

机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术联合新辅助内分泌治疗高危前列腺癌的临床研究

靳通通^{1,2}, 吕海迪², 张晓峰², 郭柏鸿², 郝新生², 周逢海²

(1. 兰州大学第一临床医学院 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院泌尿外科 甘肃 兰州 730000)

摘要 目的: 探讨术前机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术 (Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy, RALP) 联合新辅助内分泌治疗 (Neoadjuvant hormone therapy, NHT) 治疗高危前列腺癌患者的临床疗效。**方法:** 回顾性分析甘肃省人民医院泌尿外科自 2018 年 6 月 -2020 年 12 月前通过 PSA、穿刺活检及 MRI 确诊的 35 例高危前列腺癌患者临床资料, 其中术前行 RALP+NHT 治疗组 25 例, 年龄为 56~81 (70.28 ± 7.07) 岁; RALP 治疗组 10 例, 年龄为 49~86 (69.20 ± 8.77) 岁。比较两组患者的手术时间、术中出血量、术后住院时间、术后切缘阳性率及术中和术后并发症等情况。**结果:** 所有患者手术均获成功, 无中转开放及二次手术。与 RALP 治疗组相比, RALP+NHT 治疗组在手术时间 [237.88 ± 68.99d Vs (277 ± 76.69) d, $P=0.541$]、术中出血量 [(149.60 ± 149.84) ml Vs (225 ± 268.56) ml, $P=0.266$]、术后住院时间 [(11 ± 4.31) d Vs (11.7 ± 4.86) d, $P=0.402$]、术后留置尿管时间 [(28 ± 6.81) d Vs (28 ± 6.81) d, $P=0.464$] 和术前 PSA 值 [(49.97 ± 32.22) ng/ml Vs (47.41 ± 23.14) ng/ml, $P=0.089$] 等方面差异均无统计学意义; RALP+NHT 治疗组在总住院时间 [(18.08 ± 4.44) d Vs (25.5 ± 10.82) d, $P<0.005$] 和术后留置引流管时间 [(10.12 ± 3.36) d Vs (11.10 ± 5.17) d, $P=0.014$] 明显低于 RALP 组, 差异具有统计学意义; RALP+NHT 治疗组在 Gleason 评分 (24% Vs 10%)、肿瘤切缘阳性 (12% Vs 20%) 及并发症 (4% Vs 10%) 等方面下降明显。**结论:** 术前 RALP 联合 NHT 可降低高危前列腺癌切缘阳性、改善病理分级, 使高危患者受益。

关键词 手术机器人; 前列腺癌根治术; 新辅助内分泌治疗; 高危前列腺癌; 腹腔镜手术

中图分类号 R737.2 **文献标识码** A **文章编号** 2096-7721 (2022) 03-0188-06

收稿日期: 2021-03-18 录用日期: 2021-08-31

Received Date: 2021-03-18 Accepted Date: 2021-08-31

基金项目: 兰州市人才创新创业项目 (2015-RC-16)

Foundation Item: Lanzhou Talent Innovation and Entrepreneurship Project (2015-RC-16)

通讯作者: 周逢海, Email: Zhoufengh@163.com

Corresponding Author: ZHOU Fenghai, Email: Zhoufengh@163.com

引用格式: 靳通通, 吕海迪, 张晓峰, 等. 机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术联合新辅助内分泌治疗高危前列腺癌的临床研究 [J]. 机器人外科学杂志 (中英文), 2022, 3 (3): 188-193.

Citation: JIN T T, LYU H D, ZHANG X F, et al. Clinical study of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy combined with neoadjuvant hormone therapy in treating high-risk prostate cancer [J]. Chinese Journal of Robotic Surgery, 2022, 3(3): 188-193.

注: 靳通通, 吕海迪为共同第一作者

Co-first Author: JIN Tongtong, LYU Haidi

Clinical study of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy combined with neoadjuvant hormone therapy in treating high-risk prostate cancer

JIN Tongtong^{1,2}, LYU Haidi², ZHANG Xiaofeng², GUO Baihong², XI Xinsheng², ZHOU Fenghai²

(1. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Urology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical benefits of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALP) combined with neoadjuvant hormone therapy (NHT) in the treatment of high-risk prostate cancer. **Methods:** Retrospective study was conducted on 35 high-risk prostate cancer patients diagnosed by PSA, needle biopsy and MRI in the Department of Urology of Gansu Provincial People's Hospital from June 2018 to December 2020. Among them, 25 patients [56 to 81 (70.28 ± 7.07) years old] were treated with NHT before operation, and 10 patients [49 to 86 (69.20 ± 8.77) years old] were treated with no NHT. The operation time, intraoperative blood loss, postoperative hospital stay, postoperative margin positive rate, positive rate of surgical margins, intraoperative and postoperative complications were compared between the two groups. **Results:** All surgeries were successfully completed. No conversion to open surgery or secondary surgery occurred. Differences between RALP group and RALP+NHT group on operation time [(237.88 ± 68.99) min Vs (277 ± 76.69) min, $P=0.541$], intraoperative blood loss [(149.60 ± 149.84)ml Vs (225 ± 268.56)ml, $P=0.266$], postoperative hospital stay [(11 ± 4.31)d Vs (11.7 ± 4.86)d, $P=0.402$], postoperative indwelling catheter time [(28 ± 6.81)d Vs (28 ± 6.81)d, $P=0.464$], and the preoperative PSA value [(49.97 ± 32.22)ng/ml Vs (49.97 ± 32.22) ng/ml, $P=0.464$] were not statistically significant. The total length of stay[(18.08 ± 4.44)d Vs (25.5 ± 10.82)d, $P<0.005$] and postoperative indwelling time of drainage tube [(10.12 ± 3.36)d Vs (11.10 ± 5.17)d, $P=0.014$] were significantly lower than that in the RALP group. Gleason score (24% Vs 10%), positive rate of surgical margins (12% Vs 20%) and complications (4% Vs 10%) were significantly lower than that in the RALP group. **Conclusion:** Preoperative RALP combined with NHT could reduce the positive margin of high-risk prostate cancer and improve the pathological grading to benefit high-risk patients.

Key words Surgical robot; Radical prostatectomy; Neoadjuvant hormone therapy; High-risk prostate cancer; Laparoscopic surgery

目前，前列腺癌已经成为世界范围内危害老年男性健康最常见的恶性肿瘤。据《2020年癌症统计（Cancer statistics, CA）》发表的肿瘤年刊报道，目前前列腺癌在男性恶性肿瘤中发病率排名第一，死亡率位列第二^[1]。尽管我国前列腺癌发病率仍低于西方，但是随着人口老龄化和居民生活水平的提高，我国前列腺癌的发病率和病死率呈持续增长趋势^[2]。同时，由于我国PSA筛查存在地区差异，约70%的患者发现时已是高危进展性前列腺癌，甚至是晚期

前列腺癌^[3]。目前，针对高危前列腺癌单纯行根治性切除术（Radical prostatectomy, RP）争议非常大，Rippentrop J M等^[4]研究表明，单纯行RP术的高危前列腺癌患者术后生化复发率可达55%~70%。Albertsen P C^[5]指出高危前列腺癌患者接受RP术式的临床效果较差，这迫切需要医生针对高危前列腺癌提出新的多模式综合治疗方案。近期研究发现，新辅助内分泌治疗（Neoadjuvant hormone therapy, NHT）能够为患者提供更多的手术机会，改善术后病理分级^[6-7]。

因此,目前对于高危前列腺癌形成了以根治为核心,术前NHT和术后辅助治疗相结合的综合性治疗。本研究回顾性分析2018年6月-2020年12月于甘肃省人民医院泌尿外科行联合NHT治疗机器人辅助腹腔镜前列腺根治术(Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy, RALP)的高危前列腺癌患者的临床资料,旨在探讨NHT在RALP治疗高危前列腺癌中的优势。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析甘肃省人民医院泌尿外科自2018年6月-2020年12月前通过前列腺特异性抗原(Prostate-specific antigen, PSA)检查、穿刺活检及MRI确诊的35例高危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确诊,术前行前列腺MRI平扫+强化,排除外周组织器官浸润及盆腔淋巴结转移,术前均行全身骨显像排除远处转移。前列腺癌危险分层采用2020年EAU指南危险分层标准:①低危:PSA<10ng/ml且Gleason评分<7(ISUP分级1)且cT_{1-2a};②中危:PSA 10~20ng/ml或Gleason评分=7分(ISUP分级2/3级)或cT_{2b};③高危:PSA>20ng/ml或Gleason评分>7(ISUP分级4/5级)或cT_{2c};任何PSA,任何Gleason评分(任何ISUP分级),cT₃₋₄或cN+。35例患者平均年龄为(69.97±7.61)岁,穿刺时平均PSA为(49.97±32.22)ng/ml,新辅助内分泌治疗后平均PSA为(2.91±3.63)ng/ml,术前穿刺Gleason评分为6~10分,中位数4+5=9分,其中8~10分28例。治疗前常规行入院检查,排除严重心、肝、肾功能损害等明显手术禁忌证者。

1.2 分组方法

RALP+NHT组在术前给予1~3个月最大程度雄激素阻断(Maximal androgen blockage, MAB),

具体方案为比卡鲁胺50mg口服(1次/d)+戈舍瑞林3.6mg或亮丙瑞林3.75mg皮下注射(1次/月),纳入人群为NHT治疗1~3个月后PSA<4ng/ml且无明显手术禁忌证者。RALP组为高危前列腺癌患者,且在排除无明显手术禁忌证后常规行RALP术。

1.3 治疗方法

所有患者均行腹膜外途径RALP术。手术方法:全身麻醉成功后,患者取平卧位,头低脚高约35°,常规消毒铺巾,留置尿管;切开皮肤、皮下组织,分别置入机器人机械臂;于膀胱后方切开腹膜,游离后显露双侧精囊腺,提起精囊腺,紧贴精囊腺后方游离,避免损伤直肠,然后从精囊前方游离出膀胱颈部,从后唇离断;沿前列腺包膜游离前列腺,两侧前列腺蒂血管夹闭后冷刀剪开,将前列腺前方沿前列腺包膜游离;打开两侧盆内筋膜及狄氏筋膜,将前列腺游离至前列腺尖部,离断前列腺尖部,保留足够后尿道;吻合尿道膀胱颈部,留置三腔导尿管适度牵拉,清除左右侧髂外动静脉淋巴结及脂肪组织;膀胱内注水100ml,未见吻合口尿瘘;取出标本,彻底止血,严密缝合各层组织,结束手术。

1.4 观察指标

比较两组患者PSA、Gleason评分、手术时间、术中失血量、住院时间、留置尿管、引流管时间、切缘阳性率及并发症发生情况(术中大出血、吻合口漏尿)。

1.5 统计学方法

所有数据采用SPSS22.0统计学软件处理。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以“例(%)”表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者均常规行盆腔淋巴结清扫，手术均获成功，无中转开放或二次手术。两组患者一般临床资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，见表1。两组患者均无直肠损伤、无术后漏尿，RALP+NHT组与RALP治疗组在手术时间[(237.88±68.99) min Vs (277±76.69) min]、术中出血量[(149.60±149.84) ml Vs (225±268.56) ml]、术后住院时间[(11±4.31) d Vs (11.7±4.86) d]、术后留置尿管时间[(28±6.81) d Vs (28±6.81) d]等方面比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；在总住院时间[(18.08±4.44) d Vs (25.5±10.82) d]

和术后留置引流管时间[(10.12±3.36) d Vs (11.10±5.17) d]方面的差异具有统计学意义($P<0.05$)；与RALP治疗组相比，RALP+NHT组在Gleason评分[6(24%) Vs 1(10%)]、切缘阳性[3(12%) Vs 2(20%)]及并发症[1(4%) Vs 1(10%)]方面下降明显，但差异无统计学意义($P>0.05$)，见表2。

3 讨论

随着我国医疗水平的提高，老年男性PSA筛查率大大提高，这使得前列腺癌早期确诊率明显升高。据文献报道，我国前列腺癌发病率呈持续增高趋势，且发病年龄趋向于年轻化^[2]。同

表1 两组患者临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	RALP+NHT治疗组($n=25$)	RALP治疗组($n=10$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	70.28±7.07	69.20±8.77	0.369	0.782
体重(kg)	70.12±9.54	68.95±7.23	0.339	0.165
PSA ^a (ng/ml)	49.97±32.22	48.71±21.32	0.111	0.056
术前Gleason评分(分)	8.4±0.8	8.1±1.1	0.857	0.251

注：a. 初诊时PSA(前列腺特异性抗原)值。

表2 两组患者围手术期各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of perioperative indexes between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	RALP+NHT治疗组($n=25$)	RALP治疗组($n=10$)	χ^2/t 值	P 值
术后Gleason评分(分)	8.50±0.70	8.20±1.00	0.920	0.266
手术时间(min)	237.88±68.99	277.00±76.69	-1.424	0.541
术中出血量(ml)	149.60±149.84	225.00±268.56	-1.022	0.266
总住院时间(d)	18.08±4.44	25.50±10.82	-1.996	<0.005
术后住院时间(d)	11.00±4.31	11.70±4.86	-0.406	0.402
切缘阳性[n(%)]	3(12)	2(20)	0.373	0.541
淋巴结阳性[n(%)]	6(24)	1(10)	0.875	0.350
术后留置引流管时间(d)	10.12±3.36	11.10±5.17	-0.529	0.014
术后留置尿管时间(d)	26.40±5.65	28.00±6.81	-0.691	0.464
并发症[n(%)]	1(4)	1(10)	0.477	0.490
Gleason评分下降[n(%)]	6(24)	1(10)	0.875	0.350

时,约70%的患者发现时已是高危进展性前列腺癌,甚至是晚期前列腺癌。朱再生等^[8]研究表明,我国高危前列腺癌在明确诊断时,8%~48%的患者已经出现了淋巴结转移或微转移病灶,淋巴结转移范围与疾病预后密切相关。若未接受治疗,70%的患者会在12~24个月内进展为全身转移。这使得低生存率和高病死率成为我国前列腺癌流行病学的主要特征^[9]。

前列腺癌危险程度分级主要根据肿瘤TNM分期、PSA及穿刺病理Gleason评分进行评估。随着对前列腺癌认识的不断深入,针对高危前列腺癌的治疗也出现明显变化。Chang A J等^[10]指出,在高危前列腺癌中原发肿瘤的治疗是最重要的,针对原发肿瘤既可以做到局部控制,也可以防止远处转移部位的进一步种植。目前研究表明,高危前列腺癌接受RP术后的复发率高,且手术获益不显著。与RALP治疗组相比,RALP+NHT治疗可以更早、更系统治疗微转移疾病,且有助于医生在手术过程中直接评估治疗效果,观察治疗反应^[11]。RALP+NHT治疗作为高危前列腺癌综合性治疗的一部分,可降低手术临床分期、减少早期肿瘤负荷、降低手术切缘阳性率,也使部分肿瘤局部进展患者获得根治手术的机会。卢慕峻等^[12]对高危及局部晚期前列腺癌进行3个月NHT治疗后行腹腔镜前列腺癌根治术(Laparoscopic radical prostatectomy,LRP)取得良好疗效。研究认为,NHT治疗可明显缩小前列腺肿瘤的体积,并通过降低临床分期使高危及局部晚期患者获得手术机会。Tosco L等^[13]研究发现接受NHT联合RP患者的前列腺癌5年相关性死亡率远低于仅接受RP术的前列腺癌患者(2.3% Vs 7.5%)。

NHT联合RP术治疗高危前列腺癌患者取得了良好的临床疗效。不过,目前对于高危前列腺癌辅助治疗方法及时机的选择争议较多,以根治为核心、术前新辅助治疗和术后辅助治疗

相结合的综合治疗并未得到大家的一致认可。Gleave M E等^[14]的一项比较术前接受3个月和8个月去势治疗(Androgen deprivation therapy,ADT)的随机试验发现,术前8个月ADT治疗组患者切缘阳性率(12% Vs 23%, $P=0.05$)和淋巴结阳性率(0.4% Vs 3.1%, $P=0.038$)更低,同时术前8个月ADT治疗组患者前列腺癌体积降低更显著,但两组在术后3年生化复发率方面无统计学意义。同样Yee D S等^[15]指出RP术前的NHT可以改善病理结果,但不能提高无生化复发生存期和总生存期。NHT在病理上良好的治疗效果并没有提高前列腺癌治疗的远期效果,这可能是由于雄激素受体(Androgen receptor,AR)和前列腺特异性抗原(Prostate specific antigen,PSA)在新辅助治疗后并未受到抑制,去势抵抗细胞在疾病早期阶段可能已存在,单纯ADT治疗并不足以使组织内雄激素下降至较低水平^[16]。由于NHT并不能使患者远期生存获益,且可能引起药物的相关不良反应及增加医疗费用;同时,NHT治疗后前列腺与周围组织粘连加重,术中解剖难度加大,反而对手术不利。目前仍无较强的证据支持NHT联合RP更有利于高危前列腺癌的预后,国内指南也不推荐在除临床试验外运用此治疗方案^[17]。Brown J A等^[18]认为,NHT治疗对手术时间和出血量没有明显影响。周利群等^[19]的研究同样指出,接受RALP+NHT患者与RALP患者的RP手术时间、术中出血量及术后住院时间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。王大明等^[6]研究发现,高危前列腺癌术前是否行NHT在PSA无进展生存期、病理切缘阳性、并发症及尿控恢复等方面无明显差别,术后即刻及长程的内分泌治疗有助于控制疾病进展。本研究中NHT治疗1~3个月后肿瘤切缘阳性(12% Vs 20%)和Gleason评分下降(24% Vs 10%)对比明显,但统计学意义不显著($P>0.05$);手术时间[(237.88 ± 68.99) min Vs

(277 ± 76.69) min, $P=0.541$]、术中出血量 [(149.60 ± 149.84) ml Vs (225 ± 268.56) ml, $P=0.266$] 和术后住院时间 [(11 ± 4.31) d Vs (11.7 ± 4.86) d, $P=0.402$] 等方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)，本研究与上述研究得出的结论相同。

本研究仍存在较多的局限性，既有回顾性研究本身的缺陷，也有本研究为单中心、样本量较少的原因，因此可能会造成研究结果有所偏倚。目前在高危前列腺癌治疗方面，国内尚无统一标准，对于根治术前是否行 NHT 的争议较多，这仍然需要多中心、大样本以及长时间的随访去验证。总的来说，术前行 NHT 能够改善病理，降低临床分级，减少切缘阳性，增加手术切除率，为部分患者提供手术机会，术后即刻及长程的内分泌治疗已经证明能够使患者受益；同时 RALP 术联合 NHT 使前列腺手术操作更加精细，失血量更少，更有利于患者术后的恢复，对治疗高危前列腺癌患者有积极意义。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7–30.
- [2] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(4): 330–334.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.
- [4] Rippentrop J M, Joslyn S A, Konety B R. Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program[J]. Cancer, 2004, 101(6): 1357–1363.
- [5] Albertsen P C. The face of high risk prostate cancer[J]. World J Urol, 2008, 26(3): 205–210.
- [6] 王大明, 谢栋栋, 于德新, 等. 腹腔镜前列腺癌根治术联合辅助疗法治疗高危前列腺癌的早期效果分析 [J]. 中国男科学杂志, 2020, 34(4): 32–36, 41.
- [7] 袁令兴, 娄庆艳, 徐英民, 等. 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 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(10): 801–803, 808.
- [8] 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.
- [9] PANG C, GUAN Y, LI H, et al. Urologic cancer in China[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(6): 497–501.
- [10] Chang A J, Autio K A, Roach M 3rd, et al. High-risk prostate cancer-classification and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(6): 308–323.
- [11] Cha E K, Eastham J A. Chemotherapy and novel therapeutics before radical prostatectomy for high-risk clinically localized prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2015, 33(5): 217–225.
- [12] 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.
- [13] Tosco L, Laenen A, Briganti A, et al. The survival impact of neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy for treatment of high-risk prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2017, 20(4): 407–412.
- [14] Gleave M E, Goldenberg S L, Chin J L, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects[J]. J Urol, 2001, 166(2): 500–506.
- [15] Yee D S, Lowrance W T, Eastham J A, et al. Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy in a randomized trial[J]. BJU Int, 2010, 105(2): 185–190.
- [16] Mostaghel E A, Page S T, Lin D W, et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer[J]. Cancer Res, 2007, 15, 67(10): 5033–5041.
- [17] 陈卓康, 刘春晓. 高危前列腺癌新辅助治疗配合手术的研究进展 [J]. 广东医学, 2019, 40(5): 609–613.
- [18] Brown J A, Garlitz C, Strup S E, et al. Laparoscopic radical prostatectomy after neoadjuvant hormonal therapy: an apparently safe and effective procedure[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2004, 14(6): 335–338.
- [19] 周利群, 姚鲲, 蔡林, 等. 新辅助内分泌治疗对临床局限性前列腺癌手术病理和生化复发的影响 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2009, 30(11): 765–768.