

·专题笔谈·

Gleason 评分 3+3 前列腺癌的命名争议及管理策略

马金铎, 曹煜东, 王硕, 杜鹏*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 泌尿外科,
恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要: 前列腺癌是男性常见癌症之一。在世界范围内, 超过半数以上的新发前列腺癌病例为 Gleason 评分 3+3=6 (GS6) 的低级别前列腺癌。绝大多数 GS6 前列腺癌预后良好, 极少出现远处转移, 国际上首选的治疗和管理方法为主动监测。近年来, 泌尿外科领域部分学者基于 GS6 前列腺癌发生的普遍性、极低的转移率、极佳的预后、接近于癌前病变的筛查方式和治疗管理模式, 认为其不应再被称为癌症, 将其更名为非癌症可以缓解患者的焦虑情绪, 减少因过度治疗带来的毒副作用和经济负担。另有学者提出反对的观点, 认为是否会出现转移, 不应作为判断肿瘤是否为恶性的唯一标准; 在临床实践中, GS6 前列腺癌患者存在术后病理升级的可能, 应该综合多种临床因素来判定肿瘤的性质和危险程度; 此外, 对 GS6 前列腺癌的更名可能造成患者的依从性降低, 所以不应该对其进行重新命名。本文对近期相关观点和论据进行总结, 并对管理策略进行综述。

关键词: 前列腺癌; Gleason 评分; 临床显著性; 主动监测

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)04-009-06

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.04.03

Naming debate and management strategies for Gleason score 3+3 prostate cancer

Ma Jinduo, Cao Yudong, Wang Shuo, Du Peng

Department of Urology, Peking University Cancer Hospital and Beijing Institute of Cancer Control, Key Laboratory of Pathogenesis and Translational Research of Malignant Tumors, Ministry of Education, Beijing 100142, China

Corresponding author: Du Peng, E-mail: dupeng9000@126.com

Abstract: Prostate cancer is one of the most common cancers in men. Worldwide, more than half of all new prostate cancer cases are low-grade prostate cancers with a Gleason score of 3+3=6 (GS6). GS6 prostate cancer has a good prognosis, with very few distant metastases, and the preferred treatment and management approach abroad is active surveillance. In recent years, some scholars within the field of urology have argued that GS6 prostate cancer should no longer be called cancer based on its prevalence, extremely low metastasis rate, excellent prognosis, near precancerous screening and treatment management modalities, and that renaming it as non-cancerous would alleviate patient anxiety and reduce the toxic side effects and financial burden associated with overtreatment. Others have argued against it, arguing that whether metastasis will occur should not be the only criterion to determine whether a tumor is malignant or not. In clinical practice, GS6 prostate cancer patients have the possibility of postoperative pathological upgrading, and multiple clinical factors should be integrated to determine the nature and risk degree of the tumor. In addition, renaming of GS6 prostate cancer may result in reduced patient compliance, so it should not be renamed. This article summaries recent relevant views and arguments and reviewed the management strategies of GS6 prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer; Gleason score; Clinical significance; Active surveillance

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(2022-1G-1021)

※通信作者: 杜鹏, E-mail: dupeng9000@126.com

根据 GLOBOCAN 2020 数据显示, 全球范围内前列腺癌的发病率位列男性恶性肿瘤的第 2 位^[1]。虽然前列腺癌的发病率较高, 但相比于多数恶性肿

瘤,其预后相对较好。根据美国癌症协会的数据显示,美国前列腺癌患者总体5年生存率约为98%,其中局限期前列腺癌患者的5年生存率超过99%;转移性前列腺癌患者的5年生存率约为31%^[2]。研究表明,在美国仅3%的前列腺癌患者最终死于该疾病。一方面是近30年医学技术水平的发展使前列腺癌的治疗手段更加先进,另一方面是前列腺癌通常呈惰性生长,发展相对较慢,而大量的以前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)为主的前列腺癌筛查导致许多早期低危的前列腺癌,即无临床显著意义的前列腺癌(non-clinically significant prostate cancer, ncsPCa)被检出。这些早期低危的前列腺癌往往进展缓慢,极少出现转移并导致患者死亡。近年来,有学者认为对于低级别前列腺癌(Gleason Score3+3=6, GS6)应被重新命名,不再称之为“癌症”,而以美国约翰霍普金斯医院病理学专家Jonathan I. Epstein (J.I.E)为代表的学者则持相反观点,认为将GS6前列腺癌重命名为非癌症是不科学的。本文对目前学界相关观点和论据进行整理,并对该病的管理策略加以综述。

1 正方观点:GS6前列腺癌应该重新命名,不应再被称为癌症

前列腺癌在男性当中发生率较高,尤其在老年男性中普遍存在。研究发现,约30%的50岁以上男性具有组织学上的前列腺癌,如果一名男性的寿命足够长,那么几乎都会发生前列腺腺体微小癌变^[3-4]。然而,最终确诊前列腺癌的老年男性比例远没有这么高,且即使在最终确诊为前列腺癌的患者中,也仅只有3%的男性最终死于该疾病^[5]。临床数据显示,近三十年来前列腺癌的发病率已翻倍^[4],GS6约占新诊断前列腺癌的70%^[6-7]。

在组织学上,GS6的低级别前列腺癌如果没有同时存在更高级别的病变(GS \geq 7),是极少侵犯邻近的局部结构^[8]或发生转移的^[9]。当患者通过根治性手术切除前列腺且组织学上诊断仅包含GS6前列腺癌时,基本上该患者有100%的概率不会发生远处转移^[10]。基于此,近年来有学者提出GS6前列腺癌在临床上的表现更像是癌前病变而不是癌症^[11]。一项多中心临床研究数据提示,对超过14 000例行根治性前列腺切除术的GS6前列腺癌患者的标本进行了研究回顾,没有一例患者存在盆腔淋巴结转移^[9]。这项研究结果随后也得到了其他几个多项研究的验证,

即经根治性手术切除后证实的GS6前列腺癌不会出现淋巴结转移和远处转移^[12-13]。

在前列腺癌筛查和诊断上,对于GS6的低级别前列腺癌的筛查方式和理念也更类似于癌前病变而不是癌症。近年来,在前列腺癌筛查领域内,新的血液或尿液生物标志物(如:PHI, 4K score, IsoPSA, PCA3, ExoDX等)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)已被纳入诊断途径中,作为辅助检查来识别有临床显著意义的前列腺癌,即体积 \geq 0.5 ml和(或)Gleason评分 \geq 3+4(分),同时试图最大限度地减少被诊断GS6前列腺癌的男性人数,以避免过度筛查^[14-16]。这种策略也表明对于GS6前列腺癌的检出更多是一种过度诊断,这与针对恶性肿瘤或癌症筛查的理念是相违背的。

对于GS6前列腺癌患者的治疗和管理上,目前在世界范围内各指南均推荐采用以主动监测(active surveillance, AS)为主的观察性治疗方法^[17]。既往临床试验和真实世界数据显示,以主动监测为主的保守治疗长期效果极佳,GS6前列腺癌患者的临床管理发生了巨大的变化^[18-21],包括与没有前列腺癌的男性匹配人群相比,确诊前列腺癌人群的总体死亡率相似^[22]。在瑞典^[23]、加拿大^[24]和美国的部分地区^[25],有高达80%的患有低风险前列腺癌的男性采用AS管理办法。从这个角度来看,在治疗上对GS6前列腺癌的治疗方法以监测为主,更像是对于癌前病变的治疗模式,而非针对绝大多数癌症的以根治性为目的的治疗模式。

在历史上,已有许多类似的低风险癌症被重新命名的先例,比如:部分更低级别的前列腺癌(GS2~5)已不被诊断为癌症^[26]、低级别乳头状尿路上皮癌更名为低度恶性潜能的尿路上皮乳头状瘤^[27]、包裹滤泡型乳头状甲状腺癌更名为具有乳头状核特征的非侵袭性滤泡性甲状腺肿瘤^[28]。并且目前在医学界有多项正在讨论的其他癌症重命名的例子,例如乳腺癌(低级别导管原位癌)^[29]和低级别皮肤黑色素瘤^[30]。以上这些惰性肿瘤的共同点是在健康人群中均有着较高的患病率。虽然GS6的前列腺癌在这其中不是一个新的话题,但近年来随着数据的累积和学术界观点的不断更新,许多支持性的数据都显示出修改GS6前列腺癌这一名称是非常必要的。

支持将GS6前列腺癌重新命名的学者提出,将GS6前列腺癌重新命名并不再称之为癌症有诸多的优点:①GS6的重新分类将导致前列腺癌的诊断显

著减少；②接受放疗、手术和其他治疗的男性数量减少；③出现与治疗相关的副作用的男性减少；④降低了患者和家庭的焦虑；⑤大幅减轻个人和医疗保健系统的经济负担^[31]。事实上，无论医生花多少时间淡化GS6前列腺癌诊断的重要性，或强调其具有“低风险”性，“您患有癌症”一词对大多数男性及其家庭都具有强大的心理冲击和影响。研究表明，前列腺癌的诊断与抑郁和自杀的风险增加具有显著的相关性^[32]。当一位老年男性被确诊为GS6的前列腺癌后，患者与家人、朋友进行相处时也会出现一定程度的社交障碍，这一点在国内可能更为显著。此外，在购买商业保险时，前列腺癌这一诊断可能会导致这部分人群的购买资格被取消或收取更高的费用。而从政府或政策制定者的角度出发，当制定公共卫生政策时，应该充分考虑到为每一位患者的诊断赋予的疾病标签都可能会导致各类负面影响，所以对于GS6前列腺癌这部分人群是否应被诊断为“癌症”需要进行充分的讨论。

2 反方观点：GS6前列腺癌不应重新命名

尽管近期在学术界有许多将GS6前列腺癌重新命名，不再将其称之为癌症的观点。但也有学者持反对态度，并提出了自己的看法。来自约翰霍普金斯医院病理科的Jonathan I. Epstein教授于2022年发表的观点述评认为，将GS6前列腺癌重新命名是不恰当的^[33]。

Epstein指出，多数观点认为GS6的前列腺癌极少或不会出现转移是将其重新命名的原因。从定义上讲，通常癌症具有通过血管或淋巴途径转移到其他部位的能力。如果基于此，那么目前GS6的前列腺癌确实不应被诊断为癌症。但Epstein认为转移不应是评价一种肿瘤是否应被称为癌症的唯一标准。在其他器官系统中也有类似肿瘤的例子，尽管很少见，但业界仍然将其标记为恶性肿瘤。例如，皮肤基底细胞癌很少出现转移，但可以出现局部复发并导致局部浸润破坏；隆突性皮肤纤维肉瘤是一种恶性肿瘤，除非为去分化纤维肉瘤，否则几乎不会转移，但可以局部浸润性生长^[34]。从这些例子中证实了转移行为不是诊断恶性肿瘤的唯一标准。对于低级别癌症，根治性切除具有很高的可能性使疾病得到治愈。在PROTECT研究中，77%的患者诊断为GS6前列腺癌，最终只有1%接受治疗的患者死于该疾病^[21]。需要讨论的是，如果不切除这些低级别癌症

并使其留在患者体内生长，会不会最终导致患者死于该疾病或因该疾病危害健康呢？

目前AS是针对GS6前列腺癌的标准治疗方案。尽管接受AS的GS6癌症患者很少死于该疾病，但这不能用来证明GS6前列腺癌不是癌症。当接受AS的患者在随后的监测活检中被发现重新分类为GS \geq 7时，患者通常会接受明确的根治性治疗，而不是保守治疗。在PROTECT试验中，虽然研究结果显示接受AS的患者人群与接受根治性治疗的人群的癌症特异性生存率相似，但其中大约50%的患者接受了超过15年的针对前列腺癌的治疗^[21]。若要明确GS6前列腺癌人群无需接受任何治疗与接受根治性治疗的预后存在相似，必须评估未接受任何治疗仅行AS的GS6前列腺癌患者的临床结局是否与接受根治性治疗的患者预后相同，但此研究结果从未在临床试验中被验证过。

许多学者提出要将GS6前列腺癌重新命名实际上是基于外科医生已经将患者前列腺完整切除的情况下进行的，那么在这种情况下已经从病理上排除了其存在或进一步进展为具有更高级别肿瘤的可能性。而这对于筛查或其他手段（如穿刺活检）诊断的GS6前列腺癌具有较高的病理低估可能；大约30%的患者在随后的治疗中被发现存在病理升级为GS \geq 7^[35]。所以笼统地将所有的GS6前列腺癌重新命名是存在概念混淆的。

在组织学上，GS6前列腺癌在显微镜下与高级别前列腺癌存在相似性，比如均具有缺乏基底细胞、存在浸润性、常侵犯前列腺基质，并且可以发生神经侵犯等特性。文献显示，大约0.3%~6.0%的GS6的前列腺癌可能出现包膜外侵犯^[36]。在分子层面上，GS6与高级别前列腺癌相同，都有可能出现一些不良的预后特征。例如：ERG重排^[37]、重复性点突变及位点插入和缺失^[38-39]以及GSTP1基因的DNA甲基化改变^[40]等。

从实际的患者管理层面上来讲，将GS6前列腺癌重新命名为非癌症也存在很多问题。首先，GS6患者无论接受根治性治疗或AS，均有出现病理升级的可能，而这些患者是需要接受进一步治疗的。这类患者的后续治疗、管理和随访均与目前前列腺癌的规范性管理相同，所以将这部分患者的疾病重新命名不会导致疾病的管理发生变化。

其次，在前列腺癌的临床实践和决策中，肿瘤的分级并不是考虑的唯一因素。例如患者的PSA数

值、肿瘤体积和临床分期也应该被用来确定患者是否可以接受AS治疗^[41]。此外,还有许多其他的因素也会影响管理的决策,如基因组学和影像学,例如GS6的患者存在BRCA2突变可能与更具侵袭性的疾病相关^[42]。多参数磁共振成像在惰性前列腺癌患者的管理中发挥着越来越重要的作用,PI-RADS 4~5被认为与肿瘤病理分级相关,这类患者可能需要进一步治疗^[43]。这些至少为中高危的GS6前列腺癌患者事实上都需要更积极的治疗手段。从病理命名上,如果将GS=3+3的这部分患者进行重新命名,那么则等同于将Gleason分级为3分的组织均不再考虑为癌症,这对于GS=7(3+4或4+3)患者的病理诊断可能会出现概念混淆。此外,如果将前列腺穿刺活检中诊断为GS6的患者重新命名,除去癌症标签,很可能导致这部分患者在随后的AS管理中依从性下降,从而很难做到严密的随访并进行规律的活检,尤其是对于经济条件较差或依从性较低的患者。对SEER数据库中的分析表明,约40%的低级别前列腺癌患者未能规律地遵循AS策略^[44],将GS6重命名为非癌症会导致对随访的依从性降低,可能导致一部分存在潜在病理升级风险的患者失去最佳治疗时机。

3 AS是GS6前列腺癌的治疗标准

无论GS6是否应该被重新命名,目前学术界都认为对于这部分患者标准的治疗方案是AS。AS的优势包括:①节省了患者手术和放疗等治疗手段的医疗费用;②避免了相关治疗带来的副作用;③可以缓解紧张的医疗卫生资源和社会经济支出;④在积极监测过程中,可以有效的发现身体存在的其他疾病并积极干预等。

根据PROTECT研究显示,接受AS与立即进行治疗的患者在最终死于前列腺癌方面没有明显的差异性。由于这些患者在病情没有加重的情况下可以长期生存,因此临床医生越来越多地倾向于建议他们进行AS,而不是一旦确诊就接受有创的治疗手段。患者也更倾向于选择AS以回避术后或放疗后的各种副作用,如肠道功能障碍、泌尿功能障碍和性功能障碍^[45]。研究统计,近20年来接受AS的比例逐渐增高。SEER数据库显示,最初接受AS(诊断后1年内未进行积极治疗)的低风险前列腺癌男性比例从2010年的29.4%显著增加至2013年的49.0%。患有极低风险前列腺癌的患者比例甚至更高,到2013年达到60.1%^[46]。CaPSURE注册数据库显示从1990年到2009年,仅有6.7%~14.3%患低风险前列腺癌

的男性接受了AS治疗,而从2010年到2013年,这一比例上升到了40.4%^[47]。在其他一些国家增长更为显著:在澳大利亚,低风险前列腺癌的AS人群从2009年的33%增加到2016年的67%^[48];在瑞典,从2009年到2014年,极低风险前列腺癌的AS人群从57%增加到91%,低风险前列腺癌的AS人群从40%增加到74%^[23]。从这些数据来看,近年来采取用AS的人群持续增加。如果将GS6的前列腺癌重新命名,是否会造成患者的接受程度降低或未可知。

近些年来数据显示前列腺癌的发病率和死亡率在中国呈现迅速上升的趋势。值得注意的是,中国的前列腺癌人群具有独特的流行病学特征,包括发病率虽然相对较低但处于不断上升的趋势中,疾病预后比发达国家差,但已有所改善。此外,在我国只有极少数低危前列腺癌患者选择AS等非干预性治疗手段。因此,中国目前的前列腺癌发病情况和治疗现状与西方国家均存在较大的差异。对中国前列腺癌患者的特点进行更全面的了解,可能有助于为其潜在治疗策略提供新的见解^[49]。

总而言之,随着我国如今检测手段技术水平的提高、对于该疾病理解的愈发深入以及当今对前列腺癌筛查和普及的增强,不可避免的使我们对于GS6前列腺癌的检出率有所提高。笔者认为,对于GS6前列腺癌关注重点应该更多的放在如何精准识别这些患者以及如何管理的问题上。

参考文献:

- [1] Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(4): 313.
- [2] The American Cancer Society medical and editorial content team. Survival Rates for Prostate Cancer [EB/OL]. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. 2022-03-01/2022-10-05.
- [3] Belpomme D, Irigaray P. Re: Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005 [J]. *Nat Cancer Inst*, 2010, 102(7): 506-507.
- [4] SEER. Cancer of the Prostate—Cancer Stat Facts [EB/OL]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. 2022-10-05.
- [5] Islami F, Ward EM, Sung H, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(12): 1648-1669.
- [6] Carter HB, Partin AW, Walsh PC, et al. Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer [J]. *J Clin*

- Oncol, 2012, 30(35): 4294–4296.
- [7] Belpomme D, Irigaray P. Re: Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986–2005 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(7): 506–507.
- [8] Anderson BB, Oberlin DT, Razmaria AA, et al. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer [J]. *Eur Urol*, 2017, 72(3): 455–460.
- [9] Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(9): 1346–1352.
- [10] Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy [J]. *J Urol*, 2011, 185(3): 869–875.
- [11] Eggener SE, Berlin A, Vickers AJ, et al. Low-Grade Prostate Cancer: Time to Stop Calling It Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(27): 3110–3114.
- [12] Donin NM, Laze J, Zhou M, et al. Gleason 6 prostate tumors diagnosed in the PSA era do not demonstrate the capacity for metastatic spread at the time of radical prostatectomy [J]. *Urology*, 2013, 82(1): 148–152.
- [13] Kweldam CF, Wildhagen MF, Bangma CH, et al. Disease-specific death and metastasis do not occur in patients with Gleason score ≤ 6 at radical prostatectomy [J]. *BJU Int*, 2015, 116(2): 230–235.
- [14] Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening [J]. *N Engl J Med*, 2021 Sep 2, 385(10):908–920.
- [15] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19): 1767–1777.
- [16] Narayan VM. A critical appraisal of biomarkers in prostate cancer [J]. *World J Urol*, 2020, 38(3): 547–554.
- [17] Chen RC, Rumble RB, Jain S. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement Summary [J]. *J Oncol Pract*, 2016, 12(3): 267–269.
- [18] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 272–277.
- [19] Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort [J]. *Eur Urol*, 2020, 77(6): 675–682.
- [20] Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 132–142.
- [21] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(15): 1415–1424.
- [22] Kwaan MR, Fan Y, Jarosek S, et al. Long-term Risk of Urinary Adverse Events in Curatively Treated Patients With Rectal Cancer: A Population-Based Analysis [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(7): 682–690.
- [23] Loeb S, Folkvaljon Y, Curnyn C, et al. Uptake of active surveillance for very-low-risk prostate cancer in Sweden [J]. *JAMA Oncology*, 2017, 3(10): 1393–1398.
- [24] Timilshina N, Ouellet V, Alibhai SM, et al. Analysis of active surveillance uptake for low-risk localized prostate cancer in Canada: a Canadian multi-institutional study [J]. *World J Urol*, 2017, 35(4): 595–603.
- [25] Loeb S, Byrne NK, Wang B, et al. Exploring Variation in the Use of Conservative Management for Low-risk Prostate Cancer in the Veterans Affairs Healthcare System [J]. *Eur Urol*, 2020, 77(6): 683–686.
- [26] Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(9): 1228–1242.
- [27] Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, et al. Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system [J]. *Pathol Int*, 2010, 60(1): 1–8.
- [28] Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(8): 1023–1029.
- [29] Omer ZB, Hwang ES, Esserman LJ, et al. Impact of ductal carcinoma in situ terminology on patient treatment preferences [J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(19): 1830–1831.
- [30] Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(1): 72–79.
- [31] Trogdon JG, Falchook AD, Basak R, et al. Total Medicare Costs Associated With Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer in Elderly Men [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 60–66.
- [32] Carlsson S, Sandin F, Fall K, et al. Risk of suicide in men with low-risk prostate cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(7): 1588–1599.
- [33] Epstein JI, Kibel AS. Renaming Gleason Score 6 Prostate to Noncancer: A Flawed Idea Scientifically and for Patient Care [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(27): 3106–3109.
- [34] Hao X, Billings SD, Wu F, et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans: Update on the Diagnosis and Treatment [J]. *J*

- Clin Med, 2020, 9(6): 1752.
- [35] Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, et al. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades [J]. Eur Urol, 2012, 61(5): 1019–1024.
- [36] Hassan O, Han M, Zhou A, et al. Incidence of Extraprostatic Extension at Radical Prostatectomy with Pure Gleason Score 3+3=6 (Grade Group 1) Cancer: Implications for Whether Gleason Score 6 Prostate Cancer Should be Renamed “Not Cancer” and for Selection Criteria for Active Surveillance [J]. J Urol, 2018, 199(6): 1482–1487.
- [37] Pettersson A, Graff RE, Bauer SR, et al. The TMPRSS2:ERG rearrangement, ERG expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(9): 1497–1509.
- [38] Baca SC, Prandi D, Lawrence MS, et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes [J]. Cell, 2013, 153(3): 666–677.
- [39] Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer [J]. Nat Genet. 2012, 44(6): 685–689.
- [40] Nakayama M, Gonzalgo ML, Yegnasubramanian S, et al. GSTP1 CpG island hypermethylation as a molecular biomarker for prostate cancer [J]. J Cell Biochem, 2004, 91(3): 540–552.
- [41] Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended Approaches and Details of Specific Care Options [J]. J Urol, 2018, 199(4): 990–997.
- [42] Carter HB, Helfand B, Mamawala M, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer [J]. Eur Urol, 2019, 75(5): 743–749.
- [43] Stavrinos V, Giganti F, Trock B, et al. Five-year Outcomes of Magnetic Resonance Imaging-based Active Surveillance for Prostate Cancer: A Large Cohort Study [J]. Eur Urol, 2020, 78(3): 443–451.
- [44] Krishna S, Fan Y, Jarosek S, et al. Racial Disparities in Active Surveillance for Prostate Cancer [J]. J Urol, 2017, 197(2): 342–349.
- [45] Lane JA, Donovan JL, Young GJ, et al. Functional and quality of life outcomes of localised prostate cancer treatments (Prostate Testing for Cancer and Treatment [ProtecT] study) [J]. BJU Int, 2022, 130(3): 370–380.
- [46] Hoffman RM, Mott SL, McDowell BD, et al. Trends and practices for managing low-risk prostate cancer: a SEER-Medicare study [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2022, 25(1): 100–108.
- [47] Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in Management for Patients With Localized Prostate Cancer, 1990–2013 [J]. JAMA, 2015, 314(1): 80–82.
- [48] Ong WL, Evans SM, Evans M, et al. Trends in Conservative Management for Low-risk Prostate Cancer in a Population-based Cohort of Australian Men Diagnosed Between 2009 and 2016 [J]. Eur Urol Oncol, 2021, 4(2): 319–322.
- [49] Liu J, Dong L, Zhu Y, et al. Prostate cancer treatment—China’s perspective [J]. Cancer Lett, 2022, 550: 215927.