

根治性前列腺切除术在盆腔淋巴结受侵及转移性前列腺癌中的应用及现状

赵炎¹ 梁杰¹ 林英立^{1△} 戚景光¹ 杨宁¹

[摘要] 前列腺癌为临床常见泌尿系肿瘤,该疾病具有很高的侵袭性,大多数前列腺癌患者在初诊时已经出现转移。传统观念认为盆腔淋巴结受侵及转移性前列腺癌患者应当选择全身系统性治疗,不推荐根治性前列腺切除术。近年来,随着技术手段的进步,经过筛选,一些患者接受了根治手术并达到了良好的生存获益效果。根治性前列腺切除术应用于盆腔淋巴结受侵及转移性前列腺癌这一新的理念逐渐被临床医师所重视。为此,本文对根治性前列腺切除术在盆腔淋巴结受侵及转移性前列腺癌中的应用及现状作一综述。

[关键词] 根治性前列腺切除术;前列腺癌;转移性;盆腔淋巴结受侵

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.12.021

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Application and present situation of radical prostatectomy in patients with pelvic lymph node positive disease and metastatic prostate cancer

ZHAO Yan LIANG Jie LIN Yingli QI Jingguang YANG Ning

(Department of Urology, Xuzhou Cancer Hospital, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Xuzhou, Jiangsu, 221005, China)

Corresponding author: ZHAO Yan, E-mail: 529735655@qq.com

Abstract Prostate cancer is a common urinary system disease and a very aggressive malignancy. Most patients are presented with metastasis at diagnosis. Traditionally, systematic treatment was recommended in patients with pelvic lymph node positive disease and metastatic prostate cancer. Radical prostatectomy was discouraging. In recent years, with the development of treatment method, some cases underwent radical prostatectomy and achieved positive outcomes. Radical prostatectomy used in patients with pelvic lymph node positive disease and metastatic prostate cancer, a new concept, is gaining more and more attention. Thus, the purpose of this review was to summarize the current knowledge on radical prostatectomy in this setting.

Key words radical prostatectomy; prostate cancer; metastatic; pelvic lymph node positive

前列腺癌临床常见,美国现有前列腺癌患者 330 万,预计新发病例 180 900 例,前列腺癌已成为美国发病率最高的恶性肿瘤^[1]。尽管前列腺癌进展较慢,预期 5 年生存率达 98.9%,但在所有肿瘤中其死亡人数仍排在第 2 位^[2]。2017 年 EAU 指南推荐盆腔淋巴结侵犯前列腺癌应行放射联合长程雄激素阻断 (androgen deprivation therapy, ADT) 治疗,但近年来越来越多的研究提示根治性前列腺切除术 (radical prostatectomy, RP) 可以提高此类患者的无进展生存率及总体生存率 (OS),使患者生存获益^[3~5],RP 治疗盆腔淋巴结受侵前列腺癌存在争议。减瘤手术可用于治疗转移性卵巢癌和转移性肾癌,其良好的治疗效果已被证实^[6,7]。受此启发,减瘤性 RP 治疗转移性前列腺癌受到重视。Culp 等^[8]最早进行了 RP 治疗转移性前列腺癌的回顾性对照研究,该研究中 245 例患

者行 RP 治疗,7 811 例患者行非手术治疗,结果显示,RP 可显著提高转移性前列腺癌患者的 OS 和肿瘤特异性生存率,并显著降低患者的肿瘤特异性死亡率。此研究说明 RP 可改善转移性前列腺癌患者预后,这与传统观念相悖。因此,针对上述有争议的问题,本文对 RP 在盆腔淋巴结受侵及转移性前列腺癌中的应用及现状作一综述。

1 RP 治疗盆腔淋巴结受侵前列腺癌

2017 年 EAU 指南推荐盆腔淋巴结受侵前列腺癌患者行放射联合长程 ADT 治疗,对于行 RP 联合盆腔淋巴结清扫后局部淋巴结肿瘤复发的前列腺癌患者,推荐 ADT 或 ADT 联合放疗或观察随访。目前虽缺少高水平的证据证明 RP 对盆腔淋巴结受侵前列腺癌有益,但越来越多的研究提示 RP 可以提高此类患者的疾病无进展生存率和 OS,在低负荷淋巴结侵犯患者中更是如此^[3~5]。一项来自德国 MRC 的数据筛选了 1 413 例盆腔淋巴结侵犯前列腺癌患者,其中 957 例患者接受 RP,其余 456 例患者未行 RP 治疗,中位随访时间 5.6 年,RP 治疗组患者 10 年 OS 为 64%,而非 RP 组 10

¹ 江苏大学附属徐州医院 徐州市肿瘤医院泌尿外科 (江苏徐州,221005)

[△] 审校者

通信作者:赵炎, E-mail: 529735655@qq.com

年 OS 仅为 28%，多变量分析进一步提示 RP 为影响患者生存率的独立因素^[9]。除此之外，亦有报道证实盆腔淋巴结受侵前列腺癌行 RP 联合 ADT 治疗可显著提高患者生存期^[10]。这些报道虽提示 RP 对盆腔淋巴结受侵前列腺癌患者预后有益，但单独应用 RP 治疗的患者 OS 并不高，仅为 10%~14%^[11]，更为有效的治疗方式有待探索。近年来，采用 RP 联合扩大盆腔淋巴结（包括髂总动脉淋巴结）清扫治疗此类前列腺癌患者的方法逐渐得到重视，此种术式结合多方式联合治疗，甚至可使部分患者达到治愈的效果，显著提高患者生存期^[3]。

2 RP 治疗转移性前列腺癌

RP 能否用于治疗转移性前列腺癌尚存争议。目前临床上倾向于对其进行内分泌治疗、化疗等全身性治疗，EAU 指南目前尚不推荐转移性前列腺癌行 RP 治疗^[12,13]。近年来出现不同观点，该观点认为 RP 是治疗转移性前列腺癌的一种有效方式，可使患者生存获益。

2.1 RP 治疗转移性前列腺癌的理论依据

前列腺癌患者接受手术去势、放疗、化疗后，前列腺中依然能够发现存活的癌细胞，这些癌细胞为肿瘤进展转移的土壤。去除这些活性癌细胞可以减少转移性前列腺癌患者的肿瘤负荷，延长患者生存期。RP 可以最大限度地去除前列腺内活性癌细胞，非 RP 手术如经尿道前列腺电切术（transurethral resection of the prostate, TURP）可部分去除此类细胞，2 种术式均可达到减瘤目的，理论上降低肿瘤负荷，延长患者生存期；前列腺癌通过血行转移至骨、肺、肝等器官，血液中的肿瘤细胞增多可促进肿瘤进展，降低患者生存率，切除前列腺癌原发灶可减少循环肿瘤细胞的数量，理论上使患者生存获益；内分泌治疗可以抑制肿瘤雄激素活性，但同时增加了其敏感性，使前列腺癌细胞在低雄激素环境中依然保持活力，切除原发肿瘤可减轻此效应；前列腺癌细胞来源于肿瘤干细胞，行 RP 切除这些肿瘤干细胞，可使远处转移的前列腺癌细胞对内分泌治疗更加敏感^[14]；原发灶减瘤可以减少促进转移灶生长的细胞因子来源，减少原发灶产生的免疫抑制因子及抗原识别、递呈因子，增强患者对系统治疗的效力^[15]；前列腺癌细胞可以表达甲状旁腺激素相关蛋白，通过自分泌效应促进上皮间质转化，增加肿瘤细胞侵袭力^[16,17]，原发灶减瘤可削弱此种上皮间质转化作用，理论上使患者生存获益。

2.2 转移性前列腺癌的手术方式

依据上述理论，转移性前列腺癌原发灶减瘤可能使患者获益。对原发灶直接进行外科手术切除，称为手术减瘤，可采用 RP 术式或非 RP 术式。

2.2.1 非 RP 术式 转移性前列腺癌患者合并膀胱出口梗阻时通常行 TURP，此种术式解除梗阻的同时起到了减瘤的效果。Qin 等^[18]首次报道了 TURP 治疗转移性前列腺癌的肿瘤学结果，39 例转移性前列腺癌患者为解除膀胱出口梗阻接受 TURP 治疗，107 例接受完全性雄激素阻断（CAB）治疗，中位随访时间 15 个月。结果显示，TURP 可使患者 PSA 值更快的到达最低点，与 CAB 组比较，TURP 组 PSA 最低值更低。虽然两组疾病特异性生存率（DSS）、OS 比较差异无统计学意义，但 TURP 组具有更高的 DSS 和 OS 倾向。前列腺冷冻术是另一种非 RP 减瘤术式，一项回顾性研究筛选了 49 例前列腺癌骨转移患者，26 例采用 ADT 治疗，其余 23 例患者采用 ADT 联合前列腺冷冻术治疗，ADT 组随访 41 个月，冷冻术组随访 37 个月。与 ADT 组比较，冷冻术组到达激素抵抗的时间更长（36 个月 vs. 25 个月， $P=0.0011$ ），并且具有更长的疾病无进展生存期（35 个月 vs. 25 个月， $P=0.0027$ ）^[19]。上述研究提示非 RP 手术对转移性前列腺癌可能起到一定的生存获益作用，但参与研究病例数较少，其疗效尚不明确，有待更多样本的前瞻性研究进一步验证。

2.2.2 RP 术式 近年来，RP 治疗转移性前列腺癌逐渐得到重视。有报道筛选出 15 501 例转移性前列腺癌患者，1 470 例采用前列腺局部治疗，其中 294 例患者行 RP 治疗。与非局部治疗患者比较，RP 组患者 3 年 OS 为 78%（95% CI: 73%~83%），而非局部治疗组仅为 48%（95% CI: 47%~49%）^[20]。另外，Heidenreich 等^[21]报道了少量骨转移（骨扫描检查提示转移灶 ≤ 3 个）的前列腺癌患者行 RP 治疗的肿瘤学结果，该研究中 23 例患者行 RP 治疗，38 例行 ADT 治疗，中位随访时间分别为 34.5 个月和 47.0 个月。结果提示，RP 组到达去势抵抗的中位时间为 40 个月，长于 ADT 组的 29 个月，RP 组疾病无进展生存期高于 ADT 组（38.6 个月 vs. 26.5 个月， $P=0.032$ ），RP 组肿瘤特异性生存率高于 ADT 组（95.6% vs. 84.2%， $P=0.043$ ）。Fossati 等^[22]的研究同样证实了转移性前列腺癌患者局部治疗（包括 RP）可降低患者肿瘤特异性死亡率。虽然许多报道提示 RP 可使转移性前列腺癌患者生存获益，但目前也有不同观点。Moschini 等^[23]研究了 RP 对 M_{1a}/M_{1b} 期前列腺癌患者肿瘤特异性死亡率的影响，该研究中 31 例患者行 RP 治疗，16 例行 ADT 治疗，中位随访 38.8 个月，两组肿瘤特异性生存率分别为 62% 和 46%，差异无统计学意义（ $P=0.3$ ）。Steuber 等^[24]的研究结果与此相似，认为 RP 并没有提高患者 OS。基于此争议问题，最新的一项 Meta 分析对

RP治疗转移性前列腺癌做了总结分析,共9篇相关文献入选,参与研究患者36 947例,研究的结论为RP可以降低患者肿瘤特异性死亡率,提高患者OS,患者一般状态越好、肿瘤进展程度越低行RP治疗获益越大^[25]。

2.3 RP在M_{1c}期前列腺癌中的应用

M_{1c}期前列腺癌是指前列腺癌发生除骨骼以外的器官组织转移,此类前列腺癌通常侵袭力强,预期生存期较短,临床上多采用非手术治疗,目前RP治疗M_{1c}期前列腺癌的报道罕见。Culp等^[8]对此进行了病例对照研究,该研究共选取71例M_{1c}期前列腺癌行RP,1 879例M_{1c}期前列腺癌行非手术治疗。非手术组组和RP组1、3、5年DSS分别为75.6%、50.4%、43.0%和91.1%、80.0%、75.6%,RP组高于非手术组。两组5年OS分别为18.6%(95%CI:16.1%~21.2%)和60.7%(95%CI:42.7%~78.6%),差异有统计学意义($P<0.001$)。Satkunasivam等^[26]和Antwi等^[27]的研究也提示了M_{1c}期前列腺癌行RP治疗的生存获益优势。除上述报道外,目前尚无其他此类研究,RP治疗M_{1c}期前列腺癌的生存获益效果尚需进一步探讨。

2.4 RP治疗转移性前列腺癌的安全性及可行性

RP治疗转移性前列腺癌的前提是安全可行,故其相关并发症的研究尤为重要,近年来,一些研究对此作了阐述。Heidenreich等^[21]首次对此进行报道,该研究中23例转移性前列腺癌患者行减瘤根治性前列腺切除术(cytoreductive prostatectomy, cRP),共5例发生术后并发症,均 $\leq$ Clavien-Dindo III,3例因术后淋巴结肿瘤复发行穿刺或手术治疗,2例术后深静脉血栓形成。在Kim等^[28]的研究中,筛选出68例转移性前列腺癌患者行cRP治疗,598例局部前列腺癌患者行RP治疗,两组总体并发症(8.82% vs. 5.85%)和主要并发症(4.41% vs. 2.17%)发生率比较差异无统计学意义。除此之外,有研究纳入17例转移性前列腺癌患者行cRP治疗,中位手术时间、术中出血量及住院天数分别为215(150~290)min、250(100~900)ml和4(2~7)d,术后3个月有5例(29.4%)患者发生I级并发症,2例(11.8%)发生II级并发症,5例(29.4%)出现尿失禁,对照组患者29例术后3个月并发尿失禁、排尿困难和输尿管梗阻的例数分别为2例(6.8%)、11例(37.9%)和2例(6.8%),两组并发症比较差异无统计学意义^[29]。这些研究提示,在术者技术水平高、严格筛选合适患者的前提下,cRP安全可行,并不会导致相关并发症增多。

3 总结

综上所述,在严格筛选患者的前提下,对盆腔淋巴结受侵前列腺癌进行RP治疗,并同时行扩大盆腔淋巴结清扫可能会使患者取得更显著的生存获益优势。对于转移性前列腺癌,RP术后肿瘤学结果与患者一般状态、肿瘤分期、进展程度相关,低分期、低肿瘤负荷的患者术后生存获益优势相对显著。随着现代医疗技术、设备水平的逐步提高,可以谨慎开展RP对盆腔淋巴结受侵及转移性前列腺癌患者的治疗。目前虽然一些研究提示了RP治疗盆腔淋巴结受侵及转移性前列腺癌患者的生存获益优势,但这些研究的证据水平相对不高,大样本量的长期对照研究有待进一步开展。

【参考文献】

- 1 Miller K D, Siegel R L, Lin C C, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289.
- 2 Xue J, Qin Z, Cai H, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(14): 23322-23336.
- 3 Gakis G, Boorjian S A, Briganti A, et al. The role of radical prostatectomy and lymph node dissection in lymph node-positive prostate cancer: a systematic review of the literature[J]. Eur Urol, 2014, 66(2): 191-199.
- 4 Seisen T, Vetterlein M W, Karabon P, et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis[J]. Eur Urol, 2017.
- 5 Fahmy O, Khairul-Asri M G, Hadi S H S M, et al. The Role of Radical Prostatectomy and Radiotherapy in Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Urol Int, 2017, 99(3): 249-256.
- 6 Bookman M A. Optimal primary therapy of ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 2016, 27 Suppl 1: i58-i62.
- 7 Flanigan R C, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis[J]. J Urol, 2004, 171(3): 1071-1076.
- 8 Culp S H, Schellhammer P F, Williams M B. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study[J]. Eur Urol, 2014, 65(6): 1058-1066.
- 9 Engel J, Bastian P J, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer[J]. Eur Urol, 2010, 57(5): 754-761.
- 10 Verhagen P C, Schröder F H, Collette L, et al. Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-

- deprivation therapy? A systematic review[J]. *Eur Urol*, 2010,58(2):261—269.
- 11 Bader P, Burkhard F C, Markwalder R, et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? [J]. *J Urol*, 2003,169(3):849—854.
- 12 Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. *Eur Urol*, 2017,71(4):630—642.
- 13 龚玉雯, 庞阳阳, 景锁世, 等. 转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗顺序与策略[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016,31(10):953—959.
- 14 王艳龙, 杜浩, 任宇, 等. 减瘤性前列腺切除术治疗前列腺癌骨转移患者的研究进展[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017,38(1):72—74.
- 15 Predina J D, Kapoor V, Judy B F, et al. Cytoreduction surgery reduces systemic myeloid suppressor cell populations and restores intratumoral immunotherapy effectiveness[J]. *J Hematol Oncol*, 2012,5:34.
- 16 Tovar Sepulveda V A, Falzon M. Parathyroid hormone-related protein enhances PC-3 prostate cancer cell growth via both autocrine/paracrine and intracrine pathways[J]. *Regul Pept*, 2002,105(2):109—120.
- 17 Ongkeko W M, Burton D, Kiang A, et al. Parathyroid hormone related-protein promotes epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer[J]. *PLoS One*, 2014,9(1):e85803.
- 18 Qin X J, Ma C G, Ye D W, et al. Tumor cytoreduction results in better response to androgen ablation—a preliminary report of palliative transurethral resection of the prostate in metastatic hormone sensitive prostate cancer[J]. *Urol Oncol*, 2012,30(2):145—149.
- 19 Sheng M X, Wan L L, Liu C M, et al. Cytoreductive cryosurgery in patients with bone metastatic prostate cancer: A retrospective analysis[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2017,33(12):609—615.
- 20 Löppenberg B, Dalela D, Karabon P, et al. The Impact of Local Treatment on Overall Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer on Diagnosis: A National Cancer Data Base Analysis[J]. *Eur Urol*, 2017,72(1):14—19.
- 21 Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study[J]. *J Urol*, 2015,193(3):832—838.
- 22 Fossati N, Trinh Q D, Sammon J, et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study[J]. *Eur Urol*, 2015,67(1):3—6.
- 23 Moschini M, Morlacco A, Kwon E, et al. Treatment of M1a/M1b prostate cancer with or without radical prostatectomy at diagnosis[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017,20(1):117—121.
- 24 Steuber T, Berg K D, Røder M A, et al. Does Cytoreductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low-volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study[J]. *Eur Urol Focus*, 2017,3(6):646—649.
- 25 Wang Y, Qin Z, Wang Y, et al. The role of radical prostatectomy for the treatment of metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2018.
- 26 Satkunasivam R, Kim A E, Desai M, et al. Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis[J]. *J Urol*, 2015,194(2):378—385.
- 27 Antwi S, Everson T M. Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: A population-based, propensity score analysis[J]. *Cancer Epidemiol*, 2014,38(4):435—441.
- 28 Kim D K, Parihar J S, Kwon Y S, et al. Risk of complications and urinary incontinence following cytoreductive prostatectomy: a multi-institutional study[J]. *Asian J Androl*, 2018,20(1):9—14.
- 29 Poelaert F, Verbaeys C, Rappe B, et al. Cytoreductive Prostatectomy for Metastatic Prostate Cancer: First Lessons Learned From the Multicentric Prospective Local Treatment of Metastatic Prostate Cancer (LoMP) Trial[J]. *Urology*, 2017,106:146—152.

(收稿日期:2018-05-23)