

根治性前列腺切除术后切缘阳性治疗和预测的最新进展

黄红林¹, 张轶庠², 袁也晴²

¹暨南大学第二临床医学院, 广东 深圳

²深圳市人民医院泌尿外科(暨南大学附属第二临床医学院、南方科技大学第一附属医院), 广东 深圳

收稿日期: 2024年12月22日; 录用日期: 2025年1月15日; 发布日期: 2025年1月27日

摘要

前列腺癌是男性恶性肿瘤中最常见的肿瘤之一, 目前根治性前列腺切除术是治疗器官局限性及局部进展期前列腺癌的最主要手段。然而在手术后部分患者会出现切缘阳性, 这有可能导致前列腺癌的生化复发甚至临床进展, 因此有效的治疗和预测策略对改善患者预后至关重要。本文概述切缘阳性患者在根治前列腺切除后的最新诊治及预后, 为这类病人的预防和治疗提供思路。

关键词

前列腺癌, 根治性前列腺切除术, 切缘阳性, 预测

Recent Advances in the Treatment and Prediction of Positive Surgical Margins after Radical Prostatectomy

Honglin Huang¹, Yixiang Zhang², Yeqing Yuan²

¹Second Clinical Medical College, Jinan University, Shenzhen Guangdong

²Department of Urology, Shenzhen People's Hospital (Second Clinical Medical College of Jinan University, First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology), Shenzhen Guangdong

Received: Dec. 22nd, 2024; accepted: Jan. 15th, 2025; published: Jan. 27th, 2025

Abstract

Radical prostatectomy is the primary treatment for organ-confined and locally advanced prostate

文章引用: 黄红林, 张轶庠, 袁也晴. 根治性前列腺切除术后切缘阳性治疗和预测的最新进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1551-1557. DOI: 10.12677/acm.2025.151207

cancer, a malignancy that is one of the most frequent among men. Despite the possibility of positive surgical margins postoperatively, this may result in biochemical recurrence or even a clinical progression of prostate cancer. Therefore, effective treatment and predictive strategies are crucial for improving patient outcomes. The aim of this article is to provide an overview of the most recent progressions in diagnosing, treating, and forecasting those with positive surgical margins after radical prostatectomy, thereby offering insight into how to avert and treat them.

Keywords

Prostate Cancer, Radical Prostatectomy, Positive Surgical Margin, Prediction

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

全球范围内,前列腺癌被认为是男性泌尿生殖系统中最普遍的恶性肿瘤,其患病率在所有男性的恶性肿瘤中排名第二,仅次于肺癌[1]。目前,根治性前列腺切除术被认为是对器官局限性和局部进展期前列腺癌的最佳治疗手段[2]。根治性前列腺切除术的目标是完整地切除前列腺及精囊腺,同时也应在不影响肿瘤切除的情况下,尽可能地保护患者的控尿能力及勃起功能[3]。尽管如此,由于患者的前列腺结构、肿瘤的特性(例如肿瘤的分期和大小等)和手术医师的技术水平,术后切缘的阳性已经变成了泌尿外科医生经常需要处理的问题[4]。经过数据分析,在实际的前列腺切除手术中,切缘呈阳性的情况占比 10%~35%,这种阳性的切缘有可能引发前列腺癌的生物学和化学复发[5]。所以术前对患者切缘阳性的预测显得极为重要,这对患者术后的临床治疗至关重要。

2. 切缘阳性的定义

理论上,阳性手术切缘被定义为:肿瘤扩展到前列腺的表层,由外科医师在组织表面上切开[6]。然而,因为前列腺没有真实的组织层次的包膜,它的四周被一层纤细的肌肉筋膜所环绕,被称作前列腺包膜。尽管如此,这样的包膜并未完全覆盖整个前列腺,例如:前列腺的顶端,除了没有被前列腺包膜所覆盖,还因为该区域的解剖结构极度接近尿道括约肌。为了维持对排尿的控制,在实际的手术中,外科医师的手术刀口和前列腺的部位可能仅相隔 1~2 mm [7]。因此,只有在根治性前列腺切除术标本的表面发现癌细胞时,手术边缘才会被认作阳性。在临床实践中,阳性切缘可以被划分为两类:一类是真阳性切缘,也就是癌细胞已经扩散到前列腺包膜以外,手术无法完全清除肿瘤,从而导致切缘表面出现癌细胞。另一种情况是假阳性切缘,这是由于手术过程中不小心打开了包膜,从而使得癌细胞在墨染样本表面显现出来[8]。如果肿瘤细胞在显微镜下接近(<0.1 mm),但实际上没有与油墨表面接触,或者当肿瘤细胞位于没有任何油墨的组织表面时,边缘状态为阴性[9]。根据前列腺样本表面残留癌细胞的位置,我们可以将阳性切缘划分为前列腺尖端、前列腺基底和前列腺侧部的阳性切缘。同时,我们还可以依据阳性切缘中的病灶数量和长度,将其划分为局部性(单个病灶且长度小于 3 毫米)和多灶性(多个病灶或者长度超过 3 mm) [10]。

3. 切缘阳性的意义

临床上一般将手术切缘和 PSA、病理分期、分级、有无淋巴结转移、Gleason 评分等病理学特征一起

作为预测患者预后的重要指标,因此切缘阳性无疑是代表了一种不利的病理特征[11]。根据相关文献报道,阳性手术切缘是前列腺 Ca 生化复发的预测因素之一[12]。一项研究报告显示,手术切缘阴性患者的无生化复发生存率为 93.8%,而手术切缘阳性患者仅为 79.9% [13]。Hollemaans 团队的一项回溯性研究对 254 名 63.5 岁的病例进行了评价,结果显示,前列腺癌的生物学和化学复发可以被视作一个单独的预测指标 [14]。Sangchui Lee 团队的 1733 名病患的研究也揭示了类似的数据:那些切缘阴性或阳性的病患,其 5 年内的生化恢复存活率分别达到 90%和 83.4% [15]。

不同部位切缘阳性及切缘阳性的不同特征对生化复发的意义也不一样。与其他部位相比,膀胱颈(前列腺基底)发现的阳性切缘伴随着相对较高的复发风险[16]。Evren 团队[17]的研究揭示,在前列腺基底部的阳性切缘病例中,5 年内的生物学复发概率高达 57%。然而,尖端区域是阳性切缘病例中最常见的区域,但其 5 年内的生物学复发概率相对较小,只有 28%。Athul John 团队的研究结果显示,阳性切口的长度和生物学反应的复发风险之间存在着单一的联系,而且,当阳性手术切缘的长度超过 3 mm 时,其生物学反应的复发风险会显著提升。对照阴性手术的切缘,阳性手术的切缘长度低于 1 mm 所带来的生物学反应的复发风险同样提高[18]。

4. 切缘阳性的治疗

正因为阳性切缘代表肿瘤未彻底切除,且与生化复发有着密切的关系,所以临床上对手术切缘阳性的患者采取一些临床措施是必须的。但目前对于阳性切缘患者的治疗措施及时间暂无统一标准。简而言之,主要有几种参照标准:1) 美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN):依照 NCCN 标准[19],针对切缘阳性的病人,我们推荐他们定时接受 PSA 检查,同时,我们会结合他们的实际情况及其疾病特点,做出更为深入的治疗选择,例如实施放射线疗法、使用激素疗法或是进行临床实验。2) 欧洲泌尿外科学会(European Association of Urology, EAU):依据 EAU 指南的指导原则[20],我们强烈推荐那些切缘阳性的病人,应该定时接受 PSA 的检查,同时也可以考虑实施放射治疗、激素疗法、局部再次发病的处理方式,甚至是参加一些临床实践。具体的治疗决策应根据患者的临床和病理特征进行个体化的评估。3) 国际前列腺癌研究协作组(International Prostate Cancer Study Group, IPCSG)的建议是,依照 IPCSG 的标准,对于切缘呈阳性的病人,我们建议他们接受放射治疗、激素疗法、临床实验或观察。治疗决策应基于患者的临床状况、病理特征和患者偏好进行个体化的评估。

4.1. 辅助放射治疗

辅助放射疗法的适用范围包括术后 PSA 水平上升,肿瘤级别较高,囊外肿瘤扩散,精囊受到侵害,盆腔淋巴结转移,手术切缘阳性等。由于切缘阳性的患者局部有肿瘤残留,生化发生率和局部复发率均较高,他们似乎是辅助放射治疗的特别好的候选者。多项研究表明,辅助外照射放射治疗可通过实现不可检测的 PSA、减少局部进展、减少全身进展和提高无病生存率来增强癌症控制。辅助放射治疗将 20%至 100%切缘阳性男性的 PSA 降低至不可检测的水平。在 Bradley C. Leibovich 等人对 76 名切缘阳性的患者进行的一项研究中发现接受辅助放射治疗的患者与未接受放射治疗的患者的 5 年临床和生化无进展生存率分别约为 88%和 59%,有显著的改善[21]。一项在芬兰进行的研究,研究对象 25 名 pT2 切缘阳性或 pT3a、pN0、M0 癌症无精囊侵犯的患者,对其进行辅助放疗,结果同样表明:对于切缘阳性患者,与单纯根治性前列腺切除术相比,根治性前列腺切除术后的辅助放疗可以延长生化无复发生存期[22]。Bhindi [23]等人在一项为期 20 年的随访队列中同样表明:辅助放疗与降低生化复发风险相关,该队列包括 152 名 pT2N0 肿瘤且手术切缘呈阳性的患者。所以,对于前列腺癌术后的治疗,辅助放射治疗是其中的重要手段。但是在临床中对切缘阳性患者进行辅助放疗的使用却不多,即使少数病人进行辅助放疗,更多地

也受到其他影响因素(格里森评分、肿瘤分期、术前 PSA 等)驱动,而非单单是因为阳性切缘。

4.2. 辅助内分泌治疗

辅助内分泌治疗主要适用切缘阳性、高 Gleason 评分(Gleason 评分 ≥ 7)、肿瘤分期(如 T3、T4)等高风险特征的患者。切缘阳性患者术后可能存在未被完全切除的癌细胞,激素治疗可以通过降低体内雄激素水平来抑制这些细胞的生长。一项研究指出,术后辅助内分泌治疗可以显著降低切缘阳性患者的生化复发率,并改善无复发生存率[24]。另一项研究显示,辅助放疗与激素治疗结合使用,能够进一步提高切缘阳性患者的生存率[25]。

5. 阳性手术切缘的预测

在最近的几年里,许多的临床和病理学因素被确定与根治性前列腺切除术后的切缘阳性有关,这些因素包括 PSA 的水平、临床的阶段、Gleason 的分级、前列腺的大小、肥胖程度、外科医生的手术经验以及手术的方式等。在杨庆伟[26]等人一项研究中表明:PSA > 10 ng/mL 是主要术前预测因子,失血量 > 200 mL 是阳性手术切缘的重要术中预测因子。在 Min Seok Kim 等人的研究中证明前列腺体积与阳性手术切缘无相关性[27];此外,组织学特征、肿瘤边缘距离、神经束保留程度等手术相关因素也可能影响切缘阳性的发生;同时为了更准确地预测根治性前列腺切除术后切缘阳性,研究人员开发了各种预测模型。如 CAPRA-S (Cancer of the Prostate Risk Assessment Postsurgical Score): 基于临床和病理特征,包括年龄、PSA 水平、Gleason 分级、肿瘤体积和切缘状态等。它为患者分配一个得分,并根据得分来预测切缘阳性的风险。Partin 表示:基于临床特征(包括 PSA 水平、临床分期和 Gleason 分级)和病理特征(包括切缘状态和肿瘤体积),用于预测前列腺切除术后切缘阳性的风险。MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)的预测方法是:通过利用临床与病理的各种信息,如年纪、PSA 的数值、Gleason 的评级、切口的情况以及肿瘤的大小,对接受了根治性前列腺手术后,切口呈现阳性的患者进行预估。再加上医学影像学,如 MRI 和超声图像,提供了丰富的信息用于前列腺癌的预测和切缘阳性的评估。通过分析影像学特征,如肿瘤形态、体积、强化模式等,可以辅助预测切缘阳性的风险。据 TA Bismar [28]等人的研究表明,前列腺癌的基因表达谱和蛋白质组学特征与切缘阳性之间存在关联。通过分析基因表达谱或蛋白质组学数据,可以发现与切缘阳性相关的生物标志物,从而提供更准确的预测。同时,人工智能(AI)技术的快速发展为阳性切缘的预测提供了新的工具和方法。1) 机器学习模型:机器学习算法如支持向量机、随机森林和决策树等在阳性切缘预测中得到了广泛应用。这些模型通过分析临床数据(如年龄、PSA 水平、肿瘤分期等)来识别与阳性切缘相关的风险因素。例如, Kumar 等(2020)开发的机器学习模型显示,能够根据患者的临床特征预测阳性切缘的风险,准确率达到 85%以上[29]。2) 深度学习与影像分析:深度学习特别是卷积神经网络(CNN)在医学影像分析中的应用日益广泛。通过训练神经网络分析 MRI 和 CT 图像,研究者能够自动识别肿瘤边界和切缘状态。例如, Zhang 等(2021)利用深度学习技术分析前列腺 MRI 图像,成功提高了阳性切缘的预测能力[30]。这种技术能够减少人为误差,提供更准确的切缘评估。3) 数据挖掘与电子健康记录分析:随着电子健康记录(EHR)的普及,数据挖掘技术被广泛应用于分析大量患者数据。AI 可以从 EHR 中提取有价值的信息,识别出与阳性切缘相关的潜在风险因素。这种方法不仅提高了预测的准确性,也为临床医生提供了更全面的患者信息。

6. 切缘阳性的预防

阳性手术切缘本质上代表了一种不好的病理特征,我们应该努力降低阳性切缘的发生。

1) 手术技术的改进可以降低切缘阳性的发生率。根据证据,拥有丰富手术经验的医生通常会有较低的阳性切除率[31]。一项调查结果显示,经历 10 次机器人手术培训的前列腺癌病患的阳性切除比例达到

38.4%，然而，经历 250 次手术培训的外科医师所处的病例的阳性切除比例却是 24.9% [32]。

2) 在手术前进行全面的评估和筛查：包括数字直肠检查、前列腺 MRI、骨扫描等，可以更准确地确定病变的位置和范围，有助于规划手术和减少切缘阳性的风险。

3) 术前新型内分泌疗法可以减少术后切口的阳性反应、术后疾病阶段和淋巴结的阳性反应，同时实现减少前列腺体积的效果[33] [34]。对于高风险的术后切缘阳性患者，辅助放疗可以作为一种预防手段。早期进行放疗可以杀灭残留的癌细胞，减少复发和进展的风险。

7. 讨论

根治性前列腺切除术后切缘阳性是前列腺癌治疗中的常见问题，同时也是最重要问题。通过总结根治性前列腺术后切缘阳性的诊疗及预测的研究进展，我们认为术后切缘阳性的患者进行及时有效地干预及管理是很有必要的，同时我们也应该术前仔细评估患者的各项因素，降低术后阳性切缘的发生率。此外，影像学评估等新兴的研究领域为未来的研究和个体化治疗提供了新的方向，进一步的研究也将有助于优化治疗策略，并为前列腺癌患者提供更好的治疗结果和预后。

参考文献

- [1] Pernar, C.H., Ebot, E.M., Wilson, K.M. and Mucci, L.A. (2018) The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **8**, a030361. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>
- [2] Achard, V., Panje, C.M., Engeler, D., Zilli, T. and Putora, P.M. (2021) Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: Treatment Options. *Oncology*, **99**, 413-421. <https://doi.org/10.1159/000513258>
- [3] Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Garmo, H., Taari, K., Busch, C., Nordling, S., et al. (2018) Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer—29-Year Follow-Up. *New England Journal of Medicine*, **379**, 2319-2329. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1807801>
- [4] Porcaro, A.B., Sebben, M., Corsi, P., Tafuri, A., Processali, T., Pirozzi, M., et al. (2019) Risk Factors of Positive Surgical Margins after Robot-Assisted Radical Prostatectomy in High-Volume Center: Results in 732 Cases. *Journal of Robotic Surgery*, **14**, 167-175. <https://doi.org/10.1007/s11701-019-00954-x>
- [5] Pooli, A., Salmasi, A., Johnson, D.C., et al. (2020) Positive Surgical Margins at Radical Prostatectomy in the United States: Institutional Variations and Predictive Factors. Elsevier.
- [6] Tan, P.H., Cheng, L., Srigley, J.R., Griffiths, D., Humphrey, P.A., van der Kwast, T.H., et al. (2011) International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working Group 5: Surgical Margins. *Modern Pathology*, **24**, 48-57. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.155>
- [7] Ye, H., Kong, X., He, T.W., Jolis, T., Choi, K., Lopor, H., et al. (2011) Intraoperative Frozen Section Analysis of Urethral Margin Biopsies during Radical Prostatectomy. *Urology*, **78**, 399-404. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.03.022>
- [8] Bryant, R.J., Schmitt, A.J., Roberts, I.S.D., Gill, P.S., Browning, L., Brewster, S.F., et al. (2015) Variation between Specialist Uropathologists in Reporting Extraprostatic Extension after Radical Prostatectomy. *Journal of Clinical Pathology*, **68**, 465-472. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202661>
- [9] Emerson, R.E., Koch, M.O., Daggy, J.K. and Cheng, L. (2005) Closest Distance between Tumor and Resection Margin in Radical Prostatectomy Specimens. *American Journal of Surgical Pathology*, **29**, 225-229. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000146008.47191.76>
- [10] Bianchi, L., Schiavina, R., Borghesi, M., Casablanca, C., Chessa, F., Mineo Bianchi, F., et al. (2020) Patterns of Positive Surgical Margins after Open Radical Prostatectomy and Their Association with Clinical Recurrence. *Minerva Urologica e Nefrologica*, **72**, 464-473. <https://doi.org/10.23736/s0393-2249.19.03269-7>
- [11] Dev, H.S., Wiklund, P., Patel, V., et al. (2015) Surgical Margin Length and Location Affect Recurrence Rates after Robotic Prostatectomy. Elsevier.
- [12] Sooriakumaran, P., Dev, H.S., Skarecky, D. and Ahlering, T. (2016) The Importance of Surgical Margins in Prostate Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **113**, 310-315. <https://doi.org/10.1002/jso.24109>
- [13] Shikanov, S., Song, J., Royce, C., Al-Ahmadie, H., Zorn, K., Steinberg, G., et al. (2009) Length of Positive Surgical Margin after Radical Prostatectomy as a Predictor of Biochemical Recurrence. *Journal of Urology*, **182**, 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.02.139>
- [14] Celik, S., Eker, A., Bozkurt, İ.H., Bolat, D., Basmacı, İ., Şefik, E., et al. (2020) Factors Affecting Biochemical

- Recurrence of Prostate Cancer after Radical Prostatectomy in Patients with Positive and Negative Surgical Margin. *Prostate International*, **8**, 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.pnrl.2020.08.003>
- [15] Lee, S., Kim, K.B., Jo, J.K., Ho, J., Oh, J.J., Jeong, S.J., *et al.* (2016) Prognostic Value of Focal Positive Surgical Margins after Radical Prostatectomy. *Clinical Genitourinary Cancer*, **14**, e313-e319. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.12.013>
- [16] Eastham, J.A., Kuroiwa, K., Otori, M., Serio, A.M., Gorbos, A., Maru, N., *et al.* (2007) Prognostic Significance of Location of Positive Margins in Radical Prostatectomy Specimens. *Urology*, **70**, 965-969. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.08.040>
- [17] Evren, I., Hacıslamoğlu, A., Ekşi, M., Yavuzsan, A.H., Baytekin, F., Çolakoğlu, Y., *et al.* (2019) The Impact of Single Positive Surgical Margin Features on Biochemical Recurrence after Robotic Radical Prostatectomy. *International Brazilian Journal of Urology*, **45**, 45-53. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2017.0702>
- [18] John, A., Lim, A., Catterwell, R., Selth, L. and O'Callaghan, M. (2023) Length of Positive Surgical Margins after Radical Prostatectomy: Does Size Matter?—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, **26**, 673-680. <https://doi.org/10.1038/s41391-023-00654-6>
- [19] Mohler, J.L., Armstrong, A.J., Bahnson, R.R., *et al.* (2016) Prostate Cancer, Version 1.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **14**, 19-30.
- [20] Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M.G., De Santis, M., *et al.* (2017) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*, **71**, 618-629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
- [21] Leibovich, B.C., Engen, D.E., Patterson, D.E., Pisansky, T.M., Alexander, E.E., Blute, M.L., *et al.* (2000) Benefit of Adjuvant Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer with a Positive Surgical Margin. *Journal of Urology*, **163**, 1178-1182. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)67717-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)67717-8)
- [22] Hackman, G., Taari, K., Tammela, T.L., Matikainen, M., Kouri, M., Joensuu, T., *et al.* (2019) Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *European Urology*, **76**, 586-595. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.07.001>
- [23] Bhindi, B., Carlson, R.E., Mason, R.J., Schulte, P.J., Gettman, M.T., Frank, I., *et al.* (2017) Long-Term Follow-Up of a Matched Cohort Study Evaluating the Role of Adjuvant Radiotherapy for Organ-Confining Prostate Cancer with a Positive Surgical Margin. *Urology*, **109**, 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.06.054>
- [24] 薛蔚, 董樑, 钱宏阳, 等. 前列腺癌新辅助治疗与辅助治疗的现状及进展[J]. 北京大学学报(医学版), 2023, 55(5): 775-780.
- [25] Pisansky, T.M., Thompson, I.M., Valicenti, R.K., D'Amico, A.V. and Selvarajah, S. (2019) Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline Amendment 2018-2019. *Journal of Urology*, **202**, 533-538. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000295>
- [26] Yang, C., Wang, H., Hassouna, M.F., Chand, M., Huang, W.J.S. and Chung, H. (2021) Prediction of a Positive Surgical Margin and Biochemical Recurrence after Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 14329. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93860-y>
- [27] Kim, M.S., Jang, W.S., Chung, D.Y., Koh, D.H., Lee, J.S., Goh, H.J., *et al.* (2019) Effect of Prostate Gland Weight on the Surgical and Oncological Outcomes of Extraperitoneal Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *BMC Urology*, **19**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0434-4>
- [28] Bismar, T.A., Demicheli, F., Riva, A., Kim, R., Varambally, S., He, L., *et al.* (2006) Defining Aggressive Prostate Cancer Using a 12-Gene Model. *Neoplasia*, **8**, 59-68. <https://doi.org/10.1593/neo.05664>
- [29] Liu, J., Zhang, H., Woon, D.T.S., Perera, M. and Lawrentschuk, N. (2024) Predicting Biochemical Recurrence of Prostate Cancer Post-Prostatectomy Using Artificial Intelligence: A Systematic Review. *Cancers*, **16**, Article 3596. <https://doi.org/10.3390/cancers16213596>
- [30] Lee, R.S., Ma, R., Pham, S., Maya-Silva, J., Nguyen, J.H., Aron, M., *et al.* (2022) Machine Learning to Delineate Surgeon and Clinical Factors That Anticipate Positive Surgical Margins after Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Journal of Endourology*, **36**, 1192-1198. <https://doi.org/10.1089/end.2021.0890>
- [31] Eastham, J.A., Kattan, M.W., Riedel, E., Begg, C.B., Wheeler, T.M., Gerigk, C., *et al.* (2003) Variations among Individual Surgeons in the Rate of Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy Specimens. *Journal of Urology*, **170**, 2292-2295. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000091100.83725.51>
- [32] Bravi, C.A., Tin, A., Vertosick, E., Mazzone, E., Martini, A., Dell'Oglio, P., *et al.* (2019) The Impact of Experience on the Risk of Surgical Margins and Biochemical Recurrence after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Learning Curve Study. *Journal of Urology*, **202**, 108-113. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000147>
- [33] Langenhuijsen, J.F., van Lin, E.N., Hoffmann, A.L., Spitters-Post, I., Alfred Witjes, J., Kaanders, J.H., *et al.* (2011)

Neoadjuvant Androgen Deprivation for Prostate Volume Reduction: The Optimal Duration in Prostate Cancer Radiotherapy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **29**, 52-57.
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.03.024>

- [34] Hussain, M., Tangen, C.M., Thompson, I.M., Swanson, G.P., Wood, D.P., Sakr, W., *et al.* (2018) Phase III Intergroup Trial of Adjuvant Androgen Deprivation with or without Mitoxantrone Plus Prednisone in Patients with High-Risk Prostate Cancer after Radical Prostatectomy: SWOG S9921. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 1498-1504.
<https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.4126>