

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210322.1642.018.html\(2021-03-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210322.1642.018.html(2021-03-23))

85 例高危前列腺癌新辅助内分泌治疗的早期临床效果分析^{*}

庞文杨,吴小侯[△]
(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

[摘要] **目的** 探讨新辅助内分泌治疗(NHT)对于高危前列腺癌患者治疗的早期临床效果。**方法** 回顾性分析该院 2017 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 175 例已行前列腺癌根治术(RP)的高危前列腺癌患者临床资料,将其中行 NHT 的 85 例患者作为 NHT 组,另外直接行前列腺癌根治性切除术的 90 例患者作为对照组。比较 NHT 组患者治疗前后前列腺体积、前列腺特异抗原(PSA)变化情况及治疗后 PSA 水平与切缘阳性率关系,同时比较 NHT 组与对照组患者手术时间、术中出血量、住院时间、引流管留置时间、切缘阳性率、术后尿控、病理 Gleason 评分变化情况。**结果** NHT 组治疗后前列腺体积、PSA 值均较治疗前明显减小,下降程度与治疗时间相关,差异有统计学意义($P<0.05$);NHT 后低 PSA 水平($PSA<0.1\text{ ng/mL}$)不能减少切缘阳性率($P>0.05$)。NHT 组较对照组手术时间更短、切缘阳性率更低、术后尿控功能恢复更好、Gleason 评分下降者更多,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组在术中出血、术后住院时间、引流管留置时间方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** NHT 可以降低高危前列腺癌手术难度,使部分无法手术切除的患者获得根治性手术机会,同时使患者在切缘阳性率、短期尿控功能恢复方面获益,但需对患者具体情况进行评估;NHT 后无需等待 PSA 降到小于 0.1 ng/mL 再行手术治疗。

[关键词] 前列腺肿瘤;新辅助内分泌治疗;前列腺肿瘤根治术

[中图法分类号] R697.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)08-1300-04

Analysis on early clinical effect of neoadjuvant hormonal therapy in 85 cases of high risk prostatic cancer^{*}

PANG Wenyang, WU Xiaohou[△]
(Department of Urological Surgery, First Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the early clinical effect of neoadjuvant hormonal therapy (NHT) in the patients with high-risk prostate cancer. **Methods** The clinical data in 175 patients with high risk prostatic cancer treated by radical prostatectomy (RP) in this hospital from January 2017 to January 2020 were retrospectively analyzed, among them 85 cases undergoing NHT served as the NHT group, in addition other 90 cases directly undergoing radical resection of prostate cancer served as the control group. The changes of prostate volume and PSA level, and the relationship between the PSA levels after treatment with the incisional edge positive rate in NHT group were compared between before and after treatment. Meanwhile the operation time, intraoperative blood loss volume, hospitalization time, drainage tube indwelling time, incisional edge positive rate, postoperative urine control and change of pathological Gleason scores were compared between the NHT group and the control group. **Results** The prostate volume and PSA value after treatment in the NHT group were significantly decreased compared with those before treatment, and the decrease degree was correlated to the treatment time, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The low PSA level after NHT ($PSA<0.1\text{ ng/mL}$) could not reduce the incisional edge positive rate ($P>0.05$). The NHT group had shorter operation time, lower incisional edge positive rate, better recovery of urinary control function, and more Gleason scores decline, the differences between the two groups showed statistical significance ($P<0.05$). There was

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81802543)。 作者简介:庞文杨(1996—),硕士研究生,住院医师,主要从事泌尿外科肿瘤研究。 [△] 通信作者, E-mail: wuxiaohou80@hotmail.com。

no statistically significant difference in intraoperative blood loss,postoperative hospital stay and indwelling time of drainage tube between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** NHT can reduce the difficulty of surgery for high-risk prostate cancer,and enable some patients with unable operation excision to obtain the opportunity of radical surgery. At the same time,NHT makes the patients to obtain the benefits in the aspects of the incisal edge positive rate and short term urine control function. However it needs to evaluate the specific circumstances of the patients. There is no need to wait for PSA dropping to less than 0.1ng/mL before surgical treatment.

[Key words] high-risk prostate cancer;neoadjuvant hormonal therapy;radical prostatectomy

根据美国最新统计,前列腺癌为发病率第 1 的男性恶性肿瘤^[1]。但由于前列腺癌早期症状隐匿,且不同地区前列腺特异抗原(PSA)筛查存在差异,我国前列腺癌初诊患者人群中高危患者比例较高且 10 年无病生存率与西方国家相比仍有较大差距^[2]。不同研究中对于高危前列腺癌的定义不同,本研究采用《2014 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》标准^[3],即符合高危前列腺癌的要求为满足以下 3 个条件之一:PSA>20 ng/mL,临床分期≥T2c,Gleason 评分≥8 分。关于高危前列腺癌的治疗,目前尚无统一标准,其中手术与辅助治疗是重要手段。本研究回顾性分析新辅助内分泌治疗(NHT)对于高危前列腺癌的早期治疗效果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集本院在 2017 年 1 月至 2020 年 1 月诊治的 175 例行前列腺癌根治术(RP)的高危前列腺癌患者临床相关资料。将术前行 NHT 的患者分为 NHT 组,直接行前列腺癌根治术的分为对照组。NHT 组共 85 例,平均年龄(68.82±6.45)岁;对照组 90 例,平均年龄(68.78±6.17)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

项目	NHT 组 (n=85)	对照组 (n=90)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	68.82±6.45	68.78±6.17	0.962
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.54±2.51	24.26±2.72	0.072
初始前列腺体积($\bar{x}\pm s$,mL)	53.72±15.65	54.46±15.27	0.752
初始 PSA($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	60.83±88.39	42.37±31.12	0.071
术前 Gleason 评分($\bar{x}\pm s$,分)	7.75±1.09	7.79±1.06	0.825
NHT 时间(n)			
<3 个月	24	—	
3~6 个月	44	—	
>6 个月	17	—	
术前临床分期(n)			0.435
T2	47	55	
T3	38	35	
手术方式(n)			0.275
腹腔镜下 RP	40	35	
机器人辅助腹腔镜下 RP	45	55	

—:无数据。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经病理检查结果诊断为前列腺癌并且满足高危前列腺癌要求;(2)诊疗方案均由同一组医生制订并实施;(3)临床资料及随访信息齐全。排除标准:(1)既往行放疗、化疗;(2)基础疾病严重不能耐受手术或对手术及预后造成明显影响;(3)术前有其他器官恶性肿瘤;(4)盆腔及膀胱颈手术史;(5)资料不齐全及失访者。

1.3 治疗方法

NHT 组:口服雄激素拮抗剂比卡鲁胺 50 mg,每天 1 次;促黄体激素释放激素类似物(戈舍瑞林 3.6 mg,亮丙瑞林 3.75 mg,皮下注射,每隔 28 d 1 次);然后入院行 RP。对照组在经直肠前列腺穿刺活检术后 4~6 周返院行 RP。两组患者均由同一组医生完成手术,均在腔镜下进行,包括机器人辅助腹腔镜下 RP 与普通腹腔镜下 RP,具体步骤参照文献[4]。NHT 组所有患者均需在经直肠前列腺穿刺术前及 RP 前分别检测总前列腺特异抗原(tPSA)和游离前列腺特异抗原(fPSA)、盆腔磁共振(MRI)、发射型计算机断层扫描仪(ECT)进行骨扫描;采用 TNM 分期(2017AJCC 第八版)进行评估。使用 2016 版 WHO 前列腺癌 Gleason 评分系统进行病理组织学分级。

1.4 观察指标

(1)NHT 组治疗前后前列腺体积、PSA 变化情况及治疗后 PSA 水平与切缘阳性率关系;(2)NHT 组与对照组手术时间、术中出血量、住院时间、引流管留置时间、切缘阳性率、术后尿控、病理 Gleason 评分变化情况;(3)尿控恢复需满足 24 h 不需要或只需要 1 片尿垫;(4)前列腺体积通过公式:前列腺体积=0.52×上下径(cm)×左右径(cm)×前后径(cm)计算得出。用前列腺 MRI 测定三径线大小。

1.5 统计学处理

使用 SPSS26.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NHT 组治疗前后 PSA 值与前列腺体积比较

不同时间 NHT 后前列腺体积、PSA 值均较治疗前明显减小,且下降的程度和 NHT 治疗的时间相关,

差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 NHT 组治疗前后 PSA 值与前列腺体积比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<3 个月 (<i>n</i> =24)	3~6 月 (<i>n</i> =44)	>6 个月 (<i>n</i> =17)	<i>P</i>
PSA 值(ng/mL)				
NHT 前	29.85±5.23	60.33±10.18	118.31±39.50	0.008
NHT 后	7.72±1.40	3.34±0.95	0.87±0.54	0.001
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.008	
前列腺体积(mL)				
NHT 前	52.38±3.00	53.19±2.10	57.00±5.09	0.621
NHT 后	36.70±2.53	30.56±1.38	25.00±1.88	0.002
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.001	

2.2 NHT 组治疗后不同 PSA 水平与切缘情况比较

PSA<0.1 ng/mL 共 20 例,切缘阳性 1 例(5.00%),切缘阴性 19 例(95.00%);PSA≥0.1 ng/mL 共 65 例,切缘阳性 2 例(3.08%),切缘阴性 63 例(96.92%);切缘阳性率与治疗后 PSA 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组患者围术期指标比较

NHT 组较对照组术前 PSA 值与前列腺体积小,差异有统计学意义($P<0.05$);两组在术中出血量、术后住院时间、引流管留置时间上差异无统计学意义($P>0.05$);但 NHT 组的手术时间更短、切缘阳性率更低、术后尿控功能恢复更好、Gleason 评分下降者更多,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中 NHT 组术后标本出现 5 例提示未见癌组织,其中 1 例局部提示前列腺上皮内瘤变。见表 3。

表 3 两组患者围术期指标比较

项目	NHT 组 (<i>n</i> =85)	对照组 (<i>n</i> =90)	<i>P</i>
术前 PSA($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	4.09±6.35	39.93±32.96	<0.001
术前列腺体积($\bar{x}\pm s$,mL)	31.18±10.65	54.46±15.27	<0.001
手术时间($\bar{x}\pm s$,min)	163.24±37.51	180.11±63.76	0.036
术中出血($\bar{x}\pm s$,mL)	180.94±100.56	215.56±224.82	0.195
引流管留置时间($\bar{x}\pm s$,d)	4.44±2.60	3.99±1.86	0.192
住院时间($\bar{x}\pm s$,d)	6.87±2.89	6.56±2.53	0.443
切缘阳性[<i>n</i> (%)]	3(3.53)	12(13.33)	0.029
尿控恢复情况[<i>n</i> (%)]			
3 个月	72(84.71)	63(70.00)	0.001
6 个月	80(94.12)	75(83.33)	0.021
Gleason 评分下降[<i>n</i> (%)]	33(38.82)	20(22.22)	0.021

3 讨 论

随着我国经济的快速发展、人口老龄化加剧及 PSA 筛查的普及,前列腺癌的发病率上升速度较快,成为老年男性健康的重要威胁;但是与欧美有很大的不同,由于前列腺癌筛查普及在我国并不完善,新发前列腺癌高危患者比例居多^[5-6]。依据当前的研究,前列腺癌对于高危前列腺癌患者来说仍是首选治疗方案^[7],原发灶的切除,可以减少肿瘤生长过程中产生的各种生长因子及循环肿瘤细胞,有利于肿瘤局部

控制,降低转移风险^[8]。在最近的临床试验中,NHT 发挥着越来越重要的作用;目前使用的 NHT 方案为去势药物加抗雄激素药物,但由于可能存在 NHT 无效,延迟手术时机、增加手术并发症及过度治疗等潜在缺点,对于高危前列腺癌术前 NHT 的作用目前仍存争议。NAIKI 等^[9]认为 NHT 的治疗时间 8 个月比 3 个月效果更好,但目前关于 NHT 的最佳时间仍未有一致结论,治疗时间过短可能无法达到最大雄激素阻断要求,而时间过长又可能延误手术时机。GLEAVE 等^[10]在研究中观察到 NHT 1 个月后 PSA 水平降低 84%,治疗 3~8 个月后 PSA 水平又降低 52%,表明 NHT 治疗过程中 PSA 下降分为两个阶段,前 3 个月左右是 PSA 下降速度较快的阶段,其阻断了雄激素调控 PSA 合成;下一阶段是 PSA 缓慢下降阶段,表明肿瘤的体积或肿瘤细胞的负荷降低,分泌 PSA 明显减少。本研究中 NHT 组 85 例患者经过治疗后 PSA 值与前列腺体积均较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$),下降的程度和 NHT 治疗的时间相关,与上述研究一致。有学者指出 NHT 后 PSA 水平高低可能与切缘阳性率相关,本研究发现治疗后 PSA 水平(PSA<0.1 ng/mL)与切缘的阳性无明显差异,表明较低 PSA 水平与切缘阳性无明显关系,因此无需 PSA 降到小于 0.1 ng/mL 以下再手术治疗。SHELLEY 等^[11]进行 meta 分析显示,NHT 治疗对病理结果改善有帮助;JOUNG 等^[12]在经过 NHT 治疗后 111 例高危前列腺癌患者的术后标本中发现 6 例(5.4%)没有任何肿瘤残留。本研究中 NHT 组 Gleason 评分降低的有 33 例,其中 5 例术后标本未见癌残留,与上述研究一致。HU 等^[13]进行回顾性研究分析,发现 NHT 组的手术时间、失血量及手术切缘阳性率明显下降。而 MA 等^[14]研究发现 NHT 虽然可以降低手术难度、缩短手术时间和术中出血及改善患者的术后恢复情况;但是它对前列腺癌的分期或切缘阳性率的情况并没有改善。姚裘等^[15]指出 RP 中对神经血管束(NVB)的保留对于术后勃起功能恢复至关重要。本院在实践过程中虽然发现 NHT 组患者经过治疗后,解剖层次较对照组不清晰,特别是在游离输精管与精囊时粘连较为严重,但是本研究发现 NHT 治疗后行前列腺癌的患者比直接行前列腺癌的患者手术时间更短,切缘阳性率更低,说明 NHT 后前列腺及瘤体的缩小在导致前列腺与精囊腺及周围组织发生粘连的同时,也增大了手术空间,使部分直肠界限不清的患者再次出现前列腺侧边界轮廓清晰,有利于 NVB 及功能性尿道保留,从而降低手术难度,使患者在切缘阳性率、术后尿控恢复方面获益。对于 NHT 能否降低生化复发率及使患者总体生存期获益,目前尚无一致结论。YEE 等^[16]的一项随机前瞻性试验进行 8 年随访发现 NHT 对生化复发率没有改善作用,NHT 组生化复发率为 20%,而对照组

为 22%。SCOLIERI 等^[17]认为 NHT 治疗不能使前列腺癌患者生存获益,而 BERGLUND 等^[18]则认为 NHT 治疗可以提高无进展生存率及总体生存率。

综上所述,NHT 可以降低高危前列腺癌患者手术难度、缩短手术时间、提高患者早期尿控、减少切缘阳性率,改善 Gleason 评分甚至达到病理缓解;但因本研究受限于回顾性、单中心、样本量较小及随访时间较短,术后生化复发率还在随访中,NHT 能否延长患者总生存期仍需临床研究证实,选择 NHT 前需根据具体情况进行评估。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70 (1): 7-30.
- [2] CHEN R, REN S, CHINESE PROSTATECA NC ER CONSORTIUM, et al. Prostate cancer in Asia: a collaborative report [J]. *Asian J Urol*, 2014, 1(1): 15-29.
- [3] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册 2014 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 830.
- [4] 王建强, 吴大鹏, 杨志尚, 等. 机器人辅助前列腺癌根治术和传统腹腔镜前列腺癌根治术两种手术方式的疗效比较 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2018, 23(11): 830-833, 851.
- [5] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(4): 330-334.
- [6] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [7] BACH C, PISIPATI S, DANESHWAR D, et al. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2014, 11(6): 342-351.
- [8] MITCHELL C R, BOORJIAN S A, UMBREIT E C, et al. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2012, 110(11): 1709-1713.
- [9] NAIKI T, KAWAI N, OKAMURA T, et al. Neoadjuvant hormonal therapy is a feasible option in laparoscopic radical prostatectomy [J]. *BMC Urol*, 2012, 12: 36.
- [10] GLEAVE M E, GOLDENBERG S L, CHIN J L, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects [J]. *J Urol*, 2001, 166(2): 500-506.
- [11] SHELLEY M D, KUMAR S, WILT T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(1): 9-17.
- [12] JOUNG J Y, KIM J E, KIM S H, et al. The prevalence and outcomes of pT0 disease after neoadjuvant hormonal therapy and radical prostatectomy in high-risk prostate cancer [J]. *BMC Urol*, 2015, 15: 82.
- [13] HU J C, HUNG S C, OU Y C. Assessments of neoadjuvant hormone therapy followed by robotic-assisted radical prostatectomy for intermediate and high-risk prostate cancer [J]. *Anti-cancer Res*, 2017, 37(6): 3143-3150.
- [14] MA B L, YAO L, FAN Y, et al. Short-term benefit of neoadjuvant hormone therapy in patients with localized high-risk or limited progressive prostate cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4143-4151.
- [15] 姚裘, 胡自力. 根治性前列腺切除术所致勃起功能障碍的预防和治疗 [J]. *重庆医学*, 2011, 40 (23): 2382-2384.
- [16] YEE D S, LOWRANCE W T, EASTHAM J A, et al. Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy in a randomized trial [J]. *BJU Int*, 2010, 105(2): 185-190.
- [17] SCOLIERI M J, ALTMAN A, RESNICK M I. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? [J]. *J Urol*, 2000, 164(5): 1465-1472.
- [18] BERGLUND R K, TANGEN C M, POWELL I J, et al. Ten-year follow-up of neoadjuvant therapy with goserelin acetate and flutamide before radical prostatectomy for clinical T3 and T4 prostate cancer: update on Southwest Oncology Group Study 9109 [J]. *Urology*, 2012, 79(3): 633-637.