

术前血清睾酮预测前列腺癌根治术后局部转移和生化复发的研究报告*

陆文宝¹ 张良¹ 刘小良¹ 黄鹏¹ 黄玉清¹ 余义²

[摘要] **目的:**探讨术前血清总睾酮水平在接受前列腺癌根治术(RP)患者局部转移和术后生化复发之间的联系。**方法:**研究收集了2009年1月—2018年5月在九江学院附属医院及南昌大学第二附属医院接受RP患者108例,收集患者年龄、术前血清总睾酮、术前血清总前列腺特异性抗原(tPSA)、Gleason评分和病理分期等。局部转移前列腺癌定义为pT₃₋₄或N₁期,术后前列腺癌生化复发定义为连续2次测量tPSA>0.2 ng/mL。研究调查临床和病理因素,如年龄、术前血清睾酮水平、tPSA和病理 Gleason评分与局部转移和术后生化复发的关系。**结果:**局部转移前列腺癌患者的平均术前血清总睾酮显著低于非局部转移前列腺癌患者(407.66 μg/dL vs. 726.34 μg/dL, P=0)。二分类 Logistic 回归分析显示,病理 Gleason 评分和术前血清总睾酮、血清 tPSA 是前列腺癌局部转移的重要预测因子。按血清睾酮 25%百分数位置将患者分为高血清总睾酮和低血清总睾酮水平组,结果显示术前低血清总睾酮水平与术后复发有显著相关性(P=0.042)。**结论:**较低的术前血清总睾酮水平与局部转移前列腺癌分期和术后生化复发有密切相关。

[关键词] 血清睾酮;前列腺癌;病理分期;生化复发;临床分析

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.03.013

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Clinical study of preoperative serum testosterone in predicting local metastasis and biochemical recurrence of prostatic adenocarcinoma after radical surgery

LU Wenbao¹ ZHANG Liang¹ LIU Xiaoliang¹ HUANG Peng¹
HUANG Yuqing¹ YU Yi²

(¹Department of Urology, Affiliated Hospital of Jiujiang College, Jiujiang, Jiangxi, 332000, China; ²Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University)

Corresponding author: YU Yi, E-mail: 474558310@qq.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between preoperative serum total testosterone levels and postoperative biochemical recurrence in patients undergoing radical resection of prostate cancer. **Methods:** A total of 108 patients who received RP in Affiliated Hospital of Jiujiang College and Second Affiliated Hospital of Nanchang University from January 2009 to May 2018 were studied and their age, preoperative serum total testosterone, preoperative serum tPSA, Gleason score and pathological stage were collected. Local metastatic prostate cancer was defined as stage pT₃—T₄ or N₁, and postoperative biochemical recurrence of prostate cancer was defined as two consecutive measurements of tPSA>0.2 ng/mL. The study investigated the relationship between clinical and pathological factors, such as age, preoperative serum testosterone level, tPSA or pathological Gleason score, local metastasis and postoperative biochemical recurrence. **Results:** The average preoperative serum total testosterone of local metastatic prostate cancer patients was significantly lower than that of non-local metastatic prostate cancer patients (407.66 μg/dL vs. 726.34 μg/dL, P=0). Binary Logistic regression analysis showed that pathological Gleason score, preoperative serum total testosterone and serum tPSA were important predictors of local metastasis of prostate cancer. Patients were divided into high serum total testosterone group and low serum total testosterone group according to the 25% value of serum testosterone, and the results showed that there was significant correlation between low serum total testosterone level before surgery and postoperative recurrence (P=0.042). **Conclusion:** Low preoperative serum total testosterone level is closely related to local metastatic prostate cancer stage and postoperative biochemical recurrence.

Key words serum testosterone; prostate cancer; pathological stage; biochemical recurrence; clinical analysis

*基金项目:江西省卫生计生委科技计划(No:20185477)

¹九江学院附属医院泌尿外科(江西九江,332000)

²南昌大学第二附属医院泌尿外科

通信作者:余义, E-mail:474558310@qq.com

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是最常见的恶性肿瘤之一,也是男性癌症死亡的第五大原因^[1]。国内外许多 PCa 的临床、内分泌和病理预后因素已被广泛报道^[2-4]。了解这些预后因素可能有助于确定患者个体化的诊疗方案。近些年来有研究发现血清睾酮与 PCa 临床分期及生存率之间的关系,这意味着术前血清睾酮有可能作为 PCa 的独立预后因素。在中国和其他国家,PCa 患者之间也存在流行病学和基因差异^[5]。p53 基因突变分析经常提供病因信息,揭示了中国和西方病例 p53 基因突变谱的明显差异^[6]。在中国 PCa 患者中,血清睾酮水平作为一个预后因素的作用尚待确定。在本研究中,我们将探讨术前血清睾酮在接受 PCa 根治术患者局部转移和术后生化复发之间的联系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究收集 2009 年 1 月—2018 年 5 月在九江学院附属医院及南昌大学第二附属医院泌尿外科诊断为 PCa,并接受前列腺癌根治术(radical prostatectomy, RP)治疗的 108 例患者资料。RP 包括开放性 PCa 根治术和腹腔镜下 PCa 根治术。术后所有患者均接受了随访。患者年龄 53~79 岁,平均(66.84±5.02)岁,其中<60 岁 10 例(9.26%),60~70 岁 74 例(68.52%),>70 岁 24 例(22.22%)。术前总血清睾酮水平 198~1283 μg/dL,平均(596.51±236.80)μg/dL;其中睾酮水平<300 μg/dL 10 例(9.26%),300~600 μg/dL 86 例(79.63%),>600 μg/dL 12 例(11.11%)。术前 tPSA 水平 1.84~14.80 ng/mL,平均(8.42±2.99) ng/mL;其中 tPSA<4 ng/mL 7 例(6.48%),tPSA 为 4~10 ng/mL 67 例(62.04%),tPSA>10 ng/mL 34 例(31.48%)。术后病理 Gleason 评分≤7 分 85 例,Gleason 评分 8 分 22 例,Gleason 评分 9 分 1 例。术后病理 TNM 分期:T₁ 期 14 例,T₂ 期 53 例,T₃ 期 24 例,T₄ 期 17 例;其中 pT_{3a} 期(肿瘤累及到前列腺包膜)14 例(12.96%),pT_{3b} 期(肿瘤累及到精囊腺)10 例(9.26%)。有淋巴转移者 27 例,无淋巴转移者 81 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①接受了前列腺穿刺活检为 PCa,同时根治术后病理与穿刺活检一致;②均行淋巴结清扫;③主要临床和病理资料完整;④在规定期间内定期接受我院随访的患者。排除标准:①术前接受过新辅助治疗或放射治疗;②术后在生化复发前接受了内分泌治疗等相关治疗;③术前存在肿瘤远处转移;④患者同时存在其他部位肿瘤;⑤主要临床和病理资料缺失。

1.3 观察指标

收集所有 PCa 患者相关资料。一般资料包括

患者年龄、术前血清总前列腺特异性抗原(tPSA)、术前血清总睾酮。临床病理资料包括 Gleason 评分和病理分期。本次研究规定局限性 PCa 为术后病理分期 pT_{1~2} 期,局部转移 PCa 定义为术后病理分期 pT_{3~4} 或 N₁ 期。病理分期采用 AJCC 第 7 版 TNM 分期标准。研究同时收集了患者术后随访的生化复发(biochemical recurrence, BCR)结果。研究将 BCR 诊断定义为连续 2 次监测 tPSA>0.2 ng/mL。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料用例(%)表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。计量资料用二分类方式进行分组,采用单因素方差分析(one-way ANOVA)及二分类 Cox 回归模型进行多变量分析。采用 Kaplan-Meier 方法检验术后无 BCR 生存率。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前睾酮水平在临床和病理资料之间关系的非参数单因素分析

结果显示年龄(*P*=0.754)和血清 tPSA(*P*=0.344)与患者术前血清睾酮并无显著差异;而非参数单因素分析结果发现 Gleason 评分(≥8 分 vs. <8 分)与患者术前血清睾酮差异有统计学意义(*P*=0.017);结果进一步显示了局部转移(pT_{3~4} 或 N₁ 期)的患者术前睾酮水平明显低于局限性 PCa(pT_{1~2} 期)(*P*=0)。见表 1。

表 1 术前血清睾酮水平与临床和病理因素关系的非参数单变量分析

| 指标 | 血清睾酮/(μg·dL ⁻¹) | | | <i>P</i> |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----|----------|----------|
| | 平均值 | 中位数 | 范围区间 | |
| 年龄/岁 | | | | 0.754 |
| ≤63 | 597.33 | 528 | 230~1006 | |
| >63 | 594.37 | 625 | 198~1283 | |
| tPSA/(ng·mL ⁻¹) | | | | 0.344 |
| ≤10 | 581.81 | 583 | 198~1283 | |
| >10 | 628.50 | 482 | 323~1249 | |
| Gleason 评分/分 | | | | 0.017 |
| ≥8 | 606.94 | 398 | 198~1283 | |
| <8 | 557.96 | 598 | 202~1249 | |
| 病理分期 | | | | 0 |
| pT ₁ or T ₂ | 726.34 | 396 | 234~1283 | |
| pT _{3~4} or N ₁ | 407.66 | 701 | 198~710 | |

2.2 运用 Cox 回归模型分析预测病理分期(pT₁ 或 T₂ 与 pT_{3~4} 或 N₁)的危险因素

进一步分析相关参数在临床局部转移(T_{3~4}

或 N₁ 期)或局限性 PCa(T_{1~2} 期)的风险,通过二分类多因素分析发现,患者年龄(≤ 63 岁/ > 63 岁)相对风险比(relative hazards ratio, RHR)为 0.503(95%CI: 0.128~1.974, $P=0.324$)及血清 tPSA (≤ 10 ng/mL/ > 10 ng/mL)RHR 为 1.163(95%CI: 0.043~0.862, $P=0.025$)并不是预测病理分期的独立危险因素;而 Gleason 评分(≥ 8 分)预测患者术后临床局部转移 RHR 为 0.192(95%CI: 0.043~0.862, $P=0.031$),术前血清睾酮(≤ 430 $\mu\text{g/dL}$)预测临床局部转移的 RHR 为 0.025(95%CI: 0.005~0.119, $P=0$)。

2.3 生化复发在 PCa 根治术患者术后随访的生存分析

本组资料中 108 例患者均进行了术后随访,术后随访时间 6~67 个月,平均(43.31 \pm 14.92)个月,中位随访时间为 48 个月。生存分析结果显示在随访期间共有 31 例患者出现生化复发,占比 28.70%。见图 1。

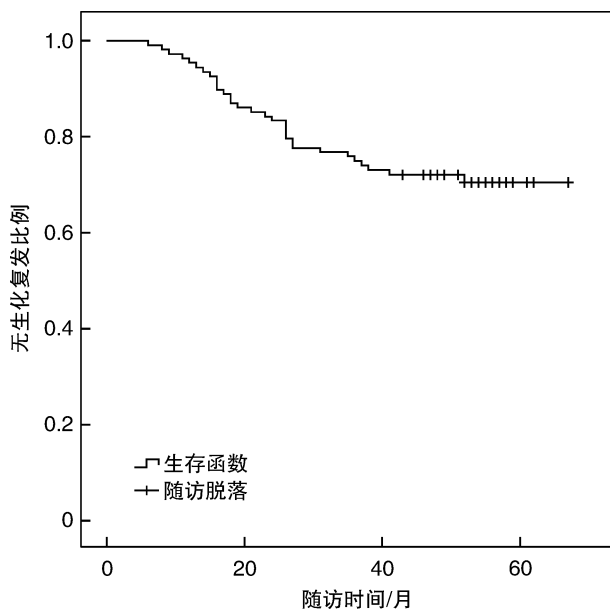


图 1 生化复发在 PCa 根治术患者术后随访的生存分析

2.4 预测生化复发的单因素分析

研究结果(表 2)显示,术前低血清总睾酮水平与术后复发有显著相关性($P=0.042$)。同时研究结果显示年龄和术前 tPSA 与术后生化复发并无显著关联。局部转移 PCa(T_{3~4} 或 N₁ 期)患者在随访期内无 BCR 生存率为 62.22%,局限性 PCa(T_{1~2} 期)患者无 BCR 生存率为 77.42%,两组比较差异有统计学意义($P=0.015$);高级别 PCa(Gleason ≥ 8 分)患者无 BCR 生存率仅为 43.48%,低级别 PCa(Gleason < 8 分)患者无 BCR 生存率为 78.82%,两组比较差异有统计学意义($P=0$);按血清睾酮 25%百分数位置将患者分为高血清总睾

酮(> 430 $\mu\text{g/dL}$)组和低血清总睾酮水平(≤ 430 $\mu\text{g/dL}$)组,低血清总睾酮水平组无 BCR 生存率低于高血清总睾酮水平组,差异有统计学意义(66.67% vs. 72.84%, $P=0.042$)。

表 2 相关参数预测生化复发的单因素分析

| 分类 | 例数 | 无 BCR 生存率/% | P |
|--|----|-------------|-------|
| 年龄/岁 | | | 0.473 |
| ≤ 63 | 9 | 73.53 | |
| > 63 | 22 | 70.27 | |
| tPSA/(ng \cdot mL ⁻¹) | | | 0.125 |
| ≤ 10 | 19 | 74.32 | |
| > 10 | 12 | 64.71 | |
| 病理分期 | | | 0.015 |
| pT ₁ or T ₂ | 14 | 77.42 | |
| pT _{3~4} or N ₁ | 17 | 62.22 | |
| Gleason 评分/分 | | | 0 |
| ≥ 8 | 13 | 43.48 | |
| < 8 | 18 | 78.82 | |
| 血清总睾酮/($\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$) | | | 0.042 |
| ≤ 430 | 9 | 66.67 | |
| > 430 | 22 | 72.84 | |

3 讨论

PCa 是西方发达国家人群中最常见的肿瘤之一。在亚洲,PCa 发病率呈上升趋势。目前学说认为前列腺的生长和发育取决于雄激素刺激。1941 年,Huggins 等研究发表了第 1 篇报道血清睾酮与 PCa 的关系。近些年来,关于血清睾酮与 PCa 的相关的研究越来越多。Furuya 等^[7]的研究证明内分泌治疗反应良好的 PCa 患者的平均血清总睾酮水平明显高于反应不良的患者。我国李雪贝等^[8]的研究报道结果显示了低血清睾酮水平与 PCa 骨转移密切相关。

局部转移 PCa 是术后生化复发的不利影响因素。这类肿瘤往往比局限性 PCa 的恶性程度更高,因此也更容易复发。我们的结果也证实了较高的 Gleason 评分与局部转移 PCa 存在密切联系,同时结果也发现了低血清睾酮与局部转移 PCa 存在一定的正相关性。研究结果进一步显示低血清睾酮与 PCa 临床病理分期和 Gleason 评分呈相关性,但未发现与血清 tPSA 之间的关联。在 Drobková 等^[9]的研究中收集了 210 例接受 PCa 根治术的患者,并评估术前血清总睾酮水平与病理 Gleason 评分和病理分期之间的关系,多项逻辑回归模型用于结果显示仅年龄与血清总睾酮水平有相关,而血清 tPSA、病理分期及 Gleason 评分与血清睾酮均无相关。Izzo 等^[10]的研究中前瞻性纳入 121 例接受

PCa 根治术患者,并进行了单因素分析,结果显示低血清总睾酮($<3 \text{ ng/mL}$)与病理分期和 Gleason 评分密切相关;Albuquerque 等^[11]也进行类似的研究,结果同样显示低血清睾酮与高级别 PCa 密切相关。虽然血清睾酮与 PCa 之间的关系存在一定争议,但多数研究倾向于低血清睾酮是 PCa 不良预后的独立危险因素。

预测术后 BCR 对判断 PCa 术后管理具有重要意义^[12]。我们的生存分析结果显示在随访期间共有 31 例患者出现生化复发,占比 28.70%。本研究结果显示术后 BCR 略低于既往的研究报告^[13-15]。这可能是由于在我院术后随访时间短,部分潜在生化复发的患者出现了假阴性结果。术后 Gleason 评分是预测 BCR 的有效风险指标。Wong 等^[16]证实在 Gleason 评分 3+4 分和 Gleason 评分 3+3 分之间 RP 预测 BCR 无差异。术后 Gleason 评分 ≥ 8 分增加了总患者和高危人群中癌症特异性死亡率的概率^[17]。而我们的单因素分析结果显示了 Gleason 评分 ≥ 8 分是预测 PCa 根治术后生化复发的相关最强的危险因素,这与 Teloken 等^[17]的研究结果是一致的。我们的结果未发现血清 tPSA 是 BCR 的有效预测因子之一。血清 tPSA 虽然是诊断和追踪 PC 患者的监测参数,一定范围内术前血清 tPSA 水平越高,并不意味着 RP 后的高风险 BCR^[18-20]。

Nichols 等^[21]研究在局限性 PCa 患者的单变量和多变量分析中发现,术前较低的总血清睾酮水平是 PCa 局部转移的预测因子。因此,现有证据表明,血清总睾酮水平在预测局部 PCa 转移有一定的临床价值。但是血清睾酮水平与 PCa 预后的相关机制目前仍不明确。Lackner 等^[22]报道 126 例 PCa 根治术患者的术后血清促性腺激素、总睾酮和游离睾酮水平较术前水平显著升高。他们认为,正常性腺轴或 PCa 分泌的某些因子可以在下丘脑-垂体轴产生负反馈。抑制素被认为是 PCa 分泌的主要因子。在动物和细胞培养模型中,在睾丸和前列腺产生的抑制素可以抑制垂体促性腺激素的产生和分泌^[23]。术前睾酮较低可能意味着 PCa 分泌的抑制素抑制而成。当 PCa 患者进行了根治术后,由于抑制素的分泌减少,抑制垂体促性腺激素的产生和分泌的作用显著减弱,从而造成患者术后血清促性腺激素、总睾酮和游离睾酮水平升高。

综上所述,较低的术前血清总睾酮水平与局部转移 PCa 分期和术后生化复发有密切相关,对评估前列腺癌患者预后有较大临床意义。但在本次研究中,也存在一定局限性。首先,虽然能够获得有意义的结果,但病例数较少;其次,患者术后随访时间较短,如随访时间延长,可能结果发生改变;最后,我们并没有观察 pT_{3a} 期和 pT_{3b} 期在 PCa 根

治术后局部转移和生化复发。因此,后期仍然需要大样本和多中心研究数据进一步验证。

参考文献

- [1] Weiner AB, Matulewicz RS, Eggener SE, et al. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States(2004-2013)[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(4):395-397.
- [2] Zhao Z, Kurimchak A, Nikonova AS, et al. PPP2R2A prostate cancer haploinsufficiency is associated with worse prognosis and a high vulnerability to B55 α /PP2A reconstitution that triggers centrosome destabilization[J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(12):72.
- [3] 林健海, 阴雷, 汪存洲, 等. 前列腺癌根治术后病理提示神经周围侵犯对预测生化复发的价值[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(4):253-256, 263.
- [4] 周宇权, 丁雪飞, 徐嘉男, 等. 局限性前列腺癌患者治疗前血清睾酮水平与病理分级的研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(9):673-678, 682.
- [5] Ou R, Lv J, Zhang Q, et al. circAMOTL1 Motivates AMOTL1 Expression to Facilitate Cervical Cancer Growth[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19:50-60.
- [6] Zhao Y, Ding L, Wang D, et al. EZH2 cooperates with gain-of-function p53 mutants to promote cancer growth and metastasis[J]. *EMBO J*, 2019, 38(5):e99599.
- [7] Furuya Y, Nozaki T, Nagakawa O, et al. Low serum testosterone level predicts worse response to endocrine therapy in Japanese patients with metastatic prostate cancer[J]. *Endocr J*, 2002, 49(1):85-90.
- [8] 李雪贝, 张良, 饶太文, 等. 血清睾酮水平预测前列腺癌骨转移的临床研究[J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(3):212-216.
- [9] Drobková H, Jurečeková J, Grendár M, et al. Testosterone as a prospective predictor of pathological Gleason score and pathological stage in prostate cancer[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2017, 36(5):549-556.
- [10] Izzo L, Cardi A, Pugliese F, et al. Low-serum testosterone and high-chromogranin A rare case associated with high-grade prostate cancer and higher pathological stages of the disease[J]. *Ann Ital Chir*, 2019, 90:451-456.
- [11] Albuquerque G, Guglielmetti GB, Barbosa J, et al. Low serum testosterone is a predictor of high-grade disease in patients with prostate cancer[J]. *Rev Assoc Med Bras(1992)*, 2017, 63(8):704-710.
- [12] Jia ZW, Chang K, Dai B, et al. Factors influencing biochemical recurrence in patients who have received salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(4):493-499.
- [13] Morote J, Del Amo J, Borque A, et al. Improved prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy by genetic polymorphisms[J]. *J Urol*, 2010, 184(2):506-511.

- [14] Liesenfeld L, Kron M, Gschwend JE, et al. Prognostic Factors for Biochemical Recurrence More than 10 Years after Radical Prostatectomy[J]. J Urol, 2017, 197(1):143-148.
- [15] Heo JE, Lee JS, Goh HJ, et al. Urethral realignment with maximal urethral length and bladder neck preservation in robot-assisted radical prostatectomy: Urinary continence recovery[J]. PLoS One, 2020, 15(1): e0227744.
- [16] Wong LM, Tang V, Peters J, et al. Feasibility for active surveillance in biopsy Gleason 3 + 4 prostate cancer: an Australian radical prostatectomy cohort [J]. BJU Int, 2016, 117 Suppl 4:82-87.
- [17] Teloken PE, Li J, Woods CG, et al. The Impact of Prostate Cancer Zonal Origin on Pathological Parameters at Radical Prostatectomy and Subsequent Biochemical Failure[J]. J Urol, 2017, 198(6):1316-1323.
- [18] Skove SL, Howard LE, Aronson WJ, et al. Timing of Prostate-specific Antigen Nadir After Radical Prostatectomy and Risk of Biochemical Recurrence[J]. Urology, 2017, 108:129-134.
- [19] Artibani W, Porcaro AB, De Marco V, et al. Management of Biochemical Recurrence after Primary Curative Treatment for Prostate Cancer: A Review[J]. Urol Int, 2018, 100(3):251-262.
- [20] Sokoll LJ, Zhang Z, Chan DW et al. Do Ultrasensitive Prostate Specific Antigen Measurements Have a Role in Predicting Long-Term Biochemical Recurrence-Free Survival in Men after Radical Prostatectomy? [J]. J Urol, 2016, 195(2):330-336.
- [21] Nichols RC, Morris CG, Bryant C, et al. Serum Testosterone 60 Months after Passive-Scatter Proton Therapy for Localized Prostate Cancer[J]. Cancer Invest, 2019, 37(2):85-89.
- [22] Lackner JE, Maerk I, Koller A, et al. Serum inhibin--not a cause of low testosterone levels in hypogonadal prostate cancer? [J]. Urology, 2008, 72(5):1121-1124.
- [23] Borgato S, Persani L, Romoli R, et al. Serum FSH bioactivity and inhibin levels in patients with gonadotropin secreting and nonfunctioning pituitary adenomas [J]. J Endocrinol Invest, 1998, 21(6):372-379.

(收稿日期:2020-06-06)

严正声明

近期本刊编辑部频繁接到多起举报,有机构和个人冒充《临床泌尿外科杂志》编辑,开展论文快速发表的诈骗业务,影响十分恶劣,严重损害了我刊的权益和声誉。为了避免广大读者、作者上当受骗,特郑重声明如下,本刊从未委托任何机构或中介进行征稿、审稿、编辑等相关事务,敬请广大读者和作者仔细甄别,投稿请认准本刊官方指定网站、地址及电话,谨防上当受骗。对于冒充编辑部从事征稿等行为的网站、机构及个人,本刊将通过法律程序追究其责任。

官方网站:“www.whuhzs.com”或通过中国知网搜索“临床泌尿外科杂志”进入投稿界面

联系地址:武汉市解放大道1277号协和医院杂志社《临床泌尿外科杂志》编辑部

联系方式:E-mail:lcmnwkzz_whuhzs@163.com;Tel:027-85727988 或 85726342-8818

《临床泌尿外科杂志》编辑部