

• 专家论坛 •



王少刚, 华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科主任, 二级教授, 主任医师, 博士生导师。中华医学会泌尿外科学分会常务委员, 中华医学会泌尿外科学分会微创学组副组长, 中国老年医学学会泌尿外科分会会长, 湖北省医学会男科学分会主任委员, 湖北省医学会泌尿外科分会副主任委员, 湖北省泌尿外科微创治疗临床医学研究中心主任, 武汉医学会机器人与腔镜外科分会主任委员。重点从事泌尿系结石、泌尿系肿瘤的研究, 擅长机器人、腹腔镜、经皮肾镜和输尿管软镜等泌尿外科微创手术。目前已完成经皮肾镜碎石取石术过万例, 达芬奇手术个人手术量排名全国前列。发表相关研究论文 100 余篇, 其中 SCI 收录 70 余篇, 主持国家重点研发子项目 2 项、国家自然科学基金 9 项。主编《现代微创泌尿外科学》《泌尿外科腹腔镜教程》《超声引导经皮肾镜碎石取石术操作手册》等多部专著。作为第一完成人先后荣获中华医学会泌尿外科学分会微创领域专项奖“金膀胱镜奖”“国之名医, 优秀风范”奖、湖北省科技进步奖一等奖、吴阶平泌尿外科医学奖、中华医学会医学科学技术奖三等奖。作为团队成员荣获国家科技进步二等奖及湖北省科技进步一等奖各一项。

前列腺癌空间分布的临床研究进展*

王少刚¹ 马威¹ 杨春光¹

[摘要] 前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性常见的恶性肿瘤之一,其筛查和临床诊断主要依赖血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)、多参数磁共振成像(multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI)和经直肠超声检查(transrectal ultrasonography, TRUS)等。前列腺根据其组织学特征被划分为 3 个腺性区域,即外周带、移行带和中央带,每个区域 PCa 的发生率和预后存在差异。分子生物学可以帮助人们更好地理解 PCa 发生发展的分子特征,特别是各个区域独特的基因组学和蛋白组学特征。基于 PCa 的空间分布的研究,开展病灶特异性的局灶治疗或局部治疗,有效控制肿瘤进展,有助于保障患者的生活质量。近年来,人工智能技术在 PCa 的诊断与治疗方面展现出潜在的应用价值,有望提高空间分布诊断的准确率,辅助治疗决策,但需要在实践中验证其可靠性。

[关键词] 前列腺癌;空间分布;外周带;移行带;中央带

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.08.001

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** C

Advances in clinical research on the spatial distribution of prostate cancer

WANG Shaogang MA Wei YANG Chunguang

(Department of Urology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China)

Corresponding author: WANG Shaogang, E-mail: sgwangtjm@163.com

Abstract Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignant tumors in men, and the clinical diagnosis and screening of PCa mainly rely on serum prostate-specific antigen (PSA), multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI), and transrectal ultrasonography (TRUS) for prostate examination. The human prostate is divided into three zones based on its histological characteristics: peripheral zone, transition zone, and central zone. The incidence, prognosis, and clinical outcomes of PCa vary in each zone. Molecular biology research can help better understand the unique molecular, genomic, and zonal cellular characteristics of tumor progression and invasive differences. Local treatments targeting the spatial distribution of specific PCa can effectively control tumor progression, ensuring patients' quality of life. In recent years, artificial intelligence technology has shown

*基金项目:湖北省重点研发计划项目(No:2023DJC160)

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科(武汉,430030)

通信作者:王少刚,E-mail:sgwangtjm@163.com

引用本文:王少刚,马威,杨春光.前列腺癌空间分布的临床研究进展[J].临床泌尿外科杂志,2024,39(8):659-663.

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.08.001.

potential application value in the diagnosis and treatment of PCa, aiming to improve diagnostic accuracy and precision, but further research and validation are needed to determine its effectiveness and reliability.

Key words prostate cancer; spatial distribution; peripheral zone; transitional zone; central zone

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤。据统计,2020 年全球男性 PCa 新发病例约 140 万,死亡病例约 37.5 万^[1]。在中国,随着人口老龄化问题日益加重和癌症早期诊疗技术不断进步,PCa 发病率持续增长,其所带来的健康问题和社会负担不容忽视^[2]。PCa 早期诊断与提高疾病相关生存率密切相关,因此对 PCa 进行精准的风险分层和病灶定位,并给予个体化治疗,对于提高 PCa 患者生存质量和降低疾病死亡率有着重要意义。

1 前列腺的区带特征

男性前列腺从尿生殖窦内胚层发育,3 个腺性区域的出现具有不同的空间和时间起源^[3]。经研究发现,外周带(peripheral zone, PZ)和移行带(transition zone, TZ)起源于尿生殖窦,而中央带(central zone, CZ)、精囊和射精管共同分支于沃尔夫管^[4]。在男性的一生中,前列腺组织构成是动态变化的,30 岁以后 CZ 基质体积会逐渐增加,70 岁以后 TZ 和 CZ 上皮体积会逐渐减小,而体细胞突变不断积累^[3]。前列腺疾病常见于前列腺炎、良性前列腺增生(BPH)和 PCa,整体发病率随年龄增长而增加。<50 岁青壮年男性 TZ 会持续生长,60 岁时构成腺体体积的 30%,这种变化主要由 BPH 所致^[5]。衰老和疾病过程中发生的结构变化可能会扭曲前列腺的区域边界,干扰肿瘤起源区的识别鉴定。

前列腺各区域的良恶性组织学特征在上皮细胞外观和间质密度方面有所差异^[3,5]。一般而言,非恶性 TZ 腺体具有分化良好的上皮,大小不一,内衬高柱状透明细胞质,并且与 PZ 和 CZ 相比,其具有更致密的基质。与 TZ 相比,PZ 具有大小规则的上皮,稀疏的基质和更高密度的神经,而 CZ 比 PZ 具有更多的不透明颗粒状细胞质,拥有更大细胞核的上皮细胞。在恶性肿瘤组织中,TZ 肿瘤表现出柱状细胞形态,具有透明至淡粉色的细胞质,通常具有类似 BPH 结节的生长模式。PZ 肿瘤倾向于浸润性生长,由小的圆形至不规则大小的腺泡组成。CZ 肿瘤的细胞形态与 PZ 肿瘤相似。当然,这些特征并不完全取决于区域;在进行病理评估时需要结合细胞外观和组织切片特征。

2 PCa 空间分布特征

1968 年前列腺腺体首次被描述为 3 个组织学分区,包括 PZ、TZ 和 CZ^[6]。PZ 覆盖于前列腺的后部与侧部区域,构成了前列腺的大部分,并且 PCa 发病率最高,约 70%。TZ 位于尿道中央并包

绕尿道,占腺体的 5%~10%,通常 BPH 发生于此区域。高达 25%的 PCa 在 TZ 中发现。CZ 包绕着射精管,占前列腺 20%~30%,起源于 CZ 的 PCa 相对罕见(5%~10%)^[3,6]。然而,与 PZ 和 TZ 肿瘤相比,CZ 肿瘤容易浸润到邻近区域,可能归咎于其能通过射精管和精囊扩散。多项研究结果表明,肿瘤起源区与临床结局以及多个临床预后参数之间存在相关性。在临床结局的研究中,确诊为 TZ 肿瘤的患者其结果均优于确诊为 PZ 肿瘤的患者^[7-8]。位于 CZ 的肿瘤很少见,但与 PZ 和 TZ 肿瘤相比,CZ 肿瘤的侵袭性更强,临床预后更差^[7-8]。

PCa 的发生涉及多种基因的异常表达或功能丧失,包括 MYC、NKX3.1、PTEN、AR、TM-PRSS2-ETS 基因融合、p27kip1、微 RNA 等^[9]。这些基因的改变涉及多条信号通路,如 PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、AR 等,影响 PCa 的发生和进展。此外,大量研究报道了各区代 PCa 的病理特征异质性。研究者在检测 76 例根治性前列腺切除术(RP)标本后发现,相比 TZ 肿瘤,PZ 肿瘤表达更多的 P53(11% vs 2%)和 bcl-2(27% vs 6%)^[10]。在后续的探索中,研究人员发现 PZ 肿瘤发生 TM-PRSS2-ERG 基因重排、融合以及表达 Ki-67、MMP-2 和 MMP-9 的概率均高于 TZ 肿瘤^[10]。

前列腺由沿上皮导管和支持纤维肌基质的不同细胞区组成^[11]。正常男性前列腺的上皮细胞可根据细胞特异性标记物、分泌功能和定位,细分为管腔细胞(60%)、基底细胞(40%)和神经内分泌细胞(约 1%),它们在不同的区域有不同的分布和功能^[11]。前列腺的非上皮组织被称为基质,主要细胞亚型是成纤维细胞和肌成纤维细胞,其次是内皮细胞和免疫细胞。存在于前列腺上皮亚群及其局部微环境的分布差异,可能会影响肿瘤的发生和进展^[12]。FOX 信号通路和 WNT 信号通路在 TZ 中有高水平的基因表达,提示这些信号通路可能是 TZ 肿瘤进展的潜在驱动因素^[13]。FOXF1、FOXF2 和 WNT 信号通路参与胚胎发育,它们的失调与 PCa 等癌变有关^[13]。因此,我们可以根据前列腺中信号通路的空间分布来推断区域特异性肿瘤调控。通过对前列腺 PZ 和 TZ 组织进行 RNA-seq 分析,发现前列腺区域之间代谢酶表达存在差异,即 PZ 脂质生物合成相较于 TZ 更活跃^[14]。探索前列腺区域之间的分子差异能为我们了解肿瘤的空间分布及其微环境在 PCa 发生过程中的作用提供新的线索,进一步转化为干预方法。

3 PCa 空间分布在诊断中的价值

前列腺穿刺活检是诊断 PCa 的金标准,常被

用于PCa的早期发现、分期分级、手术切缘阳性率和术后复发的评估。PCa空间分布的研究,对于选择合适的穿刺入路、工具、针数和区域有重要指导意义,可以避免过度活检,减少相关并发症。前部前列腺癌(anterior prostate cancer, APC)定义为 $\geq 75\%$ 的肿瘤病灶体积超出尿道前方分界线^[15]。APC相比后部肿瘤,具有较低的Gleason分级、前列腺外侵犯率和精囊受累率^[16]。然而,APC约占所有前列腺恶性肿瘤的20%,往往位于顶端,手术切缘常显示阳性,并且从穿刺进针方向考虑,此区为穿刺盲区,所以经直肠超声检查(transrectal ultrasonography, TRUS)也很难发现APC,容易造成PCa患者漏诊,从而延误诊断和治疗^[15-16]。近年来,由于多参数磁共振成像(mpMRI)和靶向前列腺活检的应用,大大提高了PCa的检测水平。穿刺布针方面,157例患者RP标本的组织学图像构建了PCa灶空间分布的统计图谱模型,采用概率优化框架优化活检布局方案和留一法交叉验证,确定6个最佳活检核心,可达到94%~96%的检测准确率,远高于在相同数据集模型上采用常规的6核活检布局方案获得的检测准确率(70.5%)^[17]。

近年来,人工智能(AI)已经赋能诸多行业,开辟全新的发展方向和发展模式。在PCa临床诊疗方面,研究者利用病理学家注释的1226张PCa切片,开发出一种用于改进RP术中病理切片Gleason评分的AI模型,并对331张取自不同患者的切片进行了比较验证^[18]。结果表明,29名病理专家在验证集诊断和分级的平均准确率为0.61,而AI模型准确率达0.70。此外,将AI算法与前列腺成像报告和数据库第2版(prostate imaging-reporting and data system version 2, PI-RADS v2)结合用于PCa检测,可显著提高诊断灵敏度^[19]。研究还显示,相比整个前列腺和PZ, AI算法在TZ有更优秀的识别效果。本团队基于mpMRI开发了PCa诊断的集成学习模型,与临床PI-RADS评分相比,诊断PCa的灵敏度、特异度和准确度都更高^[20]。而且,在不同的PSA区间下,该模型预判PCa均优于PI-RADS评分,显示了模型的稳定性。

4 PCa空间分布在治疗中的价值

随着mpMRI、PSMA-PET/CT等新兴技术的出现,成像和定位有临床意义PCa的精度显著提高,同时也使开辟PCa新疗法成为可能。局灶治疗已成为中低危PCa患者替代治疗策略,可保留前列腺的正常结构,从而获得满意的排尿控制和术后性功能^[21]。有研究对高度选择的患者(经mpMRI和靶向活检确定,位于前方的低危或中危PCa)进行机器人辅助前列腺部分切除术(anterior partial prostatectomy, APP),并取得良好功能效果,随访7年无生化复发生存率(BCR)为94.7%

(95%CI:68.1%~99.3%),在未服用药物的情况下性功能恢复率达69%^[22]。局部治疗的可行性和安全性已经得到初步验证,功能结果也令人满意,但是需要更多的研究来证实其适用范围。

PCa空间分布的研究对于精准判断病灶范围,确保局部治疗的完整性和准确性具有极其重要的意义。一项回顾性研究通过对比双参数磁共振成像(bpMRI)的T2WI、DWI序列发现,对于不同ISUP分级的PCa,二者均会显著低估实际病灶范围,但是表观弥散系数(ADC)图更接近于病灶实际体积(中位值 0.76 cm^3)^[23]。同时,研究者发现,病灶ISUP级别越高,DWI序列计算的病灶体积更接近于病理病灶体积。这对未来工作中计算病灶体积以及基于MRI的局灶治疗应用具有潜在的指导意义。本团队对影像导航手术进行了系统的文献梳理,首次完成了图像引导手术在PCa中应用的知识图谱和文献计量分析^[24]。PCa空间分布的研究,将很大程度上决定图像引导手术的精准度。

5 PCa空间分布对预后的影响

由于临床局限性PCa的区域起源与治疗后生化复发之间的相关性仍存在争议,目前肿瘤起源仍未被纳入临床指南推荐风险分层系统。造成这种现象的原因是,以往的研究大多没有控制肿瘤分期、Gleason等级分组和手术切缘等混杂因素。Baba等^[25]发现使用肿瘤位置(肿瘤位于PZ和后部区域)联合肿瘤体积($\geq 2.8\text{ cc}$)可以独立预测接受RP治疗的患者的BCR($HR=3.16, 95\%CI:1.52\sim 6.56, P=0.002$)。然而,此风险模型在中低风险患者中具有预后意义,在高风险患者中却没有报道。涉及CZ肿瘤RP后预后研究显示^[26],在Kaplan-Meier分析中CZ肿瘤RP后BCR概率是其他区域起源肿瘤的2倍,与不良预后相关($HR=4.00, 95\%CI:2.31\sim 6.95$)。但在多因素回归分析中,肿瘤区域起源并非RP后不良预后的主要原因,而是Gleason评分、阳性切缘、肿瘤体积、PSA水平等多因素。Ali等^[27]创新性地将前列腺3个区带划分为不同亚区进行分析,多因素回归分析结果显示肿瘤位于B3($HR=8.6, P<0.0001$)和M6($HR=3.3, P=0.03$)是独立的高风险亚区,而二者都属于CZ。报告还指出,各亚区RP后5年PSA失败率(5Y-PSAFR)从B3(CZ)、M6(CZ)、B2(CZ)、T4(TZ)、A3(PZ)、M4(PZ)、A2(PZ)、T2(TZ)、A1(PZ)依次降低^[27]。上述研究结果除CZ肿瘤较为一致,PZ肿瘤和TZ肿瘤对生化复发的独立预后价值仍需更多高质量研究明确。

近年来,研究者根据PCa的空间分布开发出不同类型的部分PCa切除术,并使患者在术后肿瘤控制、性功能恢复方面受益。对于病灶范围局限的PCa患者,经会阴和前入路完成前列腺前部切

除术,随访发现 2 年无复发生存率 >90%,术后 1 年勃起功能恢复率 >80%^[28-29]。冷冻治疗、高能聚焦超声、近距离放射治疗、不可逆电穿孔等前列腺局灶治疗方法能使患者获得满意的排尿控制和性功能恢复效果,但这种治疗方法对肿瘤组织病理特征评估不充分,并且 36 个月内再手术率高达 25%^[30]。

6 小结

综上所述,PCa 空间分布在诊断、治疗和预后中具有重要作用。实施个体化治疗依赖于精准的患者风险分层。通过观察前列腺区域之间的分子生物学差异会改善 PCa 患者的风险分层,并指导 PCa 患者的治疗方式和治疗强度。多种临床和分子标记物,包括肿瘤空间分布,具有潜在的预后价值。通过结合新的空间成像和新一代测序技术对前列腺区带特征的进一步研究能提高对肿瘤生物学的理解,并可能转化为 PCa 的区域特异性风险标志物,并有助于开发靶向前列腺区域特异性的新疗法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263.
- Hu MJ, Li MD, Lin YD, et al. Age-specific incidence trends of 32 cancers in China, 1983 to 2032: Evidence from Cancer Incidence in Five Continents[J]. *Int J Cancer*, 2024.
- Pitzen SP, Dehm SM. Basal epithelial cells in prostate development, tumorigenesis, and cancer progression[J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(11):1303-1318.
- Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis, tissue induction, hormonal regulation and cell type specification[J]. *Development*, 2017, 144(8):1382-1398.
- Grossmann S, Hooks Y, Wilson L, et al. Development, maturation, and maintenance of human prostate inferred from somatic mutations[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(7):1262-1274. e5.
- McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate[J]. *Am J Clin Pathol*, 1968, 49(3):347-357.
- Vargas HA, Akin O, Franiel T, et al. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer; clinical and MR imaging implications[J]. *Radiology*, 2012, 262(3):894-902.
- Sato S, Kimura T, Onuma H, et al. Transition zone prostate cancer is associated with better clinical outcomes than peripheral zone cancer[J]. *BJUI Compass*, 2021, 2(3):169-177.
- Jameel M, Fatma H, Nadtochii LA, et al. Molecular insight into prostate cancer; preventive role of selective bioactive molecules[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(10):1976.
- Militaru FC, Militaru V, Crisan N, et al. Molecular basis and therapeutic targets in prostate cancer; a comprehensive review[J]. *Biomol Biomed*, 2023, 23(5):760-771.
- Karthaus WR, Hofree M, Choi D, et al. Regenerative potential of prostate luminal cells revealed by single-cell analysis[J]. *Science*, 2020, 368(6490):497-505.
- Yan QX, Wang M, Xia HR, et al. Single-cell RNA-sequencing technology demonstrates the heterogeneity between aged prostate peripheral and transitional zone[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(10):e1084.
- He WH, Kang YB, Zhu W, et al. FOXF2 acts as a crucial molecule in tumours and embryonic development[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6):424.
- Al Kadhi O, Traka MH, Melchini A, et al. Increased transcriptional and metabolic capacity for lipid metabolism in the peripheral zone of the prostate may underpin its increased susceptibility to cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49):84902-84916.
- Samaratunga H, Egevad L, Yaxley JW, et al. Clinicopathologic significance of anterior prostate cancer: comparison with posterior prostate cancer in the era of multiparametric magnetic resonance imaging[J]. *Am J Surg Pathol*, 2023, 47(6):701-708.
- Falzarano SM, Nyame YA, McKenney JK, et al. Clinicopathologic features and outcomes of anterior-dominant prostate cancer; implications for diagnosis and treatment[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2020, 23(3):435-440.
- Zhan YQ, Shen DG, Zeng JC, et al. Targeted prostate biopsy using statistical image analysis[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2007, 26(6):779-788.
- Nagpal K, Foote D, Liu Y, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for improving Gleason scoring of prostate cancer[J]. *NPJ Digit Med*, 2019, 2:48.
- Liu YY, Wang S, Xu G, et al. Effectiveness and accuracy of MRI-ultrasound fusion targeted biopsy based on PI-RADS v2.1 category in transition/peripheral zone of the prostate[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 58(3):709-717.
- Yang CG, Li BS, Luan Y, et al. Deep learning model for the detection of prostate cancer and classification of clinically significant disease using multiparametric MRI in comparison to PI-RADS score[J]. *Urol Oncol*, 2024, 42(5):158. e17-158. e27.
- Deivasigamani S, Kotamarti S, Rastinehad AR, et al. Primary whole-gland ablation for the treatment of clinically localized prostate cancer; a focal therapy society best practice statement[J]. *Eur Urol*, 2023, 84(6):547-560.
- Villers A, Segquier D, Puech P, et al. Robot partial

- prostatectomy for anterior cancer: long-term functional and oncological outcomes at 7 years[J]. Eur Urol Open Sci, 2023, 55: 11-14.
- [23] Jiang XK, Chen MZ, Tian J, et al. Comparison of regional saturation biopsy, targeted biopsy, and systematic biopsy in patients with prostate-specific antigen levels of 4-20 ng/ml: a prospective, single-center, randomized controlled trial[J]. Eur Urol Oncol, 2023: S2588-S9311(23)00283-3.
- [24] Zeng N, Sun JX, Liu CQ, et al. Knowledge mapping of application of image-guided surgery in prostate cancer: a bibliometric analysis(2013-2023)[J]. Int J Surg, 2024, 110(5): 2992-3007.
- [25] Baba H, Sakamoto S, Zhao X, et al. Tumor location and a tumor volume over 2.8 cc predict the prognosis for Japanese localized prostate cancer[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(23): 5823.
- [26] Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, et al. Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features[J]. J Urol, 2008, 179(5): 1762-1767.
- [27] Ali AM, Du Feu A, Oliveira P, et al. Prostate zones and cancer: lost in transition? [J]. Nat Rev Urol, 2022, 19(2): 101-115.
- [28] Sood A, Jeong W, Palma-Zamora I, et al. Description of surgical technique and oncologic and functional outcomes of the precision prostatectomy procedure (IDEAL stage 1-2b study)[J]. Eur Urol, 2022, 81(4): 396-406.
- [29] Kaouk JH, Ferguson EL, Beksac AT, et al. Single-port robotic transvesical partial prostatectomy for localized prostate cancer: initial series and description of technique[J]. Eur Urol, 2022, 82(5): 551-558.
- [30] Klotz L, Pavlovich CP, Chin J, et al. Magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation of prostate cancer[J]. J Urol, 2021, 205(3): 769-779.

(收稿日期: 2024-05-31)

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