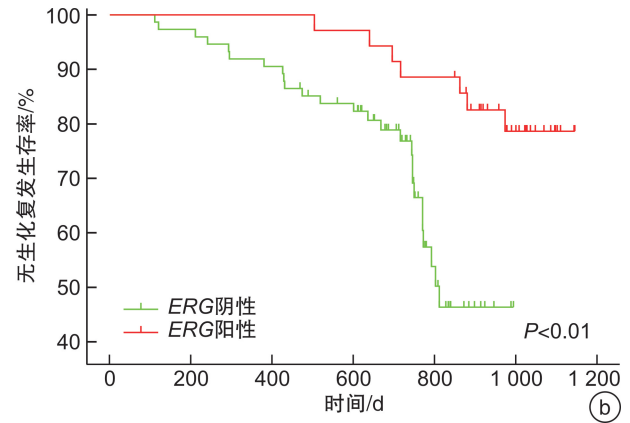
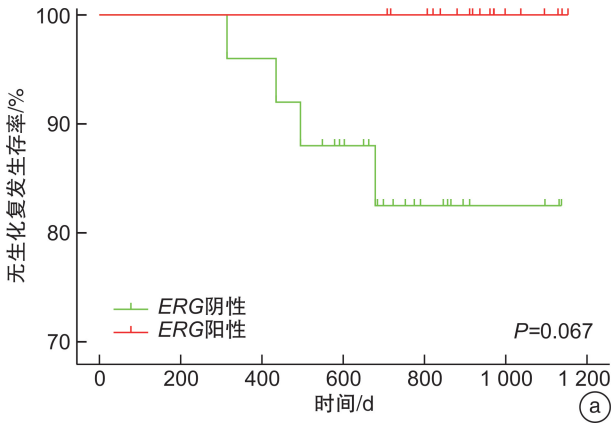
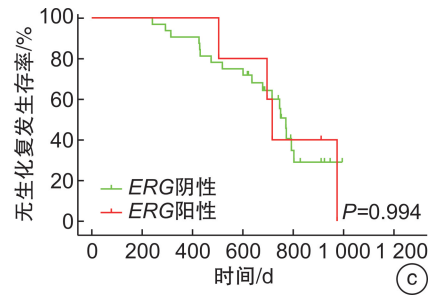
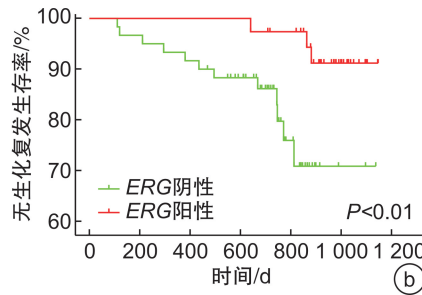
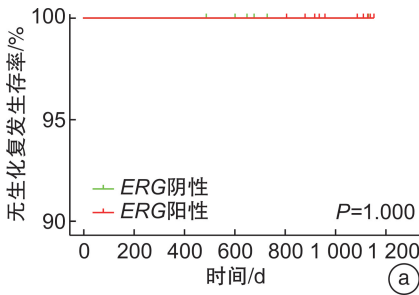


图 1 ERG 独立预测患者预后的 Kaplan-Meier 生存分析



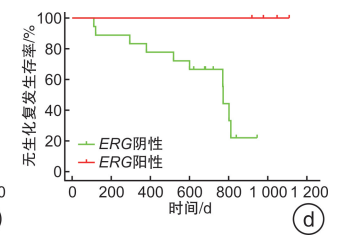
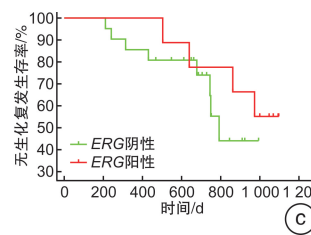
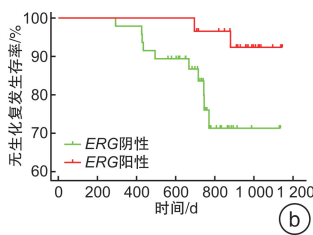
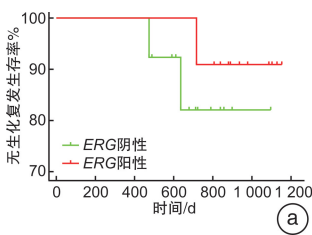
a: PSA<10 ng/mL; b: PSA≥10 ng/mL。

图 2 ERG 状态在不同 PSA 水平亚组中对生化复发的预测效能



a: Gleason 评分=6; b: Gleason 评分=7; c: Gleason 评分>7。

图 3 ERG 状态在不同 Gleason 评分亚组中对生化复发的预测效能



a: pT_{2a~b} 期; b: pT_{2c} 期; c: pT_{3a} 期; d: pT_{3b} 期。

图 4 ERG 状态在不同肿瘤病理分期亚组中对生化复发的预测效能

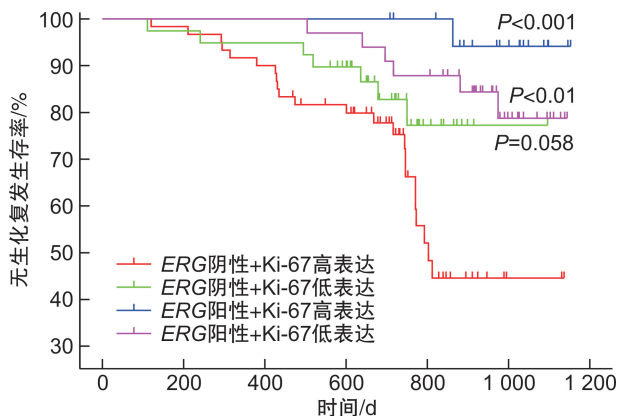


图 5 *ERG* 联合 Ki-67 预测患者预后的 Kaplan-Meier 生存分析

3 讨论

当前评估前列腺癌根治术后患者的预后情况主要基于 PCa 的病理分级和分期。然而,已建立的包括 Gleason 评分、TNM 分期和 PSA 水平在内的预后参数尚不能准确地区分不同的生存类别^[12]。因此,需要新的生物标志物以更准确地确定侵袭性 PCa 的风险和相应的术后管理策略。*TMPRSS2:ERG* 融合基因自 2005 年被发现以来,作为 PCa 进展的潜在生物标志物被广泛研究,但得出的结果存在较大差异^[13]。本研究中,我们重点关注 *ERG* 状态在接受前列腺癌根治术治疗的 PCa 患者中的预后价值,结果在 *ERG* 整体阳性比例较低的人群中,*ERG* 扩增水平是前列腺癌根治术后患者生化复发的独立预后因素。

既往研究已经证明 *ERG* 重排与 *TMPRSS2:ERG* 融合之间存在密切相关性,约 90% 的 *ERG* 高表达 PCa 中可检测到 *TMPRSS2:ERG* 融合^[14]。*ERG* 状态的评估既可以通过 IHC 的方法检测其蛋白表达水平,也可以通过 FISH 的方法检测其基因重排。多个报道显示,IHC 和 FISH 2 种方法具有较高的一致性,其灵敏度为 95.7%~100.0%,特异度为 96.5%~100.0%^[15-17]。IHC 作为临床开展最广泛的诊断检测项目之一,具有高效、便捷的特点,但其半定量的特征限制了其准确度。而 FISH 是发现基因重排的一种精确检测方法,但其检测手段专业性高、检测过程耗时较长,主要在较大综合医院开展。在本研究中,为了准确评估 *ERG* 状态,我们选择通过 FISH 检测 *ERG* 的扩增情况。

本研究结果显示,*ERG* 阴性患者的 PCa 具有更高的 Gleason 评分和更晚的病理分期,这与其他研究 PCa 患者 *ERG* 状态与临床病理因素相关性的报道结果^[18-20] 相一致。导致这一现象的可能原因为 *ERG* 作为雄激素受体的下游基因,其表达依赖于雄激素受体的活化,意味着 *ERG* 阳性的 PCa

亚型对内分泌治疗更为敏感,而 *ERG* 阴性的 PCa 亚型多为非雄激素依赖型,包括神经内分泌 PCa,均具有更强的恶性进展潜能。此外,本研究进一步发现了与 *ERG* 扩增缺失的患者相比,*ERG* 扩增阳性的患者具有无生化复发的生存优势。值得注意的是,在我们的队列中检测到的 *ERG* 阳性比例为 34.9%,与其他报道的亚洲人群队列中 *ERG* 较低的阳性比例(16%~28%)相似^[21-22],均显著低于其他报道的高加索人群队列的阳性比例(约 50%)^[23-24]。

很少有研究关注 *ERG* 状态到底在哪些特定临床病理特征的患者亚群中具备预后预测价值^[25]。我们检测了在不同 PSA 水平或肿瘤病理分级和分期的亚组中,*ERG* 状态对生化复发的预测效能,并发现了一些启发性的结果。第一,在 PSA 水平 <math>< 10 \text{ ng/mL}</math> 和 ERG 阳性患者的比例相似,表明在不同 PSA 水平的 PCa 患者中 *ERG* 状态的预后预测价值应该是一致的。随后的生存分析证实,独立于 PSA 这一参数的高低,*ERG* 扩增阳性患者比 *ERG* 扩增缺失患者具有更长的无生化复发生存时间。第二,*ERG* 的预后预测价值仅见于 Gleason 评分 = 7,而非 Gleason 评分 = 6 或 > 7 的患者亚群中。在最近的一项流行病学调查中发现,PCa 患者的 Gleason 评分以 7 分占比最多(35%),而这一亚群患者的病理特征和生存预后存在较大差异^[26]。此外,Lahdensuo 等^[27] 的研究也得出了一致的结果,同时他们还发现 *ERG* 状态和 *PTEN* 是否缺失均是预测 Gleason 评分 = 7 亚组患者的重要指标。另有研究显示,在 Gleason 评分 = 7 分患者中,最常见的重排基因即为 *ERG*^[28];提示在现有的 Gleason 评分区别患者预后之外,*ERG* 状态是影响 Gleason 评分 = 7 的 PCa 患者生存结局的另一预后危险因素。第三,*ERG* 状态与无生化复发生存时间的相关性只在 T_{2c} 和 T_{3b} 期某些肿瘤分期的 PCa 患者中观察到,而在其他肿瘤分期的患者中则未观察到,表明 *ERG* 状态不一定对接受前列腺癌根治术的各个病理分期的患者均具有预后预测价值。

未来的肿瘤患者预后预测将更依赖于由多个生物标志物所组成的联合预测模型。既往有研究表明,*ERG* 的扩增阳性或阴性提示 PCa 的高度异质性,*TP53* 和 *PTEN* 的突变或缺失在 *ERG* 阳性 PCa 中富集,而 *SPOP* 突变、*CDH1* 缺失或 *SPINK1* 高表达仅发生在 *ERG* 阴性 PCa 中^[29]。而 Ki-67 在 PCa 中有着较高的阳性表达率,且其表达与 Gleason 评分呈正相关。一项纳入 21 项研究共 5 419 例患者的 meta 分析证实,Ki-67 是与局限性 PCa 患者预后最密切的组织标志物,具有再现性、易获取及存在阳性对照的优势,可以作为 PCa

的标准化生物标志物^[30]。本研究的多因素 Cox 回归分析发现 *ERG* 阴性和 Ki-67 高表达均是前列腺癌根治术后患者生化复发的独立危险因素。因此,我们研究了 *ERG* 扩增水平和 Ki-67 蛋白表达水平的联合预测价值,并证明了 *ERG* 缺失同时 Ki-67 高表达的 PCa 是一个具有较高侵袭性的分子亚型。此外,多个研究同样分析了 *ERG* 与其他基因扩增、缺失或重排在 PCa 中的联合诊断和预后预测价值。Yoshimoto 等^[31] 的研究表明, *TM-PRSS2;ERG* 融合联合 *PTEN* 缺失是一种更具侵袭性的 PCa 表型,并且是 PCa 患者手术治疗后发生早期生化复发的预测因子。Reid 等^[32] 也指出,在保守治疗的 PCa 患者中, *PTEN* 基因缺失和 *ERG/ETV1* 基因重排同时存在预示着较短的无病生存时间。此外,有研究报道发现尿液 *TM-PRSS2;ERG* 可以提高血清 PSA 对 PCa 的诊断效能,并增加高级别 PCa 的检出率^[33]。在针对 PCa 的临床试验中,这些生物标志物的联合应用对敏感患者的选择和治疗策略的决定具有指导作用。

本研究也存在局限性,首先本研究的病例均来自单个中心,且样本量有限,研究结论需要大样本多中心研究进一步验证。此外,本研究以生化复发时间作为结局终点,需要更长的随访时间以验证该联合预测模型对总体生存时间是否同样有效。

综上所述,正如本研究所报道的 *ERG* 阳性比例为 34.9% (53/152),亚洲 PCa 患者的 *ERG* 整体阳性比例较低。*ERG* 扩增阳性与较低的 Gleason 评分和 Ki-67 蛋白表达水平显著相关。在 *ERG* 整体阳性比例较低的人群中, *ERG* 扩增水平是前列腺癌根治术后患者生化复发的独立预后因素, *ERG* 阳性患者拥有更长的无生化复发生存时间。此外, *ERG* 与 Ki-67 等其他生物标志物的联合应用具有更理想的预测效能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 韩苏军,刘飞,邢念增. 1988—2015 年中国肿瘤登记地区前列腺癌发病趋势分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2022,43(1):51-55.
- [2] Clark JP, Cooper CS. ETS gene fusions in prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2009,6(8):429-439.
- [3] Spencer ES, Johnston RB, Gordon RR, et al. Prognostic value of ERG oncoprotein in prostate cancer recurrence and cause-specific mortality[J]. Prostate, 2013, 73(9):905-912.
- [4] Ren SC, Wei GH, Liu DB, et al. Whole-genome and transcriptome sequencing of prostate cancer identify new genetic alterations driving disease progression [J]. Eur Urol, 2018,73(3):322-339.
- [5] 周文浩,龚志勇,廖波,等. *ERG* 蛋白表达与前列腺癌患者根治术后生化复发风险关系的研究[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019,39(1):1-4.
- [6] Hermans KG, van Marion R, van Dekken H, et al. *TM-PRSS2;ERG* fusion by translocation or interstitial deletion is highly relevant in androgen-dependent prostate cancer, but is bypassed in late-stage androgen receptor-negative prostate cancer [J]. Cancer Res, 2006,66(22):10658-10663.
- [7] Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent gene fusions in prostate cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2008,8(7):497-511.
- [8] Attard G, Clark J, Ambroisine L, et al. Duplication of the fusion of *TM-PRSS2* to *ERG* sequences identifies fatal human prostate cancer [J]. Oncogene, 2008, 27(3):253-263.
- [9] Minner S, Enodien M, Sirma H, et al. *ERG* status is unrelated to PSA recurrence in radically operated prostate cancer in the absence of antihormonal therapy [J]. Clin Cancer Res, 2011,17(18):5878-5888.
- [10] Kron K, Liu LY, Trudel D, et al. Correlation of *ERG* expression and DNA methylation biomarkers with adverse clinicopathologic features of prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2012,18(10):2896-2904.
- [11] Tomlins SA, Alshalalfa M, Davicioni E, et al. Characterization of 1577 primary prostate cancers reveals novel biological and clinicopathologic insights into molecular subtypes [J]. Eur Urol, 2015,68(4):555-567.
- [12] Counago F, López-Campos F, Díaz-Gavela AA, et al. Clinical applications of molecular biomarkers in prostate cancer [J]. Cancers, 2020,12(6):1550.
- [13] Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of prostate cancer [J]. Int J Mol Sci, 2022,23(22):14257.
- [14] Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of *TM-PRSS2* and *ETS* transcription factor genes in prostate cancer [J]. Science, 2005, 310(5748):644-648.
- [15] Furusato B, Tan SH, Young D, et al. *ERG* oncoprotein expression in prostate cancer: clonal progression of *ERG*-positive tumor cells and potential for *ERG*-based stratification [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2010, 13(3):228-237.
- [16] Chaux A, Albadine R, Toubaji A, et al. Immunohistochemistry for *ERG* expression as a surrogate for *TM-PRSS2-ERG* fusion detection in prostatic adenocarcinomas [J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(7):1014-1020.
- [17] Braun M, Goltz D, Adler D, et al. *ERG* protein expression and genomic rearrangement status in primary and metastatic prostate cancer: a comparative study of two monoclonal antibodies [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2012,15(2):165-169.
- [18] Morais CE, Gurgel DC, Teixeira AC, et al. Prevalence of *ERG* expression and *PTEN* loss in a Brazilian prostate cancer cohort [J]. Rev Bras De Pesquisas Med E Biol, 2019,52(12):e8483.
- [19] Abdelsalam RA, Khalifeh I, Box A, et al. Molecular

- characterization of prostate cancer in Middle Eastern population highlights differences with Western populations with prognostic implication[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(7):1701-1709.
- [20] Zhou CK, Young D, Yeboah ED, et al. TMPRSS2: ERG gene fusions in prostate cancer of West African men and a meta-analysis of racial differences[J]. *Am J Epidemiol*, 2017, 186(12):1352-1361.
- [21] Lee K, Chae JY, Kwak C, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion and clinicopathologic characteristics of Korean prostate cancer patients[J]. *Urology*, 2010, 76(5):1268. e7-1268. 13.
- [22] Miyagi Y, Sasaki T, Fujinami K, et al. ETS family-associated gene fusions in Japanese prostate cancer: analysis of 194 radical prostatectomy samples[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(11):1492-1498.
- [23] Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM. Common gene rearrangements in prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(27):3659-3668.
- [24] Magi-Galluzzi C, Tsusuki T, Elson P, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion prevalence and class are significantly different in prostate cancer of Caucasian, African-American and Japanese patients[J]. *Prostate*, 2011, 71(5):489-497.
- [25] 董隽, 肖立, 孙忠全, 等. 前列腺癌 E26 转录因子家族基因融合发生率及其与临床病理指标相关性研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2014, 35(3):195-199.
- [26] 邹博, 龙衍, 杨智明, 等. 湖南地区前列腺癌流行病学及临床病理特征分析[J]. *中华男科学杂志*, 2022, 28(9):786-791.
- [27] Lahdensuo K, Erickson A, Saarinen I, et al. Loss of PTEN expression in ERG-negative prostate cancer predicts secondary therapies and leads to shorter disease-specific survival time after radical prostatectomy[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(12):1565-1574.
- [28] Kovtun IV, Cheville JC, Murphy SJ, et al. Lineage relationship of Gleason patterns in Gleason score 7 prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(11):3275-3284.
- [29] Barbieri CE, Tomlins SA. Reprint of: the prostate cancer genome: perspectives and potential[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(2):95-102.
- [30] Berlin A, Castro-Mesta JF, Rodriguez-Romo L, et al. Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Urol Oncol*, 2017, 35(8):499-506.
- [31] Yoshimoto M, Joshua AM, Cunha IW, et al. Absence of TMPRSS2:ERG fusions and PTEN losses in prostate cancer is associated with a favorable outcome[J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(12):1451-1460.
- [32] Reid AH, Attard G, Ambrosine L, et al. Molecular characterisation of ERG, ETV1 and PTEN gene loci identifies patients at low and high risk of death from prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(4):678-684.
- [33] Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1):45-53.

(收稿日期:2022-12-02)

(上接第 588 页)

- [11] Bianchi L, Barbaresi U, Cerenelli L, et al. The impact of 3D digital reconstruction on the surgical planning of partial nephrectomy: a case-control study. still time for a novel surgical trend? [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18(6):e669-e678.
- [12] Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney[J]. *Urology*, 2012, 79(2):356-360.
- [13] Funahashi Y, Yoshino Y, Sassa N, et al. Comparison of warm and cold ischemia on renal function after partial nephrectomy [J]. *Urology*, 2014, 84(6):1408-1412.
- [14] Bertolo R, Garisto J, Dagenais J, et al. Cold versus warm ischemia robot-assisted partial nephrectomy: comparison of functional outcomes in propensity-score matched "At risk" patients[J]. *J Endourol*, 2018, 32(8):717-723.
- [15] 朱达伟, 刘川, 胡自力, 等. 肾周冰水低温技术在后腹腔镜肾部分切除术中的价值[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(4):418-421.
- [16] 张宗勤, 王正, 刘冰, 等. 机器人辅助腹腔镜肾部分切除术中冰水肾脏降温对肾功能的保护效果[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(46):3799-3803.

(收稿日期:2022-12-14)