

影响前列腺根治性切除术后 Gleason 评分升级的相关预测因素

陈治钦¹ 陈鑫阳¹ 李煜¹ 殷虎明¹ 谢贛生¹ 李纲

[摘要] Gleason 评分作为一种被广泛使用的前列腺癌分级系统,其准确评分是制定前列腺癌治疗方案的重要步骤。尽管目前穿刺活检技术在不断进步,但前列腺根治性切除术后的 Gleason 评分升级仍然很常见。Gleason 评分升级使临床医生术前低估了肿瘤的危险度,可能导致治疗不足,影响预后。本文回顾了近 6 年的相关文献,并对前列腺根治性切除术后的 Gleason 评分升级相关预测因素的研究进展进行综述,旨在帮助临床医生在前列腺癌的诊疗过程中做出精确的病情评估和有利于改善患者预后的治疗决策。

[关键词] 前列腺癌; Gleason 评分; 预测因素

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.016

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Predictive factors associated with Gleason score upgrading after radical prostatectomy

CHEN Zhiqin CHEN Xinyang LI Yu YIN Huming XIE Gansheng LI Gang

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215031, China)

Corresponding author: LI Gang, E-mail: gangli@suda.edu.cn

Abstract Gleason score is a widely used grading system for prostate cancer. Its precise determination is one of the most important initial steps in the management of prostate cancer. Despite current advances in puncture biopsy techniques, Gleason score upgrading after radical prostatectomy remains common. Gleason score upgrading causes clinicians to underestimate the risk of the tumor preoperatively, which might lead to inadequate treatments and a poorer prognosis. In this article, we review the relevant literature in the last six years and summarize the research progress in the predictive factors related to Gleason score upgrading after radical prostatectomy, aiming to help clinicians to make accurate assessment of the disease and treatment decisions conducive to the improvement of patient's prognosis during the management of prostate cancer.

Key words prostate cancer; Gleason score; predictive factors

前列腺癌(prostate cancer, PCa)目前已经成为美国男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,根据美国癌症协会的最新数据,PCa 的发病率居男性恶性肿瘤第 1 位,病死率居第 2 位^[1]。与美国相比,我国 PCa 的发病率和病死率仍然较低,但是呈现明显的上升趋势^[2],这与前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)筛查的广泛应用密不可分。目前,PCa 的治疗方案逐渐多样化,包括了主动监测(active surveillance, AS)、根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP)、内分泌治疗、冷冻疗法、高聚能超声、外放射治疗及近距离放射治疗等。面对快速增加的 PCa 患者,当务之急是选择最佳的治疗方案,而根据前列腺穿刺活检组织病

理学检查提供的 Gleason 评分是选择治疗方案的重要参考因素之一。Gleason 评分作为最广泛使用的 PCa 分级系统,于 1966 年被首次提出,它根据肿瘤的 5 种基本的形态结构来进行分级,从 1~5 代表分化从好到差,然后根据主要结构类型和次要结构类型的分值得出 Gleason 评分,即 Gleason 评分 = 主要结构类型(级别) + 次要结构类型(级别),其范围为 2~10。该系统于 2005 年经历了一次大规模改革,并在 2014 年底根据当代临床实践得到进一步修改,国际泌尿外科病理协会(International Society of Urological Pathology, ISUP)提出和发展了一个新的 5 级分组系统: Gleason 评分 ≤ 6 分被定义为预后最好的 ISUP 1 组(GG1), Gleason 评分 9~10 分被归为预后最差的 ISUP 5 组(GG5),而 Gleason 评分 7 分,即 Gleason 评分 3+

¹ 苏州大学附属第一医院泌尿外科(江苏苏州, 215031)

通信作者: 李纲, E-mail: gangli@suda.edu.cn

4 分和 Gleason 评分 4+3 分,则被定义为 ISUP 2 组(GG2)和 3 组(GG3),Gleason 评分 8 分被定义为 ISUP 4 组(GG4)^[3]。尽管目前穿刺活检技术在不断进步,但 RP 后的 Gleason 评分升级仍然很常见。Gleason 评分升级一方面可能导致高风险的 PCa 得不到正确的治疗,对于局部晚期 PCa,除了 RP,还需要联合辅助治疗,其中就包括了雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT)。有文献研究发现 ADT 对于 Gleason 评分 8 分的患者能显著提高总体生存率^[4],所以病理 Gleason 评分的低估在临床上可能延误辅助治疗的选择,另一方面升级还与前列腺包膜外侵犯、手术切缘阳性和精囊侵犯等 RP 后的不良预后有关^[5]。因此,找出术后能够预测 Gleason 评分升级的相关因素具有重

要意义。

在 2017 年发表的一篇综述中,作者检索了从 2010 年起与预测 Gleason 评分升级的相关因素有关的文献,并进行了非系统性回顾,文章中所列举的预测因素主要包括了年龄、PSA、前列腺特异抗原密度 (prostate specific antigen density, PSAD)、前列腺体积 (prostate volume, PV)、阳性针数及其百分比、穿刺阳性针的肿瘤长度还有在多参数磁共振上发现病灶^[6]。为了对 Gleason 评分升级的预测因素进行进一步研究,我们检索了 2017—2023 年发表的相关文献并进行回顾分析,从而对 RP 后 Gleason 评分升级相关因素的研究进展作一综述,并且对主要的相关因素及影响方式总结,见表 1。

表 1 Gleason 评分升级相关预测因素总结

预测因素	相关文献数	影响方式及可能机制
年龄	9	年龄增加使睾丸激素水平下降,性腺功能低下,使肿瘤更具侵袭性。
PSA 及其相关衍生指标 (PSAD、PHI)	8	PSA 是由前列腺上皮细胞及尿道周围组织分泌的一种蛋白酶,正常情况下不会入血,PCa 病变后会导致血-上皮屏障破坏,使 PSA 直接入血,因此 PSA 浓度与肿瘤恶性程度正相关。
PV	3	PV 较小和睾酮和双氢睾酮水平较低有关,较低的睾酮和双氢睾酮会影响前列腺生长因子分泌,使细胞所处的微环境利于肿瘤细胞的生长。
穿刺相关因素	10	病理错误和抽样错误会导致前列腺根治标本和穿刺标本的病理评分不匹配;前列腺肿瘤具有多灶性,前列腺阳性针数的位置和数量不太可能反映整个 PCa 疾病的严重程度和恶性程度;穿刺到手术有一定的间隔时间,在此期间肿瘤固有的侵袭性也可能导致病理升级。
影像学因素	6	影像学检查对 PCa 病变的检出效果很大程度上取决于肿瘤的大小和肿瘤的分级,较大和较高级的肿瘤在影像学上可能表现为更明显的信号,导致评分更高。
生物标志物	2	肿瘤抑制基因 DNA 甲基化的变化导致抑制基因下调,从而促进 PCa 的侵袭和转移。
BMI	4	肥胖男性 PCa 细胞增殖更快;过量脂肪能分泌各种促炎细胞因子促进肿瘤生长;肥胖男性具有高水平胰岛素和胰岛素样生长因子 1,两者能抑制细胞凋亡,促进癌变。
其他	5	PNI 的存在与抑制癌细胞凋亡有关,从而促进癌细胞增殖;血清睾酮低,前列腺生长因子分泌有限,细胞所处的微环境利于肿瘤细胞的生长;肿瘤微环境中的炎症反应有助于癌细胞的增殖和存活。

注:前列腺健康指数 (prostate health index, PHI);体重指数 (body mass index, BMI);神经浸润 (perineural invasion, PNI)。

1 年龄对 Gleason 评分升级的影响

作为一个常用的人口统计学指标,年龄是导致 Gleason 评分升级的一个常见的考虑因素。在所有纳入的文献中,总共有 9 篇文献的回顾性研究的结果中包含了年龄这一因素。Soenens 等^[7]收集了 8021 例接受过机器人辅助 RP 的患者的前瞻性数据。在这些患者中,有 2 187 例患者的 Gleason 评分升级 (27.3%),其中有 1 477 例患者 (18.4%) 从 Gleason 评分 6 分升级到更高的 Gleason 评分,包括了 1 378 例 (17.2%) 升级到 Gleason 评分 7 分和 99 例 (1.2%) 升级到 Gleason 评分 ≥8 分,在经过多变量

逻辑回归分析后,研究者确定了年龄 >60 岁是 Gleason 评分升级的独立预测因素,在 Gleason 评分从 6 分升级到 7 分和 Gleason 评分从 6 分升级到 ≥8 分的 2 个组别中比值比 (odds ratio, OR) 分别为 1.67 (95%CI: 1.35~2.10, P<0.0001) 和 1.96 (95%CI: 1.35~2.86, P<0.0004)。Altok 等^[8]也得出了相似的研究结果,他们对美国得克萨斯州休斯敦市一家癌症医院收集的 374 例接受了 RP 并且 Gleason 评分为 6 分的患者的前瞻性数据进行回顾性分析,也确定了年龄 >60 岁是 Gleason 评分升级的一项预测因素。而 Kaye 等^[9]回顾性分析了 1 966 份最初被

诊断为 GG1 级的 PCa 患者的数据, 虽然这项研究也表明了年龄是 Gleason 评分升级的一项独立预测因素, 但是他们认为年龄在预测 Gleason 评分升级的最佳分界点为 ≥ 70 岁。Kim 等^[10]除了以 65 岁作为分界点对 Gleason 评分 6 分的 PCa 患者进行研究分析, 还对年龄增长导致 Gleason 评分升级的相关解释做了讨论。他们认为与年轻男性相比, 年龄较大的男性在 PCa 诊断时更可能有较低的睾丸激素水平, 性腺功能相对低下, 导致肿瘤更具有侵袭性。而在其余 5 篇文献中^[11-15], 只是分析确认了年龄较大是一项预测因素, 并未确定最佳的分界点。笔者认为, 年龄作为 Gleason 评分升级的一项重要预测因素, 在未来的研究中有必要进一步确定更加准确的升级分界点, 从而指导临床进行更加精确的风险分级, 帮助患者选择最佳治疗方案。

2 PSA、PSAD 对 Gleason 评分升级的影响

PSA 是由前列腺上皮细胞及尿道周围组织分泌的一种蛋白酶, 正常情况下不会直接入血, PCa 变后会导致血-上皮屏障破坏, 使 PSA 直接入血, 因此 PSA 浓度与肿瘤恶性程度正相关^[16]。而 PSAD 则是由 PSA 除以 PV 所得, 它们作为 PCa 筛查、诊断、确定治疗方案及预后的重要参考指标, 在很多研究影响 Gleason 评分升级的因素的文献中都或多或少对其有所涉及。Soenens 等^[7]发现活检时 PSA 值较高 (>10 ng/mL) 是 Gleason 评分升级的一项独立预测因素, 而在 Sorce 等^[13]进行的一项涉及 7 269 例患者的大型队列研究中, 也包含了相同的结论。还有研究显示较高的 PSAD 与 Gleason 评分升级相关。Kesch 等^[17]的一项多中心研究中, 他们经过统计分析发现 PSA 及 PSAD 都是 RP 术后 Gleason 评分升级的预测因素; Huang 等^[18]的研究中则只提到了 PSAD 是 Gleason 评分升级的独立预测因素。Altok 等^[8]通过单变量及多变量逻辑回归分析并应用受试者工作特征 (ROC) 曲线来确定连续变量的最佳界值点, 可以发现 $PSAD \geq 0.13$ ng/mL/cc (灵敏度为 62.4%, 特异度为 63.8%, $P < 0.001$) 预示了 RP 后 Gleason 评分从 6 分升级到更高的分数。而在 Porcaro 等^[15]的研究中, 对 PSAD 的临界值有不同的看法, 他们认为 $PSAD \geq 0.15$ ng/mL/cc ($OR = 2.32$, $95\% CI: 1.26 \sim 4.27$, $P = 0.007$) 是预测肿瘤病理升级的独立预测因素。

3 PV 对 Gleason 评分升级的影响

Qin 等^[19]的研究中提到了 PV 越小, Gleason 评分升级的可能性就越大 ($OR = 0.94$, $95\% CI: 0.91 \sim 0.98$, $P = 0.003$), 并基于 ROC 分析后可以估计 PV 的临界值为 32.43 mL, 低于该值更容易导致 Gleason 评分升级到 ≥ 8 分, 该临界值的灵敏

度和特异度分别为 57.4% 和 75.1%。Xu 等^[20]以及 Jeon 等^[11]的研究中也分别提到了较小的 PV 是 Gleason 评分升级的一项重要的独立预测因素。这几篇文献也对 PV 作为预测因素的解释进行了一些讨论, 对可能的机制作出以下推测: 一是前列腺是激素依赖器官, 它的生长和分化与双氢睾酮的水平密切相关, 睾酮和双氢睾酮水平较低不仅会导致 PV 较小, 还限制了前列腺生长因子的分泌, 从而导致细胞所处的微环境不利于正常细胞的生长, 只有更具侵袭性的肿瘤细胞才能生长; 二是 PSA 水平也受腺体体积的影响, PV 较大的男性因为 PSA 较早地升高驱动他们进行活组织检查, 能够较早地发现肿瘤, 从而减少 RP 后 Gleason 评分升级的可能性, PV 较小则与之相反, 增加了 RP 后 Gleason 评分升级的可能性。

4 PHI 对 Gleason 评分升级的影响

血清前列腺特异性抗原同源异构体 2 (isoform [-2] prostate specific antigen, p2PSA) 是 PSA 的一种前体异构体, 于近十年前被引入, 而由 p2PSA、总前列腺特异性抗原 (total prostate specific antigen, tPSA)、游离前列腺特异性抗原 (free prostate specific antigen, fPSA) 计算得出的衍生指标 PHI 作为 PSA 的补充, 在预测 PCa 方面具有明显的优势, PHI 的计算公式如下: $PHI = (p2PSA / fPSA) \times \sqrt{tPSA}$ 。Kim 等^[21]的研究结果表明 $PHI \geq 55$ ($OR = 3.64$, $95\% CI: 1.05 \sim 12.68$, $P = 0.042$) 是 RP 标本中 Gleason 评分升级的重要预测因素, 同时也是预测 RP 标本不良病理特征的一个重要因素。在 Yan 等^[22]的研究中, 除了 PHI, PHI 密度 (prostate health index density, PHID) 也是升级的重要的独立预测因素 ($OR = 2.91$, $95\% CI: 1.18 \sim 7.14$, $P = 0.02$), 并且相比 PSA 能更好地预测 Gleason 评分升级。

5 穿刺相关因素对 Gleason 评分升级的影响

5.1 穿刺活检方式

前列腺穿刺活检是诊断 PCa 的“金标准”, 不过病理错误和抽样错误会导致前列腺根治标本和穿刺标本的病理评分不匹配^[23]。经过一百多年的发展, 前列腺穿刺技术主要经历了手指引导阶段、经直肠彩超阶段、靶向穿刺阶段。经直肠彩超引导价格低廉, 易于学习, 目前仍然是部分临床机构应用的一种穿刺活检方式, 但是随着医疗技术的发展, 靶向穿刺也逐渐在临床被普及。Xu 等^[20]的研究表明穿刺活检方式 ($P = 0.001$) 是 Gleason 评分升级的一项独立预测因素, 他们的研究纳入了 229 例 PCa 患者, 包括 92 例接受 MRI 引导活检的患者和 137 例接受经直肠超声引导活检的患者, 然后将

RP 标本的组织学结果与活检的结果进行比较,并使用单变量和多变量分析评估 Gleason 评分升级的预测因素,最终发现 MRI 引导的靶向穿刺活检有更好的准确性。在穿刺方式的基础上行饱和穿刺也是目前临床上比较常见的一种系统活检方法,饱和穿刺是否能降低最终术后病理的升级率,Calio 等^[24]对此进行了研究。他们的研究中纳入了 208 例患者,这些患者经历了系统活检及多参数磁共振成像(multi-parameter magnetic resonance imaging, mpMRI)-经直肠超声(transrectal of ultrasound, TRUS)融合活检,并从单纯系统活检结果、单纯融合活检结果及两者联合活检结果对饱和穿刺和非饱和穿刺进行统计学分析,最终发现,饱和穿刺组在 3 种结果的分析下 Gleason 评分升级风险都是小于非饱和穿刺组,但是只有在融合穿刺的结果下是差异有统计学意义的(Gleason 评分升级是 20.9% vs 36.9%, $P=0.014$)。

5.2 穿刺针数、穿刺阳性针数、穿刺阳性针数百分比

如何在增加并发症发生率的情况下确定合适的穿刺针数来减少对 Gleason 评分的低估是目前临床需要考虑的问题之一。Chung 等^[25]的研究结果表明目标针数显著影响了 Gleason 评分升级($P=0.006$),穿刺针数在 5 针或者更多的情况下可以在不增加并发症发生率的同时减少对 Gleason 评分的低估。李强等^[26]以标准穿刺针数 10 针为分界情况下对影响 Gleason 评分升级进行了分析,但是在最终的结果中,这项因素缺乏统计学意义。同时也有研究表明穿刺的阳性针数及穿刺阳性针数百分比与 Gleason 评分升级密切相关。Zhang 等^[27]研究表明阳性针数 ≥ 3 ($P=0.04$)以及阳性针数百分比比较高($P=0.016$)都是 Gleason 评分升级的保护性因素。但与之相反的是, Kaya 等^[19]的研究表明与只有 1~2 个阳性针数比, ≥ 5 个阳性针数更有可能发生 Gleason 评分升级并且不良手术病理的可能性也越高。Qin 等^[19]通过多变量逻辑回归分析发现阳性针数越多, Gleason 评分升级到 ≥ 8 分的可能性就越大($OR=3.16, P<0.001$),但是在该研究中分析发现阳性针数对于预测升级的准确性相对较低。不过前列腺肿瘤具有多灶性,前列腺阳性针数的位置和数量不太可能反映整个 PCa 疾病的严重程度和恶性程度,这也在一定程度上导致了 RP 术后标本病理与穿刺病理不匹配^[23]。

5.3 间隔时间

Soenens 等^[7]的研究发现从活检到 RP 之间的时间间隔较长,升级的风险也显著增加。Kim 等^[28]则针对时间间隔进行了专门的研究,共纳入了 427 例患者,这些患者从活检到 RP 的时间间隔

的中位数为 100 d,他们就以 100 d 为临界值进行分组分析,在最终的单变量及多变量逻辑回归分析下发现较长的时间间隔显著与病理升级相关($P=0.002$)。Meunier 等^[29]的研究认为是肿瘤固有的侵袭性导致在较长的间隔时间后发生 Gleason 评分升级。

6 影像学因素对 Gleason 评分升级的影响

作为一个快速发展并广泛应用到临床的辅助检查, mpMRI 检查能清楚地显示前列腺包膜的完整性、盆腔淋巴结受侵犯情况、骨转移病灶以及前列腺周围组织和器官是否受到肿瘤和侵犯。Shoag 等^[30]研究了活检前进行磁共振成像对活检 Gleason 评分和 RP 后 Gleason 评分之间一致性的影响。在研究中确定的 82 483 例患者中,共有 11 025 例患者的活检和前列腺切除术都进行了评分,并被纳入单变量分析中,再进行多变量逻辑回归分析以评估 MRI 的使用对活检和前列腺切除术之间 Gleason 评分变化的独立影响。正如预期的那样,在控制年龄、PSA、临床 T 分期、种族和既往活检状态的多变量逻辑回归中,活检前的 MRI 与 RP 术后 Gleason 评分的升级概率降低($OR=0.76, 95\% CI: 0.61\sim 0.95, P=0.01$)和降级概率增加($OR=1.27, 95\% CI: 1.02\sim 1.59, P=0.03$)有关,但是他们的研究由于数据库资料的限制,无法测试前列腺成像报告和数据系统(prostate imaging report and data system, PI-RADS)评分对 Gleason 评分升级的影响。而 Li 等^[31]和 Chung 等^[25]的研究虽然主要针对的并不是影像学因素对 Gleason 评分升级的影响,但是他们的研究结果都证实了 PI-RADS >3 分是 Gleason 评分升级的一项独立预测因素,影像学检查对 PCa 病变的检出效果很大程度上取决于肿瘤的大小和肿瘤的分级,较大和较高级的肿瘤在影像学上可能表现为更明显的信号,导致评分更高^[32],所以 mpMRI 和基于 mpMRI 的 PI-RADS 作为 PCa 患者的风险分层工具,帮助患者选择治疗策略并对预后方案起到参考的作用是有据可依的。

Wei 等^[33]并没有将目光固定在 mpMRI 上面,除了 mpMRI,他们还研究了超声剪切波弹性成像(ultrasonic shear wave elastography, USWE)对 RP 术后 Gleason 评分升级的影响。USWE 已成为检测和描述局限性 PCa 的一种有前景的成像方式,它可以评估整个前列腺和癌组织的组织硬度。研究者们分析了 212 例患者的数据后得出结论 USWE 发现癌组织有较高的硬度值可预测 RP 后 Gleason 评分从活检时的 ≤ 7 分(3+4)升级到 ≥ 7 分(4+3)($P=0.029$)。使用 USWE 测量组织硬度作为一种预测 Gleason 评分升级的工具,能在一定程度上做到更好地指导 PCa 患者的管理方案,

这个研究是第一个评估 USWE 在预测 Gleason 评分变化中的作用的研究,在未来研究者们可以将一部分的目光放在 USWE 上,关注其在预测 Gleason 评分变化方面的作用是否与上述研究相似,从而拓宽影像学在 PCa 患者诊断、治疗及预后等方面的应用前景。

前列腺特异性膜抗原正电子发射计算机断层扫描(prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomograph, PSMA PET/CT)是如今更为新兴的一种影像学检查方法,针对不同的放射性示踪剂,各研究人员得出的研究结论也并不相同。Zheng 等^[34]的研究是以¹⁸F-PSMA-1007 作为示踪剂,他们回顾性收集了 2019 年 7 月—2022 年 10 月在 RP 之前接受¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT 检查并且活检证实为 PCa 的患者数据,然后对其影像学特征和临床参数在预测 Gleason 评分升级方面进行分析,最终发现 PSMA 病变总摄取(total uptake of PSMA-avid lesion, PSMA-TL)是 Gleason 评分升级的一项独立预测因素($OR = 1.003, P = 0.029$)。而 Yin 等^[35]的研究是关于⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 的,通过对 67 例患者的临床及影像数据进行单变量及多变量逻辑回归分析后发现,最大标准摄取值($OR = 1.223, P = 0.003$)是病理升级的一项独立危险因素。不过 PSMA PET/CT 作为一种新兴的影像学检查,在临床上的应用尚还未全面普及,所以大部分单中心的研究收集到的临床样本量相对较少,从而影响数据分析的准确性。不过随着该项技术的推广应用,在未来的研究中应能收集到更多样本数据,对 PSMA PET/CT 的研究也会更加全面。

7 生物标志物对 Gleason 评分升级的影响

随着基因组技术在临床医学上的快速发展和应用,生物标志物作为一种新的预后和预测工具,可以在一定程度上补充 PSA 等临床指标以及影像学指标的不足之处,改善 PCa 患者的临床管理。生物标志物虽然还没有被广泛应用于临床,但是它们具有巨大的研究潜力,特别是关于肿瘤抑制基因的相关研究,肿瘤抑制基因 DNA 甲基化的变化会导致抑制基因下调,从而促进 PCa 的侵袭和转移^[36]。Qin 等^[19]的研究是关于塌陷素反应介导蛋白 4(collapsin response mediator protein4, CRMP4)的,他们先挑选了 631 例接受过 RP 的患者,这些患者都是于 2014—2019 年在多个临床中心通过穿刺活检确诊为 PCa 的,然后对他们的临床数据进行了回顾性分析,在这 631 例患者中,有 61 例(9.7%)患者的 Gleason 评分升级到 ≥ 8 分。研究者们对活检收集到的 631 例患者的前列腺组织样本进行了 CRMP4 启动子甲基化检测,并对这些统计数据进行了单变量和多变

量逻辑回归分析,确定了 CRMP4 启动子甲基化率越高,Gleason 评分升级到 ≥ 8 分的可能性就越大($OR = 1.43, 95\% CI: 1.32 \sim 1.55, P < 0.001$),ROC 曲线的比较表明,CRMP4 启动子甲基化率在预测 Gleason 评分升级时与其他差异有统计学意义的预测因素相比有最高的准确性,并且根据 ROC 曲线估计的 CRMP4 启动子甲基化率的临界值为 18.00%,该临界值的灵敏度和特异度分别为 86.9% 和 98.8%。而 Bakavicius 等^[36]则考虑的是其他肿瘤抑制基因中 DNA 甲基化变化与 Gleason 评分升级之间的关系,总共有来自单中心的 1 056 例接受过 RP 的 PCa 患者被纳入这项研究,其中 514 例患者分别通过 2 种不同的方法在术前进行过尿液样本收集,分别是术前上午在前列腺按摩后收集(199 例)及手术前立即在全身麻醉下收集导管尿液(326 例),研究者采用甲基化特异性 PCR 技术对这些患者尿液样本中的维甲酸受体 β 、RAS 关联域家族成员 1 和谷胱甘肽 S-转移酶 $\pi 1$ 进行甲基化分析。在总体队列中,有 27.2%(279/1 025)的患者出现升级,然后对 3 种基因的甲基化进行进一步评估后发现 PSA 检测与尿液中 3 种基因甲基化分析的结合是 Gleason 评分升级的一个显著预测因素($P < 0.05$),然而总体准确性的提高有限。笔者认为,上述 2 个研究中提到的生物标志物是否能在临床应用仍有待更大样本量的多中心研究去证实,并且生物标志物作为一个充满潜力的诊断、预后及预测工具,在未来会有更多的研究去挖掘不同的生物标志物与 Gleason 评分升级之间的关系。

8 BMI 对 Gleason 评分升级的影响

BMI 作为国际上常用的衡量人体胖瘦程度的一个标准,它是由体重除以身高的平方所得,同时在关于 Gleason 评分升级的相关研究中,它也是一个重要的研究方向。Takeshima 等^[37]和 Hu 等^[38]的研究中均发现较高的 BMI 是具有统计学意义的预测因子。Tomioaka 等^[23]的研究中,他们除了发现 $BMI > 25.6 \text{ kg/m}^2$ 可以作为 Gleason 评分升级的独立预测因子之外,还对其导致病理升级的可能解释作了一些讨论:一是肥胖男性的 PCa 细胞增殖更快;二是过量的脂肪能通过分泌各种促炎细胞因子促进肿瘤生长;三是肥胖男性通常具有高水平的胰岛素和胰岛素样生长因子 1,这两种物质能抑制细胞凋亡、促进癌变。

9 其他因素对 Gleason 评分升级的影响及预测模型的建立

Li 等^[31]回顾了 921 例接受过 RP 治疗的中国患者,其中 228 例 $GG \leq 2$ 的患者被纳入研究,在对相关数据进行分析后发现, PNI($OR = 1.839, P = 0.041$)是 Gleason 评分升级的一项独立预测因素,

有文章提到 PNI 的存在与抑制癌细胞凋亡有关,从而促进癌细胞增殖^[39]。Sorace 等^[13]在一项大型队列的回顾性研究中发现,与没有 Gleason 评分升级的患者相比,有 Gleason 评分升级的患者临床 TNM 分期中的 T 分期更高,在对相关数据进行统计学分析后,临床 T 分期 ≥ 2 ($OR = 1.32, P = 0.009$) 是 Gleason 评分升级的一项独立预测因素。Altok 等^[8]分析了 374 例活检 Gleason 评分为 6 分 (3+3) 的患者的资料,其中有 265 例 (70.9%) 发生了 Gleason 评分升级。他们研究发现高级别前列腺上皮内瘤变和(或)非典型小腺泡增生的存在预示了 Gleason 评分从 6 分 (3+3) 升级到更高的分数 ($P < 0.001$)。Gan 等^[40]系统回顾了包含 1 203 例低风险 PCa 患者的 5 项研究并进行了 meta 分析,研究结果显示低血清总睾酮 ($< 300 \text{ ng/dL}$) 与 RP 后 Gleason 评分升级相关 ($OR = 2.3, P < 0.001$), 因为较低的血清总睾酮会导致前列腺生长因子分泌有限,细胞所处的微环境利于肿瘤细胞的生长。在关于 Gleason 评分升级的相关研究中,炎症标志物也是一个常见的研究方向,因为肿瘤微环境中的炎症反应有助于癌细胞的增殖和存活^[41], Wang 等^[42]收集了 297 例行 RP 治疗的 PCa 患者的数据并进行研究分析,最后的研究结果表明中性粒细胞与淋巴细胞比及系统性免疫炎症指数都对 Gleason 评分升级具有预测价值。近年来,随着研究的深入,研究人员并不局限于去挖掘更多的预测因素,他们同时将目光聚焦在基于大数据和人工智能建立预测模型。另一个 Wang 等^[43]回顾性分析了 356 例单临床中心患者的资料,其中包括了年龄、BMI、tPSA、PV、PSAD、活检阳性针数、PI-RADS 评分等 14 个临床预测因素,并基于树形朴素贝叶斯算法建立了 Gleason 评分升级的预测模型,该预测模型经过检验,其准确性为 77.57%。同时他们将 Gleason 评分升级作为目标变量,14 个临床预测因素作为属性变量进行后验分析,并与多态 Birnbaum 重要性计算相结合,计算属性变量的重要性排序,最终发现淋巴结转移、穿刺阳性针数、ISUP 等级对于预测 Gleason 评分的重要性位于第一区间,而 PI-RADS 评分、PV、精囊浸润和 BMI 均位于第 2 重要区间,不过该模型缺少外部验证,对不同人群的预测效果尚不明确。罗程等^[44]的预测模型只包括了 BMI、PSA、Gleason 评分及临床 T 分期 4 个指标,虽然该预测模型的准确性通过评估能达到 0.799,与国外相关模型准确度相接近,但是其同样缺乏外部验证。

10 小结及展望

本篇综述所纳入的文献由于选择标准的设置,在选择方面具有一定局限性,其次所纳入的文献都

是基于回顾性分析,侧重的临床变量也不相同,同时大部分都是基于单中心的研究,在研究方面具有一定的局限性,所以一些潜在的预测因素仍可能被忽略掉。在未来的研究中除了通过更多的回顾性分析去发现被忽略掉的预测因素,还可以通过进行大量的大队列、多中心的随机对照试验去检验相关预测因素的临床意义。从临床角度出发,这些预测因素在临床应用上并不是孤立存在的,而是相辅相成的,基于这些因素组合起来建立一种预测模型并验证其可行性及可靠性也应是未来的一个重要的研究方向,虽然目前有多种预测模型建立,但是还是需要通过大样本多中心前瞻性研究去不断优化模型,这不仅能帮助临床医生在 PCa 的诊疗过程中做出精确的病情评估,还能做出更有利于患者预后的治疗决策。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1):7-33.
- [2] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J(Engl), 2022, 135(5):584-590.
- [3] 张丽平, 吴亚珊, 阮立文等. 前列腺癌 Gleason 分级系统新进展[J]. 新疆医学, 2023, 53(4):464-467.
- [4] Yang DD, Mahal BA, Muralidhar V, et al. Androgen deprivation therapy and overall survival for gleason 8 versus gleason 9-10 prostate cancer[J]. Eur Urol, 2019, 75(1):35-41.
- [5] Bakavicius A, Drevinskaitė M, Daniūnaitė K, et al. The impact of prostate cancer upgrading and upstaging on biochemical recurrence and cancer-specific survival[J]. Medicina(Kaunas), 2020, 56(2):61.
- [6] Alchin DR, Murphy D, Lawrentschuk N. Risk factors for Gleason Score upgrading following radical prostatectomy[J]. Minerva Urol Nefrol, 2017, 69(5):459-465.
- [7] Soenens C, Dekuyper P, De Coster G, et al. Concordance between biopsy and radical prostatectomy gleason scores: evaluation of determinants in a large-scale study of patients undergoing RARP in Belgium[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(4):2605-2612.
- [8] Altok M, Troncoso P, Achim MF, et al. Prostate cancer upgrading or downgrading of biopsy Gleason scores at radical prostatectomy: prediction of "regression to the mean" using routine clinical features with correlating biochemical relapse rates[J]. Asian J Androl, 2019, 21(6):598-604.
- [9] Kaye DR, Qi J, Morgan TM, et al. Pathological upgrading at radical prostatectomy for patients with Grade Group 1 prostate cancer: implications of confirmatory testing for patients considering active surveillance[J].

- BJU Int, 2019, 123(5): 846-853.
- [10] Kim DW, Chen MH, Huland H, et al. Association of age with risk of adverse pathological findings at radical prostatectomy in men with gleason score 6 prostate cancer [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(4): e202041.
- [11] Jeon HG, Yoo JH, Jeong BC, et al. Comparative rates of upstaging and upgrading in Caucasian and Korean prostate cancer patients eligible for active surveillance [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0186026.
- [12] Liu HL, Tang K, Xia D, et al. Combined multiple clinical characteristics for prediction of discordance in grade and stage in prostate cancer patients undergoing systematic biopsy and radical prostatectomy [J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(11): 153235.
- [13] Sorce G, Flammia RS, Hoeh B, et al. Grade and stage misclassification in intermediate unfavorable-risk prostate cancer radiotherapy candidates [J]. Prostate, 2022, 82(10): 1040-1050.
- [14] van der Slot MA, Seyrek N, Kweldam CF, et al. Percentage Gleason pattern 4 and PI-RADS score predict upgrading in biopsy Grade Group 2 prostate cancer patients without cribriform pattern [J]. World J Urol, 2022, 40(11): 2723-2729.
- [15] Porcaro AB, Panunzio A, Bianchi A, et al. Prognostic impact and clinical implications of unfavorable upgrading in low-risk prostate cancer after robot-assisted radical prostatectomy: results of a single tertiary referral center [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(24): 6055.
- [16] 单锋芝, 高小超, 刘进亮, 等. 前列腺癌患者血清 PSA 和总睾酮水平变化与病理 Gleason 评分和预后的相关性 [J]. 中国卫生工程学, 2024, 23(1): 101-102, 105.
- [17] Kesch C, Pantea V, Soeterik T, et al. Risk and predictors of adverse pathology after radical prostatectomy in patients diagnosed with IUSP 1-2 prostate cancer at MRI-targeted biopsy: a multicenter analysis [J]. World J Urol, 2023, 41(2): 427-434.
- [18] Huang C, He SM, He Q, et al. Determination of whether apex or non-apex prostate cancer is the best candidate for the use of prostate-specific antigen density to predict pathological grade group upgrading and upstaging after radical prostatectomy [J]. J Clin Med, 2023, 12(4): 1659.
- [19] Qin XP, Lu QJ, Yang CH, et al. CRMP4 CpG hypermethylation predicts upgrading to gleason score ≥ 8 in prostate cancer [J]. Front Oncol, 2022, 12: 840950.
- [20] Xu N, Wu YP, Li XD, et al. Risk of upgrading from prostate biopsy to radical prostatectomy pathology: Is magnetic resonance imaging-guided biopsy more accurate? [J]. J Cancer, 2018, 9(19): 3634-3639.
- [21] Kim H, Jung G, Kim JH, et al. Role of prostate health index to predict Gleason score upgrading and high-risk prostate cancer in radical prostatectomy specimens [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 17447.
- [22] Yan JQ, Huang D, Huang JY, et al. Prostate Health Index (*phi*) and its derivatives predict Gleason score upgrading after radical prostatectomy among patients with low-risk prostate cancer [J]. Asian J Androl, 2022, 24(4): 406-410.
- [23] Tomioka M, Saigo C, Kawashima K, et al. Clinical predictors of grade group upgrading for radical prostatectomy specimens compared to those of preoperative needle biopsy specimens [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(11): 2760.
- [24] Calio BP, Sidana A, Sugano D, et al. Risk of upgrading from prostate biopsy to radical prostatectomy pathology—does saturation biopsy of index lesion during multiparametric magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion biopsy help? [J]. J Urol, 2018, 199(4): 976-982.
- [25] Chung JH, Park BK, Song W, et al. TRUS-guided target biopsy for a PI-RADS 3-5 index lesion to reduce gleason score underestimation: a propensity score matching analysis [J]. Front Oncol, 2022, 11: 824204.
- [26] 李强, 许长宝, 赵兴华, 等. 局限性前列腺癌根治手术后 Gleason 分组升级的因素及预测模型的建立 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2023, 44(10): 761-766.
- [27] Zhang BL, Wu SR, Zhang Y, et al. Analysis of risk factors for Gleason score upgrading after radical prostatectomy in a Chinese cohort [J]. Cancer Med, 2021, 10(21): 7772-7780.
- [28] Kim SJ, Ryu JH, Yang SO, et al. Does the time interval from biopsy to radical prostatectomy affect the postoperative oncologic outcomes in Korean men? [J]. J Korean Med Sci, 2019, 34(37): e234.
- [29] Meunier ME, Neuzillet Y, Radulescu C, et al. Does the delay from prostate biopsy to radical prostatectomy influence the risk of biochemical recurrence? [J]. Prog Urol, 2018, 28(10): 475-481.
- [30] Shoag JE, Cai PY, Gross MD, et al. Impact of prebiopsy magnetic resonance imaging on biopsy and radical prostatectomy grade concordance [J]. Cancer, 2020, 126(13): 2986-2990.
- [31] Li X, Wang ZX, Zhu YP, et al. Clinicopathological factors associated with pathological upgrading from biopsy to prostatectomy in patients with ISUP grade group ≤ 2 prostate cancer [J]. Asian J Androl, 2022, 24(5): 487-493.
- [32] 周锦利, 吴俊, 韦秀祥. mpMRI PI-RADS 评分在前列腺良性疾病与前列腺癌鉴别中的价值分析 [J]. 影像研究与医学应用, 2024, 8(4): 118-120, 123.
- [33] Wei C, Zhang YL, Zhang XY, et al. Prostate cancer gleason score from biopsy to radical surgery: can ultrasound shear wave elastography and multiparametric magnetic resonance imaging narrow the gap? [J]. Front Oncol, 2021, 11: 740724.

- [34] Zheng AQ, Wang ZN, Luo L, et al. The prognostic value of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT in predicting pathological upgrading of newly diagnosed prostate cancer from systematic biopsy to radical prostatectomy[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1169189.
- [35] Yin H, Chen M, Qiu X, et al. Can ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT predict pathological upgrading of prostate cancer from MRI-targeted biopsy to radical prostatectomy? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(11):3693-3701.
- [36] Bakavicius A, Daniunaite K, Zukauskaite K, et al. Urinary DNA methylation biomarkers for prediction of prostate cancer upgrading and upstaging[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1):115.
- [37] Takeshima Y, Yamada Y, Teshima T, et al. Clinical significance and risk factors of International Society of Urological Pathology (ISUP) grade upgrading in prostate cancer patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):501.
- [38] Hu Q, Hong X, Xu LW, et al. A nomogram for accurately predicting the pathological upgrading of prostate cancer, based on ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT[J]. *Prostate*, 2022, 82(11):1077-1087.
- [39] Kraus RD, Barsky A, Ji LY, et al. The perineural invasion paradox: is perineural invasion an independent prognostic indicator of biochemical recurrence risk in patients with pT2N0R0 prostate cancer? A multi-institutional study[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2018, 4(1):96-102.
- [40] Gan S, Liu J, Chen ZQ, et al. Low serum total testosterone level as a predictor of upgrading in low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Investig Clin Urol*, 2022, 63(4):407-414.
- [41] Siegfried G, Descarpentrie J, Evrard S, et al. Proprotein convertases: Key players in inflammation-related malignancies and metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2020, 473:50-61.
- [42] Wang S, Ji YP, Ma JC, et al. Role of inflammatory factors in prediction of Gleason score and its upgrading in localized prostate cancer patients after radical prostatectomy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:1079622.
- [43] Wang GP, Wang XN, Du HT, et al. Prediction model of gleason score upgrading after radical prostatectomy based on a Bayesian network[J]. *BMC Urol*, 2023, 23(1):159.
- [44] 罗程, 吴禹锲, 韩焱超, 等. 穿刺 Gleason 评分 6~7 分前列腺癌根治术后 ISUP 升级预测模型的建立与内部验证 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(12):948-951.

(收稿日期:2023-11-12;修回日期:2024-10-02)

读者 · 作者 · 编者

优先刊登创新性研究文章

为了推进泌尿外科学术技术的发展,本刊将优先刊登重要基金资助或国家重大课题的研究成果(包括阶段性研究成果)、新药物和新设备的临床应用、技术改进、单中心研究、多中心研究等创新性研究文章。创新性研究文章可申请进入绿色通道刊发。投递该类文章时,请附基金课题证明文件,在文章左下角注明基金类型及其编号,并写一份“关于本文创新性研究情况说明”,经所在科室主任签字后与证明材料复印件一并寄往编辑部。编辑部初审通过后,文章进入“审稿绿色通道”处理。经专家审定文章确有创新性,编辑部将安排网络或纸质刊优先出版。

《临床泌尿外科杂志》编辑部