

前列腺癌根治术切缘阳性对患者术后生化复发的影响

方志伟¹ 胡浩¹ 梁晨¹ 王焕瑞¹ 张维宇¹ 许克新¹

[摘要] 目的:评估切缘阳性对前列腺癌根治术患者术后生化复发的影响。方法:对我院 2009 年 1 月~2015 年 12 月 111 例腹腔镜前列腺癌根治术患者进行随访,采集患者人口学资料、病理学信息等基本资料,采取电话回访的方式随访患者。以连续 2 次 PSA>0.2 ng/ml 为生化复发诊断标准。结果:100 例患者完成随访,切缘阴性患者 68 例,切缘阳性患者 32 例,其中 19 例患者术后接受辅助放疗或辅助内分泌治疗,平均随访时间(31.98±21.03)个月。切缘阳性组与切缘阴性组相比,年龄、随访时间、术前 PSA 差异无统计学意义,切缘阳性组患者术后病理分期及 Gleason 评分高于切缘阴性组($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析显示切缘阳性组与切缘阴性组比较患者无生化复发中位生存期差异无统计学意义(59 个月 vs. 56 个月, $P>0.05$)。COX 比例风险模型多因素分析显示切缘阳性患者术后生化复发风险上升 2.631 倍,辅助治疗患者术后生化复发降低 66.7%。结论:前列腺癌根治术后切缘阳性是患者术后生化复发的独立危险因素,但切缘阳性患者接受辅助治疗后生化复发率与切缘阴性组无显著差异。

[关键词] 前列腺癌;切缘阳性;生化复发

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.09.007

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A

Effect of positive surgical margin on postoperative biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy

FANG Zhiwei HU Hao LIANG Chen WANG Huanrui ZHANG Weiyu XU Kexin

(Department of Urology, Peking University People's Hospital, Beijing, 100044, China)

Corresponding author: XU Kexin, Email: cavinx@sina.com

Abstract Objective: To evaluate the effect of positive surgical margin on postoperative biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. **Method:** From January 2009 to December 2015, 111 patients who underwent radical prostatectomy in our hospital were followed up. The demographic data and pathological information were collected. Biochemical recurrence was defined by two consecutive PSA values >0.2 ng/ml. **Result:** One hundred patients were finally recruited to this study. Sixty-eight of them had negative margins, while other patients had positive margins. Among them, 19 patients received adjuvant radiotherapy or adjuvant endocrine therapy after surgery, with an average follow-up period of (31.98±21.03) months. There was no significant difference in the age, follow-up period and preoperative PSA between the positive group and the negative margin group. But the T stage and Gleason score of the positive margin group were higher than those of the negative margin group ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that there was no significant difference in median survival between patients with positive surgical margins and negative margins (59 vs. 56 months, $P>0.05$). Multivariate analysis of the COX proportional hazards model showed that the risk of biochemical recurrence was 2.631 times higher in patients with positive margins. And the risk reduced 66.7% in patients after adjuvant treatment. **Conclusion:** Positive margin after radical prostatectomy is an independent risk factor for postoperative recurrence. But after adjuvant radiotherapy or adjuvant endocrine therapy, there was no significant difference in the biochemical recurrence rate of the patients with positive margin after radical prostatectomy.

Key words prostate cancer; positive surgical margin; biochemical recurrence

在西方国家前列腺癌是男性发病率最高的肿瘤,在我国前列腺癌是男性第 7 高发肿瘤,据报道 2015 年中国新发前列腺癌患者约 6 万例^[1]。腹腔镜下前列腺癌根治术是局限性前列腺癌的重要治疗手段。长期以来术后切缘阳性率是判断手术质量及判断患者预后,制定术后辅助治疗方案的重要指标之一。切缘阳性是预后不良的重要预测因素,目

前关于切缘阳性患者的转归及治疗尚存在一定的争议。国际上关于前列腺癌术后切缘阳性患者的预后研究较多,但国内尚缺乏相应的长期随访研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾我院 2009 年 1 月 1 日~2015 年 12 月 1 日行前列腺穿刺活检明确诊断、术前未行新辅助内分泌治疗而术后病理明确诊断前列腺癌患者 111 例。所有患者均经腹膜外途径行腹腔镜下前列腺

¹ 北京大学人民医院泌尿外科(北京,100044)

通信作者:许克新, E-mail: cavinx@sina.com

癌根治术。术前行前列腺直肠指诊、血清 PSA 检查、前列腺核磁或超声进行术前分期,行骨扫描评价转移情况。采集患者人口学资料、病理学信息等基本资料,采取电话回访的方式随访患者。以连续两次血清 PSA 水平 >0.2 ng/ml 为生化复发诊断标准。

1.2 治疗及评估

所有患者均采用腹腔镜下前列腺癌根治术治疗,手术由我中心手术经验 5 年以上的临床医师操作。前列腺癌根治术后整体标本浸入 10% 甲醛溶液固定 48 h。自前列腺尖部开始垂直于尿道,间隔 2 mm 逐层切除前列腺组织,将所得前列腺组织由石蜡包埋固定。由我院病理科医生完成病理阅片,并由另外一名高年资(7 年以上临床经验)病理医生审核病理报告。手术切缘阳性定义为切缘发现肿瘤细胞。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 及 GraphPad Prism 5 软件进行统计分析。独立样本 t 检验分析切缘阳性组与切缘阴性组年龄、随访时间、术前 PSA 差异;卡方检验分析切缘阳性组与切缘阴性组辅助内分泌治疗、辅助放射治疗、病理分期、Gleason 评分的差异。采用 Kaplan-Meier 法分析切缘阳性组与阴性组对患者术后无生化复发生存期的差异,采用 Log-rank 对生存曲线的差异进行显著性检验。COX 比例风险模型进行多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共收集 100 例病例资料完整的患者入选,年龄 49~88 岁,平均 (70.61 ± 6.80) 岁,平均随访时间 (31.98 ± 21.03) 个月。其中切缘阳性患者 32 例,尖部阳性 13 例(40.6%),侧缘阳性 19 例(59.4%)。切缘阳性患者中 12 例行辅助内分泌治疗,7 例行术后放疗,均为外放射治疗。切缘阳性组与切缘阴性组术前年龄、随访时间、术前 PSA 差异无统计学意义。切缘阳性组与阴性组患者术后病理分期及 Gleason 评分差异有统计学意义,切缘阳性组 T 分期中高分期患者比例较高,且 Gleason 评分中高分患者比例较高(表 1)。

切缘阳性组患者中位无生化复发时间为 59 个月,切缘阴性组患者中位无生化复发时间为 56 个月,风险比 1.05,95%CI(0.52,2.11), $P>0.05$ 。见图 1。

单因素分析显示术前 PSA、T 分期、Gleason 评分、辅助治疗是前列腺癌患者术后生化复发的风险因素($P<0.05$),多因素分析显示切缘、术前 PSA、T 分期、辅助治疗是前列腺癌患者术后生化复发的独立风险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 1 腹腔镜下前列腺癌根治术患者临床资料

项目	例, $\bar{x}\pm s$		检验值	P 值
	切缘阳性组 ($n=32$)	切缘阴性组 ($n=68$)		
年龄/岁	69.73 $\pm$ 6.59	71.06 $\pm$ 6.91	1.196	0.235
随访时间/月	28.21 $\pm$ 17.11	33.75 $\pm$ 22.54	1.230	0.222
切缘阳性部位				
尖部	13	0		
侧缘	19	0		
术前 PSA/ ng $\cdot$ ml $^{-1}$	13.41 $\pm$ 10.58	19.68 $\pm$ 26.10	1.264	0.210
辅助治疗手段			19.043	0.000
内分泌治疗	12	8		
放射治疗	7	3		
病理分期			7.394	0.007 ¹⁾
pT ₁	0	2		
pT ₂	20	51		
pT ₃	12	15		
Gleason 评分			4.128	0.042 ¹⁾
≤ 6	6	23		
7	17	37		
8~10	9	8		

注:1) 限于卡方检验的要求,统计检验时病理分期 pT₁ 与 pT₂ 合并为一组,Gleason 评分 ≤ 6 与 7 合并为一组。

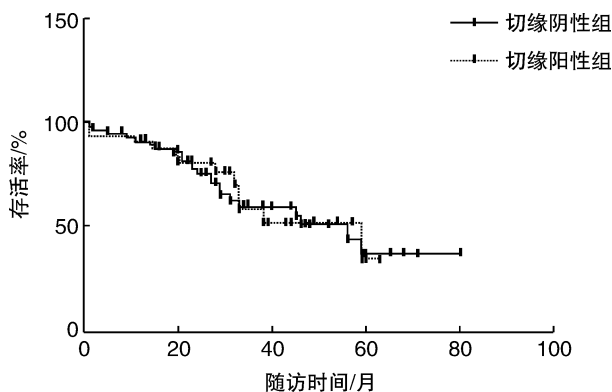


图 1 切缘阳性组与切缘阴性组患者无生化复发的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

随着微创技术的发展,腹腔镜下前列腺癌根治术已逐渐成为前列腺癌的主要治疗手段,切缘阳性是围手术期最常见的临床问题之一,前列腺尖部是切缘阳性最常见的部位,约占 30%^[2]。研究显示前列腺穿刺阳性针数、患者 Gleason 评分、肿瘤 T 分期、术前基线 PSA 水平等因素与术后切缘阳性率有一定相关性^[3]。本研究取得了相近的结果,切缘阳性组与切缘阴性组相比,两组患者年龄

表 2 前列腺癌患者生化复发影响因素的单因素及多因素分析结果

单因素分析			COX 多因素分析			
因素	检验值	P 值	因素	检验值	RR	P 值
切缘	0.046	0.830	切缘	4.624	2.631	0.032
术前 PSA	5.519	0.021	术前 PSA	7.168	1.030	0.007
T 分期	5.157	0.023	T 分期	17.53	—	0.004
Gleason 评分	6.072	0.010	辅助治疗	6.947	0.433	0.008
辅助治疗	5.449	0.020				

及随访时间差异无统计学意义,但切缘阳性组术后 T 分期及 Gleason 评分更高。

切缘阳性分为真阳性与假阳性两种情况,真阳性为肿瘤已侵犯至前列腺包膜外,手术无法完全根除。假阳性为肿瘤局限于包膜内,因各种原因前列腺包膜被切开误入前列腺组织内。切缘假阳性主要发生于前列腺尖部和后外侧缘,其中前者主要是由于术后病理取材时造成的假象,而后者多半是由于术者手术技术不成熟或不恰当的保留血管神经束所致。手术过程中包膜内切开导致的切缘假阳性患者与真阳性患者 3 年无生化复发率接近,是前列腺癌患者的预后不良因素^[4]。

一项针对美国平等共享区域肿瘤医院数据库中 4 031 例前列腺癌根治术的研究发现切缘阳性率高达 34.3%。单因素分析显示前列腺尖部切缘阳性生化复发的风险比为 1.4,95%CI(1.1,1.8),但前列腺尖部切缘阳性与患者肿瘤转移及前列腺癌特异性死亡无相关性。其他部位切缘阳性患者术后生化复发的风险比更高,且与肿瘤远处转移相关,但与肿瘤特异性生存无关^[5]。单因素研究显示,切缘是否阳性、切缘阳性的部位及数目与肿瘤全身进展及肿瘤特异性死亡无显著相关性^[5,6]。综上所述,目前研究显示,前列腺癌根治术后切缘阳性主要与患者术后生化复发相关,但是与前列腺癌特异性死亡无明显相关性。

对于存在切缘阳性等高危因素的前列腺癌患者,术后辅助治疗有降低生化复发风险的作用。切缘阳性患者可选择的治疗方式包括等待观察、辅助放疗、辅助内分泌治疗。根据《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2014 版),前列腺癌患者术后辅助内分泌治疗适应证包括:①根治术后切缘阳性;②术后病理示淋巴结阳性;③术后病理 T 分期>T₂期或虽≤T₂期但伴有 Gleason>7、PSA>20 ng/ml 的高危前列腺癌。前列腺癌患者术后 6 周完成初次 PSA 评估后,开始内分泌治疗,内分泌治疗时间 NCCN 指南要求不低于 2 年,中华泌尿外科学会指南要求持续时间不低于 18 个月^[7,8]。由于切缘阳性是患者预后不良的风险因素,辅助内分泌治疗方案参照高危前列腺癌患者管理。一般推荐患者采用药物去势加抗雄激素药物进行最大限度雄激素

阻断治疗,对于经济情况较差的患者采用单一药物去势治疗。本研究除少量早期病例外,绝大多数患者辅助内分泌治疗筛选指征及方案符合中华泌尿外科学会指南。前列腺癌患者术后外放射治疗,主要应用于前列腺癌术后切缘阳性、前列腺癌精囊浸润及前列腺外浸润患者^[9,10]。因前列腺癌术后外放射治疗影响患者控尿能力恢复,且存在发生膀胱、直肠放射性损伤的风险,近年来我中心不将术后放疗作为前列腺癌患者术后早期辅助治疗的首选方案。

本研究中单因素分析显示切缘阳性组与切缘阴性组患者术后无生化复发生存期无显著差异。但多因素分析在校正了其他混杂因素的影响后显示切缘阳性、术前高 PSA、高 T 分期是前列腺癌患者术后生化复发的独立危险因素,术后辅助治疗是患者术后生化复发的独立保护因素。切缘阳性患者术后生化复发风险上升 2.631 倍,辅助治疗患者术后生化复发降低 66.7%。由于单因素分析中切缘阳性组患者 T 分期、Gleason 评分高于阴性组,术前 PSA 差异不显著。因此,我们可以推测是由于切缘阳性组术后辅助治疗比例较高这一保护因素使得两组患者术后无生化复发生存期差异不显著。本研究中切缘阳性患者接受术后放疗和(或)术后内分泌治疗比例高达 59.4%,显著高于文献中报道 15.2%~30.2%^[6,11]。术后早期辅助放疗及内分泌治疗可能是降低切缘阳性患者术后生化复发的重要措施。

但有研究显示,对于切缘阳性患者术后不结合辅助治疗,7 年无病生存率仍高达 70%左右^[12,13]。此外关于辅助治疗的选择也存在争议,如 NCCN 指南建议辅助内分泌治疗应仅限于根治术后淋巴结阳性患者,而不适合切缘阳性患者。国外也有学者主张对于切缘阳性患者待 PSA 升高到 0.4 ng/ml 以上再开始治疗^[6]。过度的术后辅助治疗将给患者带来不必要的经济、心理压力以及治疗相关的不良反应。因此虽然早期给予辅助治疗可能会降低术后复发等风险,但患者能否受益仍存在一定争议。国内的前列腺癌防治现状与西方存在不同,国内缺乏完善的前列腺癌筛查制度和术后随访制度,晚期前列腺癌患者较多,高危患者比例较高且术后

随访质量较差^[14]。此外,由于认识水平所限,国内患者对恶性肿瘤存在较深的恐惧心理。因此实际临床工作中对于切缘阳性患者选择等待观察需谨慎,本研究中术后早期开始辅助治疗的比例高于国外同类研究,因此术后转归也呈现出不同的特点。

综上所述,目前国内关于前列腺癌术后切缘阳性患者的转归研究较少,患者术后生化复发是受切缘、T分期、Gleason评分、术后辅助治疗等多因素共同影响的结果。我们研究发现,切缘阳性是患者术后生化复发的独立危险因素,但是经过正规术后辅助治疗后切缘阳性组患者与切缘阴性组无生化复发生存期无显著差异,对临床有一定指导意义。

[参考文献]

- 1 Chen W,Zhang R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115—132.
- 2 Katz R, Salomon L, Hoznek A, et al. Positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy: the impact of apical dissection, bladder neck remodeling and nerve preservation[J]. J Urol,2003,169(6):2049—2052.
- 3 Richters A, Derks J, Fossion L M, et al. Presence and Number of Positive Surgical Margins after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Effect on Oncological Outcome in a Population-Based Cohort[J]. Urol Int,2015,95(4):472—477.
- 4 Shuford M D, Cookson M S, Chang S S, et al. Adverse prognostic significance of capsular incision with radical retropubic prostatectomy[J]. J Urol,2004,172(1):119—123.
- 5 Wadhwa H, Terris M K, Aronson W J, et al. Long-term oncological outcomes of apical positive surgical margins at radical prostatectomy in the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital cohort[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis,2016,19(4):423—428.
- 6 Boorjian S A, Tollefson M K, Rangel L J, et al. Clinico-pathological predictors of systemic progression and prostate cancer mortality in patients with a positive surgical margin at radical prostatectomy[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis,2012,15(1):56—62.
- 7 中华医学会泌尿外科学分会前列腺癌联盟. 前列腺癌根治术后辅助内分泌治疗热点问题和专家共识[J]. 中华泌尿外科杂志,2015,36(8):565—567.
- 8 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2014版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:61—89.
- 9 Shaikh M P, Alite F, Wu M J, et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See Strategy for Pathologic T3 or Margin-Positive Prostate Cancer: A Meta-Analysis[J]. Am J Clin Oncol,2017.
- 10 Jegadeesh N, Liu Y, Zhang C, et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer[J]. Cancer,2017,123(3):512—520.
- 11 Stephenson A J, Eggener S E, Hernandez A V, et al. Do margins matter? The influence of positive surgical margins on prostate cancer-specific mortality[J]. Eur Urol,2014,65(4):675—680.
- 12 Yamaguchi N, Yumioka T, Iwamoto H, et al. Biochemical Recurrence Prediction in High-Risk Prostate Cancer Patients, Following Robot-Assisted Radical Prostatectomy[J]. Yonago Acta Med,2016,59(4):288—295.
- 13 Eastham J A, Kuroiwa K, Ohori M, et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens[J]. Urology,2007,70(5):965—969.
- 14 方志伟,许克新,胡浩,等. 基于临床及 TRUS 特点的前列腺结节恶性风险预测模型研究[J]. 临床泌尿外科杂志,2015,30(4):306—308,311.

(收稿日期:2017-02-07)

(上接第 677 页)

- 8 李源,王树声,陈志强,等. 经尿道前列腺电切术后前列腺偶发癌腹腔镜下前列腺癌根治术临床观察[J]. 中华男科杂志,2012,18(12):1075—1077.
- 9 孙立安,王国民,徐志兵,等. 机器人辅助腹腔镜根治性前列腺切除术 130 例[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版),2013,6(5):357—361.
- 10 Hung C F, Yang C K, Ou Y C. Robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy following transurethral resection of the prostate: perioperative, oncologic and functional outcomes[J]. Prostate Int,2014,2(2):82—89.
- 11 Gupta N P, Singh P, Nayyar R. Outcomes of robot-assisted radical prostatectomy in men with previous transurethral resection of prostate[J]. BJU Int,2011,108(9):1501—1505.

(收稿日期:2017-06-20)