

新辅助内分泌治疗联合腹腔镜前列腺癌根治术治疗 高危及局部晚期前列腺癌的临床研究

袁令兴¹ 姜庆艳¹ 徐英民¹ 林毅² 李黎明²

[摘要] 目的:探讨新辅助内分泌治疗联合腹腔镜前列腺癌根治术治疗高危及局部晚期前列腺癌的可行性及临床效果。方法:回顾性分析 2015 年 1 月~2017 年 1 月临沂市中心医院确诊的 36 例高危及局部晚期前列腺癌患者临床资料,先行 3 个月辅助内分泌治疗,再行腹腔镜前列腺癌根治术,术后即刻给予辅助内分泌治疗。结果:手术均获得成功,无中转开放手术。平均手术时间为 (201 ± 21) min,平均出血量为 (240 ± 122) ml,平均住院时间为 (20.6 ± 2.3) d,平均术后留置尿管和引流管时间分别为 (14.8 ± 3.8) d 和 (5.6 ± 2.8) d,切缘阳性 5 例(13.9%),淋巴结阳性 11 例(30.6%),术后尿失禁 2 例,尿瘘 1 例,勃起功能障碍 22 例。术后随访 12~36 个月,平均 24 个月,术后 1 年尿控满意率为 91.6%(33/36),术后 1、2 年生化复发率分别为 25.0%(9/36)和 38.9%(14/36)。结论:新辅助内分泌治疗联合腹腔镜下前列腺癌根治术治疗高危及局部晚期前列腺癌安全、可行,但有较高的淋巴结阳性率和生化复发率,术后需要进一步治疗及随访观察。

[关键词] 前列腺肿瘤;腹腔镜前列腺癌根治术;新辅助内分泌治疗;高危;局部晚期

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.10.010

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Clinical analysis of neoadjuvant hormonal therapy with laparoscopic radical prostatectomy in high-risk and local advanced prostate cancer

YUAN Lingxing¹ LOU Qingyan¹ XU Yingmin¹ LIN Yi² LI Liming²

⁽¹⁾Department of Urology, Central Hospital of Linyi City, Linyi, Shandong, 276400, China;

⁽²⁾Department of Urology, Tianjin Medical University Affiliated General Hospital)

Corresponding author: XU Yingmin, E-mail: 390967374@qq.com

Abstract Objective: To investigate the clinical effect of neoadjuvant hormonal therapy with laparoscopic radical prostatectomy on high-risk and local advanced prostate cancer. **Method:** From January 2015 to January 2017, the clinical data of 36 patients of high-risk and local advanced prostate cancer were retrospectively analyzed. They received three-month neoadjuvant endocrine therapy (maximal androgen blockade) and laparoscopic radical prostatectomy in sequence. **Result:** All operations were successfully performed without conversion to open surgery. The mean operation time was (201 ± 21) min, mean blood loss was (240 ± 122) ml, average hospital stay was (20.6 ± 2.3) d, mean indwelling catheter time and drainage tube time were (14.8 ± 3.8) d and (5.6 ± 2.8) d respectively. Positive surgical margin and positive lymph node were found in 5 and 11 patients respectively. The complications included incontinence in 2 cases, anastomotic leakage in 1 case and erectile dysfunction in 22 cases. With the median of 24 months follow-up (range 12-36 months), the urinary continence rate one year after operation was 91.6% (33/36), and biochemical recurrence in 1-year and 2-year after surgery were 25% (9/36) and 38.9% (14/36) respectively. **Conclusion:** Neoadjuvant endocrine therapy in combination with laparoscopic radical prostatectomy is safe and feasible for patients with high risk and local advanced prostate cancer. However, relative high rates of positive lymph node and biochemical recurrence still exist. Further treatment and follow-up observation may be considered.

Key words prostatic neoplasms; laparoscopic radical prostatectomy; neoadjuvant endocrine therapy; high-risk; local advanced

前列腺癌是常见的泌尿系肿瘤,但因受前列腺特异性抗原(PSA)筛查影响,很多患者确诊时已经达到高危级别,甚至发生转移,既往认为只能选择内分泌或放疗,失去根治性手术机会。但近期研究发现新辅助内分泌治疗联合腹腔镜前列腺癌根治

术治疗高危及局部晚期前列腺癌安全可行,可使这部分患者生存获益^[1,2]。本研究对高危及局部晚期前列腺癌患者先行 3 个月新辅助内分泌治疗,再行腹腔镜下前列腺癌根治术,取得较好的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2015 年 1 月~2017 年 1 月临沂市

¹临沂市中心医院泌尿外科(山东临沂,276400)

²天津医科大学总医院泌尿外科

通信作者:徐英民, E-mail: 390967374@qq.com

中心医院确诊的 36 例高危及局部晚期前列腺癌患者临床资料,所有患者均经前列腺穿刺活检病理证实,且术前行前列腺 MRI 平扫+强化、胸部 CT、全身骨显像排除远处转移。平均年龄为 (71 ± 5.3) 岁,穿刺时平均 PSA 为 (56.3 ± 26.4) ng/ml,新辅助治疗后平均 PSA 为 (0.4 ± 0.2) ng/ml, Gleason 评分 6~9 分,其中 8~9 分 26 例;临床分期: cT_{2c} 期 15 例, cT_{3a} 期 19 例, cT_{3b} 期 2 例。

1.2 治疗方法

先行 3 个月辅助内分泌治疗(全雄激素阻断),具体方案为抗雄激素药物比卡鲁胺(50 mg, qd)同时 LH-RH 类似物戈舍瑞林 3.6 mg 皮下注射每个月 1 次。3 个月后再次复查排除远处转移后,行腹腔镜下根治性前列腺切除术。术后即刻应用全雄激素阻断药物治疗。所有患者均经腹膜外入路,在筋膜外完成前列腺切除术。具体步骤参考文献[3,4]。

1.3 随访及观察指标

①术中及术后指标:记录手术时间、出血量、住院时间、留置尿管和引流管时间;②并发症发生率;③切缘阳性率;④术后控尿率及生化复发率:术后第 1 年内每个月随访 1 次,第 2 年每 3 个月随访 1 次。记录并统计术后 1 年的控尿率及术后 1、2 年生化复发率。尿失禁定义为尿垫用量 ≥ 2 块/d。生化复发定义为血清 PSA 连续 2 次升高 >0.2 ng/ml。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以 % 表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

手术均获得成功,无一例中转开放。平均手术时间为 (201 ± 21) min,平均出血量为 (240 ± 122) ml,平均住院时间为 (20.6 ± 2.3) d,平均术后留置尿管和引流管时间分别为 (14.8 ± 3.8) d 和 (5.6 ± 2.8) d,切缘阳性 5 例(13.9%),淋巴结阳性 11 例(30.6%)。术后尿失禁 2 例,经提肛训练辅助治疗 3~6 个月,尿失禁症状基本消失,尿控比较满意。尿瘘 1 例,给予加强营养,充分引流后好转,勃起功能障碍 22 例,未予治疗。共随访 12~36 个月,平均 24 个月,术后 1 年尿控满意率为 91.6% (33/36),术后 1、2 年生化复发率分别为 25.0% (9/36) 和 38.9% (14/36)。

3 讨论

临床上将 PSA >20 ng/ml 或 Gleason 评分 ≥ 8 分或临床分期 $\geq T_{2c}$ 期的前列腺癌定义为高危前列腺癌^[5]。据统计高危前列腺癌占美国新发前列腺癌的 31.2%,我国高达 35.8%~58.0%。我国高危前列腺癌发病率明显高于西方国家,主要归因

于我国各地区医疗条件差距大、人民健康筛查意识薄弱以及 PSA 筛查策略不同等原因。

高危前列腺癌生物学行为差,早期容易发生微转移及包膜外组织侵犯,治疗后容易出现生化复发及远处转移,预后较差,因而是临床中需要积极处理的一类前列腺癌,但也是前列腺癌治疗的难点,治疗策略一直存在争议。过去认为潜在转移风险以及手术相关并发症发生率较高,因此不适合根治性手术,多选择放射联合内分泌治疗。近 10 年来,随着对高危前列腺癌研究的深入,特别是解剖性根治性前列腺切除术的开展,手术并发症大大降低,患者生存率明显提高,手术治疗再次成为关注的热点^[5,6]。Boorjian 等^[7]对高危前列腺癌的回顾性研究发现,根治性前列腺切除术疗效与放疗联合辅助内分泌治疗相似甚至更好。兰建宏等^[8]认为根治性前列腺切除术能明确外科切缘、淋巴结转移情况、准确的病理分期及 Gleason 评分,为患者后续治疗方案、治疗时机及预后判断提供依据,避免了部分临床诊断为高危而术后可能被证实为中低危患者的过度治疗,还为部分术前诊断 T₃ 期而术后证实为 pT₂ 期的患者获得了治愈的机会。由此可见腹腔镜前列腺癌根治术在危及及局部晚期前列腺癌患者的应用地位越来越高,但手术存在技术复杂、难度较大、手术并发症较多等缺点。据统计目前围手术期病死率为 0~2.1%,其他并发症包括严重出血(1.0%~11.5%)、直肠损伤(0~5.4%)、尿瘘(0.3%~15.4%)、严重压力性尿失禁(0~15.4%)、勃起功能障碍(29.0%~100.0%)等。本研究中 2 例发生尿失禁症状,经提肛训练辅助治疗 3~6 个月,尿失禁症状基本消失,尿控比较满意;1 例发生尿瘘,给予加强营养,充分引流后好转;22 例发生勃起功能障碍(63.9%),主要归因于为减少切缘阳性率,在筋膜外完成前列腺切除术。本研究中的尿失禁和尿瘘并发症多发生于开展手术初期,对前列腺周围解剖不熟悉造成的。因此熟练掌握各种腹腔镜下操作技术及深入研究前列腺周围解剖结构是手术成功的关键,术中精细操作,可以最大程度减少术后并发症的发生^[9]。

高危前列腺癌诊断明确时 8%~48% 已经出现了淋巴结转移或微转移病灶,而且淋巴结转移范围与疾病预后密切相关。若未接受治疗,70% 的患者 12~24 个月内进展为全身转移^[10]。Gandaglia 等^[11,12]发现 62.5%、55.2% 和 47% 的阳性淋巴结分布于闭孔、髂内、髂外区域,而髂总和骶前区域阳性比例仅为 5.3% 和 2.5%。因此,扩大盆腔淋巴结清扫成为高危前列腺癌根治术的重要组成部分,这样清扫范围大,不仅可发现隐匿的淋巴结转移,提供准确的肿瘤分期,而且对预后亦有积极意义,

为临床判断肿瘤患者预后和制定治疗方案提供可靠依据。本研究中全部行盆腔淋巴结清扫,但由于采用腹膜外路径,空间受限,仅能达到标准淋巴结清扫范围。本研究中共有 11 例淋巴结阳性,淋巴结阳性率达 30.6%。所以我们认为高危前列腺癌患者行根治术时盆腔淋巴结清扫是必要的,但扩大淋巴结清扫术费时且对术者的技术要求较高,并发症相对较多,除非术前影像学检查或其他检测方法确切提示淋巴结转移,一般不予清扫骶前和髂总区域,如提示淋巴结转移,则建议最好选取经腹腔入路完成扩大淋巴结清扫。

切缘阳性是根治术后生化复发的高危因素,是患者预后生存的重要指标^[11]。因此,切缘阳性率是评价根治手术控瘤效果及手术质量的重要指标。据统计局部高危前列腺癌行根治术后切缘阳性率达 14%~61%。如何降低切缘阳性率是我们一直探索的问题。瞿曼等^[13]采用 Logistic 回归分析,认为术前 PSA>20 ng/ml,临床分期 $\geq$ cT_{2c} 期是切缘阳性的危险因素。我们认为高危及局部晚期前列腺癌患者虽然可以从保留神经的腹腔镜下前列腺癌根治术中获得术后勃起功能改善的益处,但是由于术后存在较高的局部复发风险,因此本研究不建议保留神经血管束,全部采用筋膜外途径,因为筋膜外分离层面位于盆筋膜以外的脂肪组织层面,此时脂肪组织等被覆于大体标本表面,可大大减少切缘阳性率。即使有一部分患者术后局部有少量肿瘤组织残留,但是也可通过术后内分泌治疗或者放疗,使肿瘤尽快得到控制。本研究中切缘阳性率为 13.9%,低于文献报道,但是勃起功能障碍发生率却高达 63.9%。

前列腺癌是雄激素依赖性肿瘤,因此有学者提出术前新辅助内分泌治疗的概念,以期缩小肿瘤体积、降低临床分期、降低切缘肿瘤阳性率并抑制潜在转移发生,达到提高手术切除彻底和治愈率的目的。祁小龙等^[14]采用腹腔镜前列腺癌根治术联合新辅助内分泌方法治疗局部高危前列腺癌患者,认为可以提高患者的 5 年无生化复发生存率和肿瘤特异性生存率,可有效控制疾病的进展。但是新辅助内分泌治疗是否会增加手术难度存在争议。一部分认为新辅助内分泌治疗,使前列腺周围组织粘连,导致解剖结构不清反而增加手术风险,但卢慕峻等^[1]认为 3 个月的新辅助内分泌治疗能明显缩小前列腺肿瘤的体积,通过降期使高危及局部晚期患者获得手术机会,未明显增加手术的难度及并发症,同时报道了少部分患者前列腺肿瘤与直肠完全粘连没有界限,经过 6~9 个月的新辅助治疗前列腺与直肠前壁的界限可以再次出现,使手术完整切除肿瘤成为可能。高新等^[5]报道术前新辅助内分

泌治疗可缩小瘤体,减轻直肠粘连。我们手术时发现解剖层次不清晰,特别是在游离前列腺后壁,有时粘连明显,但不增加手术难度。我们认为这种粘连主要与肿瘤本身侵犯周围组织有关。对于粘连明显处,可优先分离无粘连或少粘连处,顺行与逆行相结合,不断旋转前列腺可充分暴露粘连处。本研究中皆无大出血和直肠损伤等严重并发症发生,结合本组研究和文献报道^[1,5],新辅助治疗后再行腹腔镜下前列腺癌根治术治疗高危及局部晚期前列腺癌是一种安全可行的治疗方法,并不增加手术风险及并发症。但该方法术后 1、2 年生生化复发率较高,意味着仍有较高的肿瘤复发和转移发生。所以本研究中所有患者术后即刻应用内分泌治疗,治疗时间 12~18 个月,术后多次复查 PSA 维持在极低水平,一般连续多次检查 PSA 降至 0 或接近 0 时停药,所有患者均能耐受,生活质量未受影响,未见明显不良反应的发生。

综上所述,新辅助内分泌治疗联合腹腔镜前列腺癌根治术治疗高危及局部晚期前列腺癌安全可行,为高危及局部晚期前列腺癌提供了手术治疗机会,有积极的临床意义,但该方法术后仍有较高的肿瘤复发和转移发生,所以前列腺癌患者的长期预后能否得到改善,还需要大样本及长期随访结果的证实。

[参考文献]

- 1 卢慕峻,张克,张明,等.高危及局部晚期前列腺癌新辅助治疗后行腹腔镜下前列腺癌根治术的临床体会[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(2):196-199.
- 2 谈宜傲,董晓程,周林玉,等.新辅助内分泌治疗联合腹腔镜根治性前列腺切除术治疗高危前列腺癌体会[J].国际泌尿系统杂志,2017,37(3):321-324.
- 3 蒋晓东,周忠兴,刘伟民,等.经腹膜外途径腹腔镜下前列腺癌根治术 29 例报告[J].临床泌尿外科杂志,2014,29(12):1057-1060.
- 4 李前跃,朱红学,王砾,等.经腹膜外途径腹腔镜前列腺癌根治术的临床疗效观察及并发症处理分析(附 15 例报告)[J].临床泌尿外科杂志,2014,29(7):605-606,610.
- 5 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[J].中华泌尿外科杂志,2017,38(6):433-437.
- 6 Briganti A, Spahn M, Joniau S, et al. Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing risks analysis[J]. Eur Urol, 2013, 63(4):693-701.
- 7 Boorjian S A, Karnes R J, Viterbo R, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer[J]. Cancer, 2011, 117(13):2883-2891.

(下转第 808 页)

异无统计学意义。对不同前列腺体积的分组研究发现前列腺体积越大,转 TURP 概率越高。有文献报道在前列腺体积 <40 ml 的患者转为 TURP 的概率为 2.0%,体积在 40~80 ml 的患者转为 TURP 的概率为 6.5%,而 >80 ml 的患者中有 16%的患者需转为 TURP^[11],这与我们的研究结论一致。虽然大腺体的患者手术时间较腺体患者延长,但术后并发症发生率比较差异无统计学意义。本研究显示在前列腺体积 >60 ml 的患者中,抗凝组的激光使用时间明显延长,可能和术者在术中更谨慎的汽化和止血有关。而两组总手术时间、转为 TURP 及术后并发症发生率比较差异均无统计学意义,可见大腺体的 BPH 患者围术期不停用抗凝药物行 PVP 也是安全有效的。术后随访 12 个月的结果显示临床症状明显缓解和功能指标(IPSS、 Q_{max} 、QOL 和 PVR)的显著提高,其临床应用的有效性得到证实。

综上所述,大功率 PVP 临床疗效确切,术中及术后止血效果良好,口服抗凝药物治疗的患者可以不间断口服阿司匹林及氯吡格雷,利用低分子肝素短暂替代华法林治疗,围术期不需停用抗凝药物,是围术期口服抗凝药物患者安全有效的选择。

[参考文献]

- Descasez A, Robert G, Lebdaï S, et al. Impact of oral anticoagulation on morbidity of transurethral resection of the prostate[J]. World J Urol, 2011, 29(2): 211-216.
 - 杨国胜,陈波特.经尿道激光前列腺手术技巧和个体化选择[J].临床泌尿外科杂志,2018,33(9):677-682.
 - 丁茂,粘烨琦,胡善彪,等.经尿道选择性 120 W 绿激光前列腺汽化术治疗良性前列腺增生疗效和安全性的 Meta 分析[J].中华男科学杂志,2015,21(7):646-654.
 - Woo H H, Hossack T A. Photoselective vaporization of the prostate with the 120-W lithium triborate laser in men taking coumadin[J]. Urology, 2011, 78(1): 142-145.
 - Bachmann A, Tubaro A, Barber N, et al. 180-W XPS GreenLight laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 6-month safety and efficacy results of a European Multicentre Randomised Trial-the GOLITH study[J]. Eur Urol, 2014, 65(5): 931-942.
 - JCS Joint Working Group. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation and management for noncardiac surgery (JCS 2008) [J]. Circ J, 2011, 75(4): 989-1009.
 - Marchioni M, Schips L, Greco F, et al. Perioperative major acute cardiovascular events after 180-W GreenLight laser photoselective vaporization of the prostate [J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(11): 1955-1962.
 - 周松林,单玉喜.高功率绿激光治疗口服抗凝药前列腺增生患者的疗效及安全性[J].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2015,1(9):48-51.
 - 时俊,何华,许超,等.直出式绿激光前列腺汽化切除术治疗良性前列腺增生的疗效观察[J].临床泌尿外科杂志,2018,33(5):407-409.
 - 江东,黄兴,麦蕾,等.两种 5 α -还原酶抑制剂对经尿道前列腺等离子切除术出血量的影响[J].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2017,11(3):199-202.
 - Bachmann A, Tubaro A, Barber N, et al. A European multicenter randomized noninferiority trial comparing 180 W GreenLight XPS laser vaporisation and transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 12-month results of the GOLITH study[J]. J Urol, 2015, 193(2): 570-578.
- (收稿日期:2018-05-28)
-
- (上接第 803 页)
- 兰建宏,汪朔,夏丹,等.经腹膜外途径腹腔镜下根治性前列腺切除术治疗高危前列腺癌的疗效观察[J].中华泌尿外科杂志,2015,36(5):346-349.
 - 乔鹏,邢念增.经腹膜外腹腔镜前列腺癌根治术治疗高危前列腺癌的临床研究(附 49 例报告)[J].中国内镜杂志,2016,22(2):87-90.
 - 朱再生,叶敏,施红旗,等.前列腺癌淋巴结转移的特点及其临床意义[J].中华泌尿外科杂志,2014,35(11):829-832.
 - Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, et al. Development and internal validation of a novel model to identify the candidates for extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer[J]. Eur Urol, 2017, 72(4): 632-640.
 - Gandaglia G, De Lorenzis E, Novara G, et al. Robot-assisted radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection in patients with locally-advanced prostate cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(2): 249-256.
 - 瞿曼,林恒之,王海峰,等.机器人辅助腹腔镜下根治性前列腺切除术治疗高危前列腺癌 400 例报告[J].中华泌尿外科杂志,2017,38(6):424-427.
 - 祁小龙,刘锋,张琦,等.腹腔镜前列腺癌根治术结合内分泌辅助方法治疗高危前列腺癌的初步研究[J].中国内镜杂志,2014,20(9):897-901.
- (收稿日期:2018-05-02)