

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00904

前列腺癌根治术后患者 Gleason 评分 3+4 和 4+3 不同临床特征的比较

曹治列, 孙颖浩*, 许传亮, 高 旭

第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

[摘要] 目的: 通过将前列腺癌根治术后 Gleason 评分 3+4 和 4+3 患者进行对比, 评价不同主要 Gleason 级别患者的临床特征差异。方法: 回顾分析 2001~2006 年于我院行耻骨后前列腺根治性切除术的前列腺癌患者, 37 例术后病理诊断为 Gleason 7 分, 根据主要级别不同分为 3+4、4+3 两组。定期随访判断患者有无生化复发或远处转移。应用放射免疫法检测血清前列腺特异性抗原 (PSA) 浓度, Kaplan-Meier 法描述两组患者无进展生存曲线, COX 回归模型分析影响疾病进展的独立相关因素。结果: 两组患者前列腺包膜外侵犯率无统计学差异 (21.1% vs 33.3%, $P=0.462$); 3+4 组患者术后无进展生存时间长于 4+3 组 ($P=0.030$); COX 回归模型显示 Gleason 级别是影响预后的独立相关因素 ($P=0.033$), 4+3 组有着更高的生化复发风险。结论: 不同分级的 Gleason 7 分前列腺癌的生物行为不尽相同, 根治术后 3+4 分和 4+3 分患者的预后明显不同, 将 Gleason 7 分患者依照主要级别继续分型在临床上具有一定的可行性。

[关键词] Gleason 7 分; 前列腺根治性切除术; 疾病进展; 生化复发; 远处转移

[中图分类号] R 737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)08-0904-04

Clinical characteristics of patients after radical prostatectomy for prostate cancer: a comparison between Gleason score 3+4 and Gleason score 4+3

CAO Zhi-lie, SUN Ying-hao*, XU Chuan-liang, GAO Xu

Department of Urological Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] **Objective:** To compare the clinical characteristics of patients with Gleason score 3+4 and Gleason score 4+3 after radical prostatectomy for prostate cancer. **Methods:** The clinical records of patients who underwent radical retropubic prostatectomy in our hospital from 2001 to 2006 were retrospectively analyzed. Thirty-seven patients with a Gleason score of 7 after operation were divided into 2 groups, Gleason score 3+4 group and Gleason score 4+3 group, according to major grading. The patients were followed up for biochemical recurrence and distant metastases. Radioimmunoassay was used to detect the serum prostate-specific antigen (PSA) level. Kaplan-Meier method was used to compare the progression-free survival curves and Cox regression model was used to analyze the independent factors influencing the disease progression. **Results:** The rates of extraprostatic extension at radical prostatectomy were not significantly different between 3+4 and 4+3 groups (21.1% vs 33.3%, $P=0.462$). The non-progression survival time of 3+4 group was markedly longer than that of 4+3 group ($P=0.030$). Cox regression model showed that Gleason primary grade was an independent factor of prognosis ($P=0.033$). 4+3 group had a higher risk for biochemical recurrence. **Conclusion:** Prostate cancers of Gleason score 7 with different grades have different biologic behaviors. The prognoses of patients in 3+4 group and 4+3 group are different after operation. It is quite feasible to further classify the patients with Gleason 7 according to major grades.

[KEY WORDS] Gleason score 7; radical prostatectomy; disease progression; biochemical recurrence; distant metastases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(8): 904-907]

Epstein 等^[1]曾经指出, 若前列腺癌患者没有精囊侵犯和淋巴结转移, 则以组织病理学分级作为术后无病生存的预测因素, 明显优于肿瘤体积或临床 TMN 分期。而 Gleason 评分系统正是当前使用

最广泛的前列腺癌病理分级系统。临床研究发现, Gleason 评分用于预测前列腺癌根治术后患者的疾病进展具有明显的相关性。在接受前列腺癌根治术的患者当中, 以 Gleason 分值 5~7 分为主, Gleason

[收稿日期] 2008-01-12 **[接受日期]** 2008-07-02

[作者简介] 曹治列, 硕士, 住院医师。现在浙江省舟山警备区医院泌尿外科, 舟山 316000。E-mail: jojor@citiz.net

* 通讯作者 (Corresponding author)。E-mail: sunyinhao@medmail.com.cn

分值为 2~4 分以及 8~10 分的只占相当一小部分, 后者的预后主要取决于 Gleason 分值; 而 Gleason 5~6 分的患者, 已经证明其术后进展与手术切缘、前列腺包膜外侵犯状态相关^[2]。Gleason 7 分患者的预后优于 Gleason 8~9 分, 但明显较 Gleason 5~6 分的差^[3]。然后又有学者发现, 所有 Gleason 7 分的患者, 其预后也不尽相同。在一项关于 Gleason 7 分前列腺癌的早期研究中, 研究者在术后一直随访了 8 年, 发现术后疾病进展分别与临床 TMN 分期、手术切缘状态有关^[2]。随后另一项大规模、长时间的随访研究提示, 在没有前列腺包膜外侵犯并且切缘阴性的 Gleason 7 分肿瘤患者中, 有半数以上被认为达到临床治愈^[4]。

本研究考察, 在 Gleason 7 分的患者中, 除了临床 TMN 分期、手术切缘以及前列腺包膜外侵犯状态, 其 Gleason 主要分级是不是也可用作预测根治术后疾病进展的一项独立因素。

1 对象和方法

1.1 临床资料收集 从 2001 年 1 月至 2006 年 3 月, 共有资料完整的 126 例前列腺癌患者在上海长海医院行耻骨后前列腺根治性切除术, 37 例患者术后病理为 Gleason 7 分。入组之前按如下排除标准筛选研究对象: 术前伴有淋巴结转移者; 精囊侵犯者; 术前行新辅助治疗者; 术前行放射治疗者; 术后失访者。最终入组的 Gleason 7 分患者共 34 例, 其中 GS 3+4 组 19 例, GS 4+3 组 15 例。患者术前均进行血清前列腺特异抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 浓度检测, 直肠指诊 (digital rectal examination, DRE), 经直肠超声检查, 核素骨扫描, CT 或 MRI, 初步明确术前 TMN 分期。出院后随访时间为术后 3 个月内每个月 1 次, 2 年之内每 3 个月 1 次, 2 年之后每半年 1 次, 5 年后每年 1 次。随访内容包括血清 PSA 浓度, 直肠指诊。血清 PSA 浓度通过放射免疫法检测。随访过程中如有患者出现骨痛主诉时则予以核素骨扫描检查。当患者出现如下情况时视为病情出现进展: 连续两次血清 PSA 浓度高于 0.2 ng/ml (提示生化复发); 局部复发; 影像学证实发生远处转移。此类患者根据具体病情选择进一步的内分泌或放射治疗。

1.2 统计学处理 本研究所有数据均采用 SPSS 10.0 进行统计分析。采用 *t* 检验比较 GS 3+4 和 GS 4+3 术前血清 PSA 浓度差异。 χ^2 检验比较两

组切缘阳性率及肿瘤包膜外侵犯率。以 Kaplan-Meier 法描述两组患者无进展生存曲线, Log-rank 检验进行两者生存率比较。采用 COX 回归模型分析影响疾病进展的独立相关因素, 选取 6 项因子作为自变量进行编码, 分别为组别、手术年龄、术前 PSA、手术切缘、包膜外侵犯、术后存活状态。以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 基本数据比较 患者平均手术年龄 (70.0 ± 6.3) 岁 (52~81 岁), 其中 GS 3+4 组平均手术年龄 (69.1 ± 6.6) 岁, GS 4+3 组平均手术年龄 (71.2 ± 5.9) 岁, 两组患者手术年龄间无统计学差异。总体样本术前血清 PSA 平均浓度为 (17.6 ± 9.6) ng/ml, 其中 GS 3+4 组平均值 (14.6 ± 9.2) ng/ml, GS 4+3 组 (21.3 ± 8.9) ng/ml, 两组有统计学差异 ($P = 0.040$)。

2.2 两组切缘状态及肿瘤包膜外侵犯情况 采用 χ^2 检验分别对 2 组表格数据进行比较。发现 GS 3+4 组与 GS 4+3 组的切缘阳性率无显著差别 [21.1% (4/19) vs 26.7% (4/15), $P > 0.05$], 两组肿瘤的包膜外侵犯率分别为 GS 3+4 组 21.1% (4/19), GS 4+3 组 33.3% (5/15), 但两组无明显差异 ($P = 0.462$)。

2.3 生存分析 所有患者术后随访数据截至 2007 年 3 月, 平均随访时间 3.0 年, 平均无生化复发生存时间 2.7 年。有 16 例患者术后出现生化复发, 平均生化复发时间 2.4 年, 7 例进展时间在 2 年内; 其中 GS 3+4 组生化复发 7 例, 平均复发时间 2.8 年; GS 4+3 组生化复发 9 例, 平均复发时间 2.1 年。有 2 例患者术后发生远处骨转移, GS 3+4 组和 GS 4+3 组各有 1 例。经 Kaplan-Meier 法描述两组患者无进展生存曲线 (图 1), 可见 GS 3+4 组患者术后无进展生存时间长于 GS 4+3 组 ($P = 0.030$)。

2.4 多因素 COX 回归分析 选取 Gleason 主要级别、手术年龄、术前 PSA、手术切缘、肿瘤前列腺外侵犯及术后存活状态 6 项因子进行 COX 回归分析。模型检验显示: 对数似然比检验 $\chi^2 = 27.677$, $P < 0.001$, 表明模型配合较好。通过 COX 回归分析, 筛选出与根治术后预后影响有统计学意义的因子为手术切缘状态 ($P < 0.001$)、Gleason 主要级别 ($P = 0.011$)、包膜外侵犯 ($P = 0.015$), 而手术年龄 ($P =$

0.263)、术前 PSA 水平($P=0.251$)均不是影响预后的独立相关因素。

图 1 GS 3+4 与 GS 4+3 术后无进展生存曲线比较
(定义终点事件为生化复发)

Fig 1 Comparison of biochemical (PSA) progression-free survival curves between patients with Gleason 3+4 and Gleason 4+3

3 讨论

Gleason 评分系统,作为目前最常用的前列腺癌病理分级方法,不仅能准确的对前列腺癌进行分级,而且能以此为参照,为患者选择适当的治疗方案,及预测治疗效果。据统计,接受前列腺癌根治术的患者,术后最常见的为 Gleason 5~7 分。国外有学者曾报道过 Gleason 7 分患者的预后优于 Gleason 8~9 分,但明显较 Gleason 5~6 分的差。该学者以此为根据,提出了应该将 Gleason 7 分的肿瘤单独归为一组^[3]。在对 Gleason 7 分患者的深入研究中,Whittemore 等^[5]学者指出:在该类患者中,病理出现 Gleason 5 级的患者,其肿瘤病理分期、精囊侵犯、包膜外侵犯、淋巴转移,以及术后的疾病进展风险均明显高于 3+4 和 4+3 两个亚组。

本实验首先对 GS 3+4 和 GS 4+3 两组肿瘤患者分别在术前血清 PSA 水平、切缘阳性率、包膜外侵犯率三方面的数据进行了初步比较。发现在术前血清 PSA 水平、包膜外侵犯率两方面 GS 3+4 均低于 GS 4+3 的水平,但包膜外侵犯率经统计学处理无明显意义。另在切缘阳性率方面,两组没有明显差异。Chan 等^[6]曾对美国约翰·霍普金斯医院的 570 例 Gleason 7 分患者进行研究,发现 GS 4+3 肿瘤的包膜外侵犯率明显高于 GS 3+4,且两者有显著差异,但两组切缘阳性率无差异。对照本研究在肿瘤包膜外侵犯率的统计学计算上得出的阴性结

果,可能因样本量较小所致。

其次,我们通过生存分析,发现 GS 3+4 组患者术后无生化复发生存时间长于 GS 4+3 组,且有统计学差异,通过 Kaplan-Meier 法描述的曲线图,可以得知当 50% 患者出现生化复发的时间分别为 4 年和 2.5 年,但受随访时间的限制,两组患者 5 年无进展生存率暂时无法评估。同时由于随访时间还不够长,无法收集到足够关于局部复发以及远处转移的资料,暂时无法对这两方面进行两组间的比较。

国外亦有不少学者比较过根治术后 GS 3+4 和 GS 4+3 的患者,但结论不一。美国西北大学的研究小组曾对 116 例高级别肿瘤患者平均随访 7 年,其中 Gleason 7 分的有 77 例,最后他们提出,GS 3+4 相比于 GS 4+3 患者,并没有显著的生存优势^[7]。Guimaraes 等^[8]在其研究中选取了 87 例 GS 3+4 和 19 例 GS 4+3 患者,随访他们在根治术后生化复发的情况,结果发现两组患者术后 5 年无生化复发生存率分别为 37% 和 32%,且 GS 3+4 组患者无统计学上的生存优势。对比以上两项研究,作者均没有排除淋巴结阳性或精囊侵犯的患者,该因素可能对结果造成了一定的影响。其次还需考虑到的另一影响因素是:我们受本次研究样本量以及随访时间的限制,故无法有力证明该项结论的正确性。但在不少国外文献中,我们也能找到支持该结论的证据。有一项由 Tollefson 等^[9]学者开展的研究,专门对 Gleason 7 分患者进行长期术后随访,得出 GS 3+4 肿瘤患者远期癌特异性生存率、无瘤进展生存率均高于 GS 4+3 患者,且有显著差异。而在美国约翰·霍普金斯医院的研究中,通过对 570 例患者进行平均长达 4.6 年的随访后,研究者发现 GS 4+3 组患者术后生化复发、远处转移率均显著高于 GS 3+4 组,且 Gleason 主要级别可不依赖切缘状态单独应用^[6]。Kang 等^[10]在他的研究中联合回顾分析了多个医学中心的数据库,选取其中 Gleason 3+4、4+3 及 4+4 的患者,有 636 例为根治术后病理评分,374 例穿刺活检病理评分,通过回归分析,发现 GS 4+3 组在生化复发和疾病进展方面较 GS 3+4 组有显著增加的风险,而与 GS 4+4 组差异不显著。因此,有越来越多证据表明,将 Gleason 7 分进一步划分为不同的亚组是可行的。

而一旦夹杂手术切缘状态、病理分期等多项其他因素后,明确其主要级别是否也能成为一项独立

预测疾病进展的因素就显得尤为重要。在本研究中,我们选取 Gleason 主要级别、手术年龄、术前 PSA、手术切缘、肿瘤包膜外侵犯及术后存活状态 6 项因子,通过 COX 回归分析,发现除了 Gleason 主要级别之外,手术切缘状态、包膜外侵犯也是能独立预测疾病进展的因素。关于此项结论,先前的研究报道过不同的结果。Oefelein 等^[11]报道 238 例前列腺癌根治术患者,Gleason 评分、包膜外侵犯、切缘状态皆是独立预测术后疾病进展的因素,但在 52 例 Gleason 7 分患者中,包膜外侵犯没有预测意义。对比本研究,我们发现不同之处在于,Oefelein 等的研究中没有除外淋巴结阳性和精囊侵犯的患者。Ohori 等^[13]报道 508 例前列腺癌根治术患者,Gleason 评分、包膜外侵犯、精囊侵犯都有独立预测意义,但切缘状态与术后进展无相关,该项研究进一步根据 Gleason ≥ 7 分、伴有包膜外侵犯、无精囊侵犯和淋巴结转移,筛选出符合上述条件的患者共有 97 例,证实切缘状态与术后进展无相关。关于上述两项研究结果的差异,可能均受到进一步分组后研究样本量的限制。

不同分级的 Gleason 7 分前列腺癌的生物行为不尽相同,根治术后 3+4 分和 4+3 分患者的预后明显不同,将 Gleason 7 分患者依照主要级别继续分为亚组在临床上具有一定的可行性。

(志谢 感谢第二军医大学卫生勤务学系卫生统计学教研室及张罗漫教授对于本研究统计工作的审核把关和悉心指导!)

[参考文献]

[1] Epstein J I, Carmichael M, Partin A W, Walsh P C. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy[J]? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow up[J]. J Urol, 1993, 149:1478-1481.

[2] Epstein J I, Partin A W, Sauvageot J, Walsh P C. Prediction of

progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long term follow-up[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20: 286-292.

- [3] Tefilli M V, Gheiler E L, Tiguert R, Sakr W, Grignon D J, Banerjee M, et al. Should Gleason score 7 prostate cancer be considered a unique grade category[J]? Urology, 1999, 53: 372-377.
- [4] Epstein J I, Pound C R, Partin A W, Walsh P C. Disease progression following radical prostatectomy in men with Gleason score 7 tumor[J]. J Urol, 1998, 160:97-101.
- [5] Whittemore D E, Hick E J, Carter M R, Moul J W, Miranda-Sousa A J, Sexton W J. Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens[J]. J Urol, 2008, 179:516-522.
- [6] Chan T Y, Partin A W, Walsh P C, Epstein J I. Prognostic significance of gleason score 3+4 versus gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy[J]. J Urol, 2000, 56: 823-827.
- [7] Oefelein M G, Smith N D, Grayhack J T, Schaeffer A J, McVary K T. Long-term results of radical retropubic prostatectomy in men with high grade carcinoma of the prostate[J]. J Urol, 1997, 158:1460-1465.
- [8] Guimaraes M S, Quintal M M, Meirelles L R, Magna L A, Ferreira U, Billis A. Gleason score as predictor of clinicopathologic findings and biochemical (PSA) progression following radical prostatectomy[J]. Int Braz J Urol, 2008, 34: 23-29.
- [9] Tollefson M K, Leibovich B C, Slezak J M, Zincke H, Blute M L. Long-term prognostic significance of primary Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate cancer; impact on prostate cancer specific survival[J]. J Urol, 2006, 175: 547-551.
- [10] Kang D E, Fitzsimons N J, Presti J C Jr, Kane C J, Terris M K, Aronson W J, et al. Risk stratification of men with Gleason score 7 to 10 tumors by primary and secondary Gleason score: results from the SEARCH database[J]. Urology, 2007, 70: 277-282.
- [11] Oefelein M G, Grayhack J T, McVary K T. Survival after radical retropubic prostatectomy of men with clinically localized high grade carcinoma of the prostate[J]. Cancer, 1995, 76: 2535-2542.
- [12] Ohori M, Wheeler T M, Kattan M W, Goto Y, Scardino P T. Prognostic significance of positive surgical margins at radical prostatectomy specimens[J]. J Urol, 1995, 154: 1818-1824.

[本文编辑] 尹 茶