

血清睾酮水平和前列腺癌病理分级及术后病理升级的相关性研究

高原¹ 邹青松¹ 毛师魁¹ 蒿魁元¹ 夏术阶¹ 韩邦旻¹

【摘要】 目的:探讨行前列腺癌根治术患者血清睾酮水平与其病理分级的关系,以及与根治术后病理升级的相关关系。**方法:**回顾性研究 2013 年 1 月~2014 年 12 月期间于我中心行腹腔镜下前列腺癌根治术的 135 例患者,收集患者年龄、体质指数(BMI)、前列腺特异性抗原(PSA)、血清睾酮水平及合并伴随疾病等资料,记录患者穿刺病理 Gleason 评分及根治病理 Gleason 评分。**结果:**低睾酮(<300 ng/dl)组的穿刺病理 Gleason 评分明显高于正常睾酮(≥ 300 ng/dl)组($P=0.02$),低睾酮组的根治病理 Gleason 评分同样也明显高于正常睾酮组($P<0.01$)。低睾酮组有 20 例(45.5%)出现病理升级,而在正常睾酮组有 25 例(27.5%)出现病理升级,低睾酮组发生根治术后病理升级明显多于正常睾酮组($P=0.04$)。**结论:**临床上较低的睾酮浓度往往预示着更高级别前列腺癌并且同样预示着更易出现前列腺癌根治术后的病理升级,在治疗方式的选择上应当予以重视。

【关键词】 前列腺癌;低睾酮浓度;病理升级

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2015.10.012

【中图分类号】 R737.25 **【文献标识码】** A

Association between low serum testosterone and prostate cancer grade or Gleason Score upgrading

GAO Yuan ZOU Qingsong MAO Shikui HAO Kuixuan XIA Shujie HAN Bangmin
(Department of Urology, First People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200080, China)

Corresponding author: HAN Bangmin, E-mail: hanbm@163.com

Abstract Objective: To investigate the association between serum testosterone and biopsy or pathological Gleason Score (GS), and to assess the relationship between testosterone and GS upgrading after radical prostatectomy. **Method:** We retrospectively assessed 135 patients who were diagnosed as prostate cancer (PC) by biopsy and treated with laparoscopic radical prostatectomy (LRP) from January 2013 to December 2014 in our medical center. Age, BMI, PSA, total testosterone and comorbidities of patients were measured. Biopsy GS and pathological GS were collected. **Result:** Low serum testosterone was associated with a higher biopsy GS ($P=0.02$) and also a higher pathological GS ($P<0.01$). Meanwhile, a low serum testosterone predicted a higher possibility of GS upgrading after prostatectomy ($P=0.04$). **Conclusion:** Low serum testosterone predicts a higher biopsy GS, pathological GS and a higher possibility of GS upgrading after prostatectomy. We should pay attention to it when choosing therapies.

Key words prostate cancer; low serum testosterone; Gleason Score upgrading

前列腺癌在美国是男性发病率最高的恶性肿瘤^[1],在我国前列腺癌的发病率也呈逐年升高的趋势^[2]。前列腺癌的发生发展已被证实与体内雄激素的调控有关^[3],通过药物去势或手术去势来降低血清睾酮浓度是前列腺癌的重要治疗方式^[4]。然而最近的一些研究表明,较低的睾酮浓度是高级别前列腺癌的独立预测因素^[5],甚至有些研究认为较低的睾酮浓度与前列腺癌的病理分期和预后也有着相关关系^[6]。在临床上对于局限性前列腺癌患者,前列腺癌根治手术是一种重要的治疗方式,然而经常会出现根治术后病理分级高于穿刺病理分级的

情况。Dong 等^[7]认为,小体积前列腺与前列腺癌术后病理升级密切相关。Hong 等^[8]也研究发现术前 PSA 水平和穿刺阳性针数也与术后病理升级相关。然而,血清睾酮浓度与前列腺癌根治术后病理升级的关系却较少有研究。我们选取了 2013 年 1 月~2014 年 12 月于我中心穿刺确诊为前列腺癌并行腹腔镜下前列腺癌根治术的患者,对血清睾酮浓度与前列腺癌病理分级以及术后病理升级的情况进行研究。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月~2014 年 12 月于我中心行 B 超引导下经直肠前列腺穿刺确诊为前列腺癌并

¹上海交通大学附属第一人民医院泌尿外科(上海,200080)
通信作者:韩邦旻,E-mail: hanbm@163.com

行腹腔镜下前列腺癌根治术的 135 例患者,记录所有患者年龄、PSA 水平、血清睾酮水平、BMI 值及合并疾病。患者中位年龄 70 (56~81) 岁,中位 PSA 水平 10.28 (3.18~32.49) $\mu\text{g/L}$,中位 BMI 值 23.0 kg/m^2 (15.0~32.0)。糖尿病 17 例 (12.6%),高血压病 33 例 (24.4%),心血管疾病 15 例 (11.1%)。患者主要排除标准:①术前曾接受新辅助内分泌治疗;②外院穿刺诊断前列腺癌;③曾接受前列腺增生手术或前列腺增生切除术后诊断前列腺癌。

1.2 方法

前列腺穿刺:所有患者均行 12 针 B 超引导下经直肠前列腺穿刺术,穿刺由高年资泌尿外科医师和超声科医师共同完成,术前口服恒康正清并在术后应用抗生素预防感染。

前列腺癌根治手术:所有符合入组条件的患者均由同一高年资泌尿外科医师行腹腔镜下前列腺癌根治术,所有手术均顺利完成,无输血,无转开放,术前常规预防应用抗生素、灌肠等处理。

病理分级:患者穿刺病理和根治病理采用 Gleason 评分系统进行评价,所有样本均由我院 2 名高年资病理科医师读片并出具病理报告。穿刺病理报告包含 Gleason 评分、阳性针数及位置;根治病理报告除包含 Gleason 评分外,切缘阳性情况、淋巴结阳性情况及神经脉管浸润情况也要求有报告。

血清睾酮浓度于术前 1 天 6:00~7:00 am 采样测定,以睾酮浓度为 300 ng/dl 为标准,睾酮浓度 < 300 ng/dl 的为低睾酮组,睾酮浓度 $\geq$ 300 ng/dl 的为正常睾酮组。

1.3 统计学方法

所有的统计学计算均使用 SPSS 17.0 进行统计分析。对于年龄、PSA 和 BMI 等计量资料采用 *t* 检验,对于计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

穿刺标本病理 Gleason 评分 ≤ 7 分者为 114 例 (84.4%), > 7 分者为 21 例 (15.6%);根治标本病理 Gleason 评分 ≤ 7 分者为 96 例 (71.1%), > 7 分者为 39 例 (28.9%)。

135 例入组病例中,低睾酮组 44 例,正常睾酮组 91 例。在入组患者一般资料方面,低睾酮组患者的平均年龄要低于正常睾酮组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组间 PSA、BMI 以及合并疾病差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。

低睾酮组患者穿刺病理中 Gleason 评分 ≤ 7 分者 31 例, Gleason 评分 > 7 分者 13 例;正常睾酮组患者穿刺病理中, Gleason 评分 ≤ 7 分者 79 例, Gleason 评分 > 7 分者 12 例,两组间比较,差异有

统计学意义 ($P < 0.05$),低睾酮组的穿刺病理 Gleason 评分明显高于正常睾酮组。同样,低睾酮组的根治病理 Gleason 评分也明显高于正常睾酮组 ($P < 0.01$) (表 2)。在对于病理升级的统计中,低睾酮组有 20 例 (45.5%) 出现病理升级, 24 例 (54.5%) 病理未升级;而在正常睾酮组有 25 例 (27.5%) 出现病理升级, 66 例 (72.5%) 病理未升级,两组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),低睾酮组发生根治术后病理升级明显多于正常睾酮组,而两组之间病理分期及切缘阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 低睾酮组和正常睾酮组基本资料的比较

指标	低睾酮组(睾酮 <300 ng/dl) (<i>n</i> = 44)	正常睾酮组(睾酮 ≥300 ng/dl) (<i>n</i> = 91)	<i>P</i> 值
年龄/岁	71.34±5.04	69.28±5.43	0.04
PSA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	12.54±6.46	11.18±5.79	0.22
BMI/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	23.21±3.83	22.81±3.56	0.56
合并疾病			
糖尿病	3	14	0.15
高血压病	14	17	0.08
心血管疾病	4	11	0.60

表 2 低睾酮组和正常睾酮组穿刺及根治病理结果的比较
例(%)

指标	低睾酮组(睾酮 <300 ng/dl) (<i>n</i> = 44)	正常睾酮组(睾酮 ≥300 ng/dl) (<i>n</i> = 91)	总 例 数	<i>P</i> 值
Gleason 评分 ¹⁾				
≤7 分	31(70.5)	79(86.8)	108	0.02
>7 分	13(29.5)	12(13.2)	25	
Gleason 评分 ²⁾				
≤7 分	22(50.0)	72(79.1)	94	<0.01
>7 分	22(50.0)	19(20.9)	91	
病理升级				
是	20(45.5)	25(27.5)	45	0.04
否	24(54.5)	66(72.5)	90	
分期				
pT ₁ ~pT ₂	25(56.8)	40(44.0)	65	0.16
pT ₃ ~pT ₄	19(43.2)	51(56.0)	70	
切缘阳性				
是	11(25.0)	19(20.9)	30	0.58
否	33(75.0)	72(79.1)	105	

¹⁾ 穿刺病理, ²⁾ 根治病理

3 讨论

前列腺癌在美国是男性发病率最高的恶性肿瘤,2014 年其占全美男性恶性肿瘤的 1/4^[1]。在我国其发病率及死亡率较欧美虽然处于较低水平,但却呈逐年增加的趋势。2003 年我国前列腺癌发病

率为 6.53/10 万, 2009 年发病率已达到 9.92/10 万^[2]。目前对于局限性前列腺癌的治疗方式主要有等待观察、动态监测、根治性放疗及根治性手术等^[9]。然而, 虽然没有统一的治疗方式, 但对于局限性前列腺癌, 前列腺癌根治手术仍能使部分患者获益。EAU 指南认为对于 $\leq T_{2c}$ 、Gleason 评分 ≤ 8 分、PSA $< 20 \mu\text{g/L}$ 的患者推荐行前列腺癌根治性手术治疗^[9]。然而, 对于 Gleason 评分 > 8 分的前列腺癌, 目前治疗方式的选择仍有较大争议。

对于前列腺癌的分级的确定上, 前列腺穿刺只能获得穿刺所取部分前列腺的病理分级, 而我们无法获得前列腺的真实病理分级。临床上我们发现, 在前列腺癌根治术后, 经常会出现其根治病理分级高于穿刺病理分级的情况。实际上已经有相关研究报道, 临床上中低危前列腺癌患者术后约 40.4% 都会出现病理升级或者升期^[10,11]。当然, 对于行前列腺癌根治手术患者, 可以针对其根治病理分级选择下一步治疗方案, 但对于选择等待观察、动态监测及根治性放疗的患者, 我们无法得知其真实的病理分级。因此, 对于这部分患者, 很有可能其前列腺癌真实病理分级要高于穿刺病理分级, 这就会导致低估肿瘤的病理分级。同时, 对于那些行前列腺癌根治手术, 但术后根治病理 Gleason 评分高达 9~10 分的患者, 前列腺癌根治手术并不一定是其最适合的治疗方式。因此, 在临床中正确评价前列腺真实病理分级, 找到前列腺癌病理升级的危险因素尤为重要。

Dong 等^[7]研究认为, 小体积前列腺与前列腺癌术后病理升级密切相关。Hong 等^[8]也研究发现术前 PSA 水平和穿刺阳性针数也与术后病理升级相关。然而对于睾酮和前列腺癌病理升级却较少有研究。睾酮对于前列腺的生长发育及前列腺癌的发生发展起着重要的作用, 通过去势降低睾酮浓度可以抑制前列腺癌的发展。然而, 最近的一些研究表明, 血清中较低的睾酮浓度是高级别前列腺癌的独立危险因素^[5,6]。Xylinas 等^[6]的研究指出, 血清中较低的睾酮水平不仅预示着较高的病理分级, 同时也预示着较高的病理分期。

根据我们的研究结果, 对于睾酮浓度较低的患者, 其病理分级往往较高, 在前列腺癌根治术后发生病理升级的可能性也要高于正常睾酮患者。因此, 对于临床上睾酮浓度较低的患者, 尤其是选择行等待治疗、根治性放疗或者内分泌治疗的患者, 应密切监测 PSA 指标并行前列腺影像学检查, 必要时行二次前列腺穿刺, 同时对于选择行前列腺癌

根治手术的患者也应当综合参考 PSA 水平及影像学检查结果妥善评估手术指征和手术必要性。

综上所述, 我们认为对于低睾酮水平的前列腺癌患者, 其往往预示着高级别病理分级的前列腺癌并较多出现病理升级, 在临床工作中应当综合考虑, 选择合适的治疗方式。

[参考文献]

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- 2 毕新刚, 韩仁强, 周金意, 等. 2009 年中国前列腺癌发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(6): 417-422.
- 3 Debes J D, Tindall D J. The role of androgens and the androgen receptor in prostate cancer[J]. Cancer Lett, 2002, 187(1-2): 1-7.
- 4 Antonarakis E S, Armstrong A J. Emerging therapeutic approaches in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2011, 14(3): 206-218.
- 5 Botto H, Neuzillet Y, Lebreton T, et al. High incidence of predominant Gleason pattern 4 localized prostate cancer is associated with low serum testosterone[J]. J Urol, 2011, 186(4): 1400-1405.
- 6 Xylinas E, Ploussard G, Durand X, et al. Low pre-treatment total testosterone ($< 3 \text{ ng/ml}$) predicts extraprostatic disease in prostatectomy specimens from patients with preoperative localized prostate cancer [J]. BJU Int, 2011, 107(9): 1400-1403.
- 7 Dong F, Jones J S, Stephenson A J, et al. Prostate cancer volume at biopsy predicts clinically significant upgrading[J]. J Urol, 2008, 179(3): 896-900.
- 8 Hong S K, Han B K, Lee S T, et al. Prediction of Gleason score upgrading in low-risk prostate cancers diagnosed via multi ($> \text{ or } = 12$)-core prostate biopsy [J]. World J Urol, 2009, 27(2): 271-276.
- 9 Heidenreich A, Bastian P J, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013 [J]. Eur Urol, 2014, 65(1): 124-137.
- 10 Muntener M, Epstein J I, Hernandez D J, et al. Prognostic significance of Gleason score discrepancies between needle biopsy and radical prostatectomy[J]. Eur Urol, 2008, 53(4): 767-776.
- 11 Sooriakumaran P, Srivastava A, Christos P, et al. Predictive models for worsening prognosis in potential candidates for active surveillance of presumed low-risk prostate cancer [J]. Int Urol Nephrol, 2012, 44(2): 459-470.

(收稿日期: 2015-02-27)