

内分泌治疗在根治性前列腺癌切除术后 病理特征阴性患者中的临床疗效

侯亚坤, 黄新, 周星宇, 陶宁, 安恒庆, 王文光

(新疆医科大学第一附属医院泌尿外科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 探讨局限性高危型根治性前列腺癌切除术后同时满足病理分期 $<T3$ 、淋巴结阴性、切缘阴性、脉管侵犯阴性及术后即刻患者 PSA 降至 <0.1 ng/ml 患者内分泌治疗的效果。方法 回顾性分析我院 2016 年 1 月–2022 年 12 月行腹腔镜下根治性前列腺癌切除术且术后病理特征同时满足病理分期 $<T3$ 、淋巴结阴性、切缘阴性、脉管侵犯阴性及术后即刻患者 PSA 降至 <0.1 ng/ml 的 90 例局限性高危型前列腺癌患者, 根据不同治疗方案分为腹腔镜下前列腺癌根治术+内分泌治疗(RP+ADT)组和腹腔镜下前列腺癌根治术后随访(RP)组, 每组 45 例。比较两组总生化复发率、1 年、2 年、3 年生化复发率、PSA 无进展生存期、内分泌治疗不良反应。结果 两组总生化复发率、1 年、2 年、3 年生化复发率、PSA 无进展生存期比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), RP+ADT 组内分泌治疗后 1 例术后轻度肉眼血尿, 1 个月后自愈, 13 例潮热, 3 例肝毒性(轻度转氨酶升高), 1 例骨质疏松, 1 例脑梗死亡。内分泌治疗不良反应例数较少无法进行统计学分析。结论 对于病理特征同时满足病理分期 $<T3$ 、淋巴结阴性、切缘阴性、脉管侵犯阴性及术后即刻患者 PSA 降至 <0.1 ng/ml 的局限性高危型前列腺癌术后患者推荐术后 3 年内随访观察, 3 年后根据患者 PSA 上升情况决定后续治疗。

关键词: 高危前列腺癌; 腹腔镜下前列腺癌根治术; 病理特征阴性; 内分泌治疗

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.01.028

文章编号: 1006-1959(2024)01-0158-05

Clinical Efficacy of Endocrine Therapy in Patients with Negative Pathological Features After Radical Prostatectomy

HOU Ya-kun, HUANG Xin, ZHOU Xing-yu, TAO Ning, AN Heng-qing, WANG Wen-guang

(Department of Urinary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of endocrine therapy in patients with pathological stage $<T3$, lymph node negative, negative margin, negative vascular invasion and immediate postoperative PSA reduction <0.1 ng/ml after localized high-risk radical prostatectomy. **Methods** A retrospective analysis of 90 patients with localized high-risk prostate cancer who underwent laparoscopic radical prostatectomy in our hospital from January 2016 to December 2022 and whose postoperative pathological features met pathological stage $<T3$, negative lymph node, negative margin, negative vascular invasion, and PSA decreased to <0.1 ng/ml immediately after surgery. According to different treatment options, they were divided into laparoscopic radical prostatectomy + endocrine therapy (RP+ADT) group and laparoscopic radical prostatectomy follow-up (RP) group, with 45 patients in each group. The total biochemical recurrence rate, 1-year, 2-year, 3-year biochemical recurrence rate, PSA progression-free survival, and adverse reactions of endocrine therapy were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the total biochemical recurrence rate, 1-year, 2-year, 3-year biochemical recurrence rate and PSA progression-free survival between the two groups ($P>0.05$). In the RP+ADT group, 1 case had mild gross hematuria after endocrine therapy, and recovered after 1 month; 13 cases had hot flashes, 3 cases had hepatotoxicity (mild transaminase elevation), 1 case had osteoporosis and 1 case had cerebral infarction. The number of adverse reactions of endocrine therapy was small and could not be statistically analyzed. **Conclusion** For patients with localized high-risk prostate cancer whose pathological features meet the pathological stage $<T3$, lymph node negative, negative margin, negative vascular invasion and immediate postoperative PSA reduction to <0.1 ng/ml, it is recommended to follow up for 3 years after surgery. After 3 years, follow-up treatment is determined according to the increase of PSA in patients.

Key words: High-risk prostate cancer; Laparoscopic radical prostatectomy; Negative pathological features; Endocrine therapy

近年来,前列腺癌(prostate cancer)的发病率在中国呈逐渐上升趋势^[1]。临床 T 期 ≥ 3 ,或前列腺特

异性抗原 PSA >20 ng/ml,或 Gleason 评分 ≥ 8 分为高危前列腺癌^[2],局限性高危型前列腺癌约占所有前列腺癌类型的 35%^[3]。腹腔镜下根治性前列腺癌切除术(radical prostatectomy, RP)是治疗局限性高危型前列腺癌的手段之一^[4],对于行根治性前列腺癌切除术后的患者是否行内分泌治疗,即雄激素剥夺疗法(androgen-deprivation therapy, ADT)需要根据患者术前风险因素、术后病理特征及患者自身情况

作者简介:侯亚坤(1999.10-),男,河南周口人,硕士研究生,主要从事泌尿系肿瘤研究

通讯作者:王文光(1981.9-),男,新疆奇台县人,博士,主任医师,主要从事泌尿系肿瘤研究

综合考虑。对于术后病理特征阴性的高危前列腺癌患者,不同指南推荐不同的治疗方案,但总体包括随访和内分泌治疗以及放疗,各地泌尿外科医生在实际临床工作当中的做法差异较大,与指南规范有一定差距。本研究回顾性分析我院收治的 90 例腹腔镜下前列腺癌根治术后病理特征阴性的高危患者临床资料,比较行两种不同治疗方法的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 1 月-2022 年 12 月于新疆医科大学第一附属医院行腹腔镜下根治性前列腺癌切除术的 266 例患者信息进行回顾性分析。纳入标准:确诊为局限性高危型前列腺癌患者;行腹腔镜下根治性前列腺癌切除术;术后同时满足病理分期<T3、淋巴结阴性、切缘阴性、脉管侵犯阴性及术

后即刻患者 PSA 降至<0.1 ng/ml。排除标准:术后行放疗;失访;临床资料不完整。根据纳入标准共纳入 108 例局限性高危型前列腺癌患者,根据排除标准排除术后术后行放疗 6 例,失访 8 例,临床资料不完整 2 例,最终 90 例纳入研究。由于部分患者存在经济因素、对副作用的担忧以及对自己寿命的期望不同选择不同的治疗方案。根据治疗方式分为腹腔镜下根治性前列腺癌切除术+内分泌治疗(radical prostatectomy + androgen -deprivation therapy , RP + ADT) 组和腹腔镜下根治性前列腺癌切除术后随访(RP)组,各 45 例。两组年龄、BMI、初始 PSA、前列腺体积、手术时间、出血量、病理 Gleason 评分、癌组织占比、神经侵犯、病理 T 分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究可比,见表 1。

表 1 两组一般资料比较[M($P_{25} \sim P_{75}$),n(%)]

变量	RP+ADT 组 (n=45)	RP 组 (n=45)	统计值	P
年龄(岁)	67(48~80)	68(52~79)	Z=0.947	0.348
BMI(kg/m ²)	25.8(19~31)	24.7(18~30)	Z=-1.587	0.124
初始 PSA(ng/ml)			$\chi^2=0.294$	0.591
	<20	25	28	
	20~100	20	16	
	≥100	0	1	
前列腺体积(ml)	60.1(9.0~178.8)	52.1(14.0~273.0)	Z=-0.853	0.396
手术时间(min)	187(90~345)	186(108~430)	Z=-0.107	0.912
出血量(ml)	139(15~650)	167(20~600)	Z=0.952	0.341
病理 Gleason 评分(分)			$\chi^2=0.228$	0.633
	<8	11	13	
	≥8	34	32	
癌组织占比(%)	28.0(3~80)	22.7(5~60)	Z=-1.513	0.137
神经侵犯	28(62.22)	32(71.11)	$\chi^2=0.952$	0.366
T 分期(n)			$\chi^2=0.063$	0.809
	T2a 和 T2b	12	11	
	T2c	33	34	

1.2 方法

1.2.1 手术方式 全身麻醉后,取脐下正中切口 3 cm,逐层切开皮肤皮下,留置 TROCAR,固定。按照 NCCN 指南标准行双侧扩大盆腔淋巴结清扫术。清除前列腺表面的脂肪组织,剪断耻骨前列腺韧带,用 1-0 倒刺线缝扎阴茎背深静脉复合体,确认尿管未被缝合。离断膀胱颈口,结扎输精管,游离精囊,在狄式筋膜前方分离前列腺后方间隙直至前列腺尖部,使用 Endo GIA(4.5 cm 白钉)夹闭切割两侧近膀

胱颈处侧韧带,剩余近前列腺尖部侧韧带使用 Hem-o-lock 夹闭后离断。移去前列腺精囊标本。送病检,手术顺利完成。

1.2.2 内分泌治疗 术后 2 周~1 个月开始内分泌治疗,皮下注射戈舍瑞林(AstraZeneca UK Limited,国药准字 J20160052;规格:3.6 mg/支)3.6 mg,1 次/月或 10.8 mg,每 3 个月 1 次,或亮丙瑞林(Takeda Pharmaceutical Company Limited,国药准字 J20150108,规格:3.75 mg/支)3.75 mg,1 次/月,疗程

均为 1.5 年。

1.2.3 随访方式 门诊或住院定期复查,第 1 年每 3 个月进行随访,第 2~3 年每半年随访 1 次,3 年以后每年随访 1 次。随访项目:患者病史、PSA、内分泌治疗期间睾酮水平、肝肾功等,必要时直肠指检(1 次/年)。出现生化复发迹象或疾病进展的临床症状时,行泌尿系 CT、骨扫描、PET-CT 等影像学检查。

1.3 观察指标

1.3.1 主要结局指标 总生化复发率,1 年、2 年、3 年生化复发率(随访至 2023 年 1 月,部分患者随访未及 2/3 年)。RP 术后连续 2 次随访 PSA 值 >0.2 ng/ml,且有上升趋势即为复发。

1.3.2 次要结局指标 PSA 无进展生存期,即根治性前列腺癌切除术后至生化复发的时间;内分泌治疗不良反应:潮热、肝毒性、骨质疏松、尿路症状、肠道症状、骨痛、性功能下降和心血管疾病。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件处理本

研究数据,符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 t 检验;不符合正态分布的计量资料用 $[M(P_{25}\sim P_{75})]$ 表示,行 Wilcoxon 秩和检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后临床指标比较 RP+ADT 组和 RP 组的平均随访时间分别为 43(13~87)个月和 42(12~67)个月,差异无统计学意义($P>0.05$);RP+ADT 组生化复发例数为 6 例(13.33%),RP 组生化复发例数为 9 例(20.00%),两组复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后 1 年(RP 组随访时间满 1 年 45 例,RP+ADT 组随访时间满 1 年 45 例)、2 年(RP 组随访时间满 2 年 39 例,RP+ADT 组随访时间满 2 年 42 例)、3 年生化复发率(RP 组随访时间满 3 年 37 例,RP+ADT 组随访时间满 3 年 36 例)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组 PSA 无进展生存期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2、图 1。

表 2 两组术后临床指标比较 $[M(P_{25}\sim P_{75}), n(\%)]$

临床指标	RP+ADT 组($n=45$)	RP 组($n=45$)	统计量	P
随访时间(个月)	43(13~87)	42(12~67)	$Z=-0.214$	0.842
生化复发	6(13.33)	9(20.00)	$\chi^2=0.724$	0.403
1 年生化复发率	2(4.44)	1(2.22)	$\chi^2=0.317$	0.564
2 年生化复发率	4(9.52)	5(12.82)	$\chi^2=0.013$	0.912
3 年生化复发率	4(11.11)	4(10.81)	$\chi^2=0.002$	0.969
PSA 无进展生存期(个月)	38(6~84)	39(6~67)	$Z=0.325$	0.746

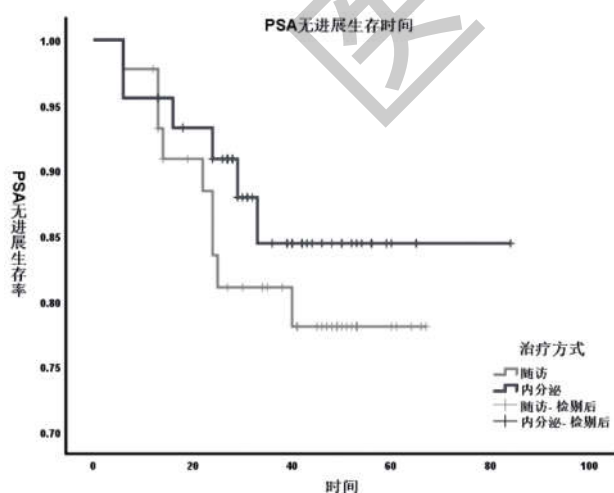


图 1 PSA 无进展生存时间

2.2 RP+ADT 组内分泌治疗不良反应及 RP 组术后并发症 RP+ADT 组 1 例术后轻度肉眼血尿,1 个月后自愈,13 例潮热,3 例肝毒性(轻度转氨酶升高),

1 例骨质疏松,1 例脑梗死亡;RP 组术后 1 例轻度肉眼血尿,1 月后自愈,1 例切口疝,1 例术后 1 周发现盆腔积液,考虑感染,给予患者抗炎对症后患者好转,1 例术中出血较多,予以输血。

3 讨论

前列腺癌根治术是治疗局限性前列腺癌最有效的方法之一,低中危前列腺癌患者强烈推荐行前列腺癌根治术,对局限性高危前列腺癌患者,可选择前列腺癌根治术加扩大淋巴结清扫^[5-7]。前列腺根治术后辅助治疗的目的是为了消灭术后残余病灶、残余阳性淋巴结及其他微小转移灶以提高患者生存期^[8]。前列腺癌根治术后淋巴结阳性是提示即刻内分泌治疗的强烈指征,与延迟内分泌治疗相比,可以明显提高患者总生存期^[9,10]。有 3 项 RCT 试验评估 RP 后内分泌治疗疗效欠佳,Wirth MP 等^[11]纳入 309 例 $T_3N_0M_0$ 患者接受 RP+盆腔淋巴结清扫后使用

抗雄激素氟他胺治疗或安慰剂, Messing EM 等^[12]招募了 98 例接受 RP 术后使用戈舍瑞林 3.6 mg 或双侧睾丸切除术治疗且参加实验的患者大多数表现多种不良肿瘤特征, McLeod DG 等^[13] 在一项多机构、多国和多组研究中比较了辅助 ADT(比卡鲁胺 150 mg), 与安慰剂的效果, Wirth MP 等^[14]和 McLeod DG 等^[13]的研究显示两组总生存期无差异, Messing EM 等^[12]研究中内分泌治疗组的 OS 比较, 差异有统计学意义($HR=3.0, P=0.02$), 但经过 10 年随访, 内分泌治疗效果显著降低($HR=1.84, P=0.04$)。EAU 指南不推荐在高危前列腺癌患者根治术后系统使用辅助 ADT。2022 版中国泌尿外科指南中提到对于局限性高危前列腺癌术后患者, 若无不良病理信息, 可以选择定期复查。在实际临床工作中, 医生治疗方案千差万别, 并没有得到很好的规范。本研究通过比较两种治疗方式的疗效发现, 经过 3 年随访, 两组总生化复发率、1 年生化复发率、2 年生化复发率、3 年生化复发率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 因此对于术后同时满足病理分期<T3、淋巴结阴性、切缘阴性、脉管侵犯阴性及术后即刻患者 PSA 降至<0.1 ng/ml 的局限性高危型前列腺癌术后患者在 3 年内随访观察是安全的。

内分泌治疗现已成为高危前列腺癌患者常用的治疗方法, 它在给疾病治疗带来益处的同时, 其副作用亦不可忽视。长期内分泌治疗不可避免出现各种不良反应^[14,15], 如尿路症状、肠道症状、骨痛、性功能下降和心血管疾病(CVD)等。尤其是心血管疾病, Bosco C 等^[16]研究发现 ADT 与 CVD 风险之间存在一致的正相关关系($OR=1.38$)。前列腺癌根治术后内分泌治疗患者患心血管疾病的概率是非内分泌治疗患者的 2.6 倍^[17], 因此患有严重合并症或近期有心血管病史的患者, 以及不推荐 ADT 的患者不应接受 ADT^[18]。对于 80 岁以上的前列腺癌患者, 有研究表明死于非癌症相关人数多于疾病进展的死亡人数^[19], 在老年患者中考虑是否使用或延长使用 ADT 应考虑到患者合并症及年龄。在临床工作中, 许多医生存在 ADT 过度治疗或不适当使用 ADT 的情况, 据统计有 1/3 前列腺癌患者因接受不适当的内分泌治疗而降低生活质量^[18]。相较于未进行治疗的患者, 长期 ADT 治疗的患者更易患抑郁症及更差的情绪状态, 研究认为 ADT 引起的生活质量下降与疾病进展引起的生活质量下降相当^[20]。本研究中, 前

列腺根治术后行内分泌治疗的患者 13 例潮热, 3 例肝毒性, 1 例骨质疏松, 1 例脑梗死亡。这些副作用极大降低患者生活质量, 增加患者经济负担, 甚至威胁到患者生命安全。相对来说, RP 组并无这些副作用, 患者生活质量相对较高, 同时, 在与内分泌治疗组 3 年内生化复发率无区别的前提下, RP 组生活质量更高。因本研究数据较少, 副作用无法做统计学分析。

综上所述, 结合本研究数据和文献复习, 对于病理特征同时满足病理分期<T3、淋巴结阴性、切缘阴性、脉管侵犯阴性及术后 6 周患者 PSA 降至<0.1 ng/ml 的局限性高危型前列腺癌患者推荐术后 3 年内随访观察, 3 年后根据患者 PSA 上升情况决定后续治疗。同时以下情况可选择术后随访观察: 充分知情内分泌治疗的副作用及对生活的影响后拒绝治疗; 患者自身经济因素不允许; 体弱无法耐受内分泌治疗; 预期寿命短, 预测非死于前列腺癌患者。本研究为单中心、回顾性研究, 由于入排标准限制, 样本量较小, 存在一定局限性。

参考文献:

- [1] 韩苏军, 刘飞, 邢念增. 1988—2015 年中国肿瘤登记地区前列腺癌发病趋势分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2022, 43(1): 51—55.
- [2] Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(5): 479—505.
- [3] 华俊, 宋彦平, 杨媛媛, 等. 前列腺特异性膜抗原 PET/CT 对中高危前列腺癌初始 TNM 分期及临床治疗策略的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(16): 828—833.
- [4] 李敏, 王航, 张道秀, 等. 老年前列腺癌行机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术的疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(4): 653—656.
- [5] 张连栋, 李和程, 唐晓爽, 等. 盆腔淋巴结清扫数量与高危前列腺癌——文献回顾及基于单中心的初步研究[J]. 现代泌尿外科杂志, 2019, 24(7): 543—546.
- [6] 王超, 平季根, 陆勇, 等. 腹腔镜前列腺癌根治术+扩大盆腔淋巴结清扫治疗高危前列腺癌临床体会[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2018, 10(5): 291—294.
- [7] 高新, 江东根, 黄群雄, 等. 根治性前列腺切除联合扩大盆腔淋巴结清扫术治疗局部高危前列腺癌 12 年经验总结[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(6): 433—437.
- [8] Bandini M, Fossati N, Gandaglia G, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatment in high-risk prostate cancer[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(4): 425—438.
- [9] Kroepfl D, Loewen H, Roggenbuck U, et al. Disease progres-

sion and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy [J]. BJU Int, 2006, 97(5): 985-991.

[10] 双卫兵, 夏漫城. 前列腺癌根治术相关内分泌治疗[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2018, 10(3): 189-191.

[11] Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer[J]. Eur Urol, 2004, 45(3): 267-270.

[12] Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(6): 472-479.

[13] McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer [J]. BJU Int, 2006, 97(2): 247-254.

[14] 陈志雄, 李黎明, 刘晓龙, 等. 晚期前列腺癌间歇性和持续性内分泌治疗的效果比较及生活质量分析 [J]. 山东医药, 2015 (25): 75-77.

[15] 张文陆, 张旭. 前列腺癌患者内分泌治疗后代谢异常及生活质量分析[J]. 黑龙江医药科学, 2020, 43(2): 21-22.

[16] Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, Adolfsson J, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis [J]. Eur Urol, 2015, 68 (3): 386-396.

[17] 谷伟军, 陆菊明. 前列腺癌雄激素剥夺治疗与动脉粥样硬化的代谢风险[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(5): 571-573.

[18] Morgia G, Russo GI, Tubaro A, et al. Prevalence of Cardiovascular Disease and Osteoporosis During Androgen Deprivation Therapy Prescription Discordant to EAU Guidelines: Results From a Multicenter, Cross-sectional Analysis From the CHOSE-Ing Treatment for Prostate canCER (CHOICE) Study[J]. Urology, 2016, 96: 165-170.

[19] Dell'Oglio P, Bishr M, Boehm K, et al. Survival Outcomes in Octogenarian and Nonagenarian Patients Treated with First-line Androgen Deprivation Therapy for Organ-confined Prostate Cancer[J]. Eur Urol Focus, 2018, 4(6): 834-841.

[20] 黄丽, 张庆, 陈海燕. 风险预防干预对前列腺癌患者术后并发症及生活质量的影响[J]. 癌症进展, 2023, 21(8): 922-925.

收稿日期: 2023-06-25; 修回日期: 2023-08-07

编辑/王萌