

广东省前列腺癌诊疗情况与预后分析

董培 刘卓炜 李永红 尧凯 韩辉 秦自科 周芳坚

【摘要】 **目的** 研究广东省前列腺癌发病及诊治情况。**方法** 回顾性分析2008年1月至2009年12月经前列腺穿刺病理诊断为前列腺癌的126例患者,对患者就诊情况和诊疗方法进行对比,并进行预后分析。**结果** 患者平均年龄为(72.5±9.37)岁,75.4%的患者年龄大于70岁,73%患者因尿路症状就诊,因骨痛就诊者为10.3%,仅15.1%患者因为PSA升高就诊。平均前列腺特异性抗原(PSA)为38.65 ng/ml,73%的患者就诊时血清PSA大于10 ng/ml,57.1%的患者Gleason评分为7~10分。有淋巴结转移26例(20.6%),骨转移21例(16.7%)。56例(44.4%)患者体重指数BMI值超过正常标准。分别有12%、39.1%和35.7%的患者采用前列腺癌根治性切除手术、双侧睾丸切除或者内分泌治疗。平均随访(12.3±4.25)个月,有30例(23.8%)患者疾病进展,6例(4.8%)患者因疾病进展而死亡。伴有转移和肿瘤分期较晚、Gleason评分较高、BMI值较高以及采用内分泌治疗的患者肿瘤进展率高。**结论** 广东省前列腺癌患病率随年龄增长而增加,大多数患者因为尿路症状就诊,并且以中晚期患者为主,睾丸切除去势或者药物内分泌治疗是目前主要治疗方法,采用内分泌治疗的疾病进展率显著高于前列腺癌根治术。调整饮食结构,控制体重指数有助于减缓前列腺癌进展。

【关键词】 前列腺肿瘤; 流行病学因素; 诊治; 进展

Prostate cancer treatment and prognosis analysis in Guangdong Province DONG Pei, LIU Zhuo-wei, LI Yong-hong, YAO Kai, HAN Hui, QIN Zi-ke, ZHOU Fang-jian. State Key Laboratory of Oncology in Southern China, Department of Urology, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China
Corresponding author: ZHOU Fang-jian, Email: zhoufj@sysucc.org.cn

【Abstract】 Objective To investigate the patients characteristics and different treatment of prostate cancer among Cantonese. **Methods** Retrospective analyzed the clinical date and prognostic factors of 126 cases with prostate biopsy diagnosis of prostate cancer from January 2008 to December 2009. **Results** The mean age of patients was (72.5±9.37) years with 75.4% of patients older than 70 years. There were 73% and 10.3% patients chief complain of urinary tract and bone pain. Only 15.1% of patients had a chief complain of elevated PSA. 73% of the patients with serum PSA greater than 10 ng/ml and 57.1% patients with Gleason score 7-10. 26 patients (20.1%) had lymph node metastasis and 21 patients (16.7%) had bone metastasis. 56 patients (44.4%) body mass index (BMI) exceeded normal standard. Patients treated with radical resection operation, bilateral testicular resection or anti-androgen therapy were 12%, 39.1% and 35.7%, respectively. With average follow-up of (12.3±4.25) months, 30 patients with disease progression and 6 patients died. Patients with metastasis and higher Gleason scores, higher BMI and treated with endocrine therapy were connected with higher progression risks. **Conclusions** The prevalence of prostate cancer increases with age in Guangdong Province. The chief complaint of patients were urinary tract symptoms and with advanced disease. Orchiectomy castrate and drug endocrine therapy are the main treatment methods, radical prostatectomy with significantly lower recurrence rate than anti-androgen therapy. Adjusted diet construction and regulated BMI were helpful for slowing down progression of prostate cancer.

【Key words】 Prostate cancer; Epidemiological factors; Diagnosis and treatment; Recurrence

前列腺癌是美国男性最常见的非上皮性肿瘤,也

是第二位致死性的肿瘤^[1]。与发达国家相比,我国、日本等地区属前列腺癌的低发地区。但是,随着我国人民生活水平的提高,饮食结构的变化,人口老龄化的发展以及诊断技术的提高,前列腺癌的发病率呈增高的趋势,流行病学调查表明,我国前列腺的发病率逐年升高。在上海等大城市,前列腺癌的发病率已经位居男性生殖系统肿瘤首位^[1-2],同期中国台湾地区和新加坡

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.15.096

基金项目:广东省科技厅软科学项目(2008A070300003);高等学校博士学科点专项科研基金(20100171120100)

作者单位:510060 广州,华南肿瘤学国家重点实验室 中山大学肿瘤防治中心泌尿外科

通讯作者:周芳坚,Email:zhoufj@sysucc.org.cn

华人的发病率分别增加了4.8倍和8.5倍,已经跨入前列腺癌发病的中危地区^[3]。

在欧美发达国家,前列腺癌是老年男性的常见恶性肿瘤之一,已开展许多关于前列腺癌的回顾性和前瞻性研究。中国由于每年新发病例少且缺乏系统的监测资料,对前列腺癌的流行病学研究起步较晚,主要是以医院为基础的个体匹配的病例对照研究。目前的文献大多报道上海、北京和兰州等地区的前列腺癌流行状况及危险因素的研究^[4-5]。在我国上海、天津、北京等城市,均已建立比较完善的前列腺癌检测体系,并开展系统的监测和调查,而广东地区由于前列腺癌发病率相对较低,目前尚缺少大规模的前列腺癌流行病学调查。

对象和方法

1. 调查对象:本研究通过回顾性分析2008年1月至2009年12月中山大学附属肿瘤医院经组织病理学或细胞学检查确诊的户籍为广东省的126例前列腺癌患者,对其年龄、就诊原因、影像学检查、前列腺特异性抗原(PSA)水平、肿瘤分化情况、临床分期、身体体重指数(BMI)值、治疗情况及预后进行比较分析。

2. 调查方法:根据 $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$,计算BMI值,按照以下数值进行分类:偏瘦: $< 18 \text{ kg/m}^2$;正常体重: $18 \sim 25 \text{ kg/m}^2$;超重: $25 \sim 30 \text{ kg/m}^2$;肥胖: $> 30 \text{ kg/m}^2$ 。手术去势采用经阴囊双侧睾丸切除术,术后口服非类固醇类药物比卡鲁胺 50 mg qd 或氟他胺 0.25 tid 。药物内分泌治疗采用最大雄激素阻断,采用黄体生成素释放激素类似物(LHRH-a)戈舍瑞林 3.6 mg 或者曲普瑞林 3.6 mg 皮下注射,每28d一次;合并服用非类固醇类药物比卡鲁胺 50 mg qd 或氟他胺 0.25 tid 。按照《中国前列腺癌诊断治疗指南(2011版)》复发定义:连续三次间隔7d以上血清总PSA $> 0.2 \text{ ng/ml}$ 定义为生化复发,或影像学证据证实转移或病灶进展。

3. 统计学分析:各组数据之间比较采用 t 检验;百分比和构成比比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 作为差异有显著性判断标准。

结 果

病例统计分析显示,126例前列腺癌患者,平均年龄(72.5 ± 9.37)岁,其中 > 70 岁以上患者占总人数的75.4%, > 75 岁以上患者占总人数的49.2%(表1)。因尿路症状就诊占总患者人数73%,骨痛就诊者为10.3%,仅15.1%患者因为PSA升高就诊(表2)。平均随访(12.3 ± 4.25)个月,126例患者中有30例

(23.8%)复发,其中生化复发16例(12.7%),影像学疾病进展的14例(11.1%)。6例(4.8%)患者因疾病进展死亡。

表1 126例前列腺癌初诊患者年龄分布和进展情况

年龄	例数	百分比(%)	进展(例)	进展百分比(%)
<50岁	2	1.6	0	0
50~59岁	13	10.3	2	15.4
60~69岁	16	12.7	3	18.8
70~74岁	33	26.2	6	18.2
75~79岁	44	34.9	12	27.3
80~85岁	15	11.9	6	40
>85岁	3	2.4	1	33.3

表2 126例前列腺癌初诊患者就诊原因和进展情况[例,(%)]

项目	合计	进展	死亡
尿路症状	92(73.0)	16(17.4)	3(3.3)
骨痛	13(10.3)	10(76.9)	2(15.3)
PSA升高	19(15.1)	4(21.1)	1(5.3)
其他	2(1.6)	0	0

临床怀疑前列腺癌患者中,有106例次采用经直肠前列腺彩超进行检查发现阳性病例38例,阳性率为35.8%;68例次施行CT检查,21例诊断为前列腺癌,阳性率为32%;35例次施行MRI检查,18例诊断为前列腺癌,阳性率为51.4%。另外28例临床发现PSA升高而无影像学阳性,通过穿刺明确诊断。126例患者中,未发现转移90例(71.4%),有淋巴结转移26例(20.1%),骨转移21例(16.7%)(表3)。所有患者均抽血进行血清PSA检测,中位PSA水平为 38.65 ng/ml ,其中13例(10.3%)血清PSA水平 $< 4.0 \text{ ng/ml}$;21例(16.7%)血清PSA水平在 $4.0 \sim 10.0 \text{ ng/ml}$;92例(73%)血清PSA水平 $> 10.0 \text{ ng/ml}$ (表4)。

表3 126例前列腺癌初诊患者各种影像学检查阳性率情况

项目	检测(例)	阳性(例)	阳性率(%)
TRUS	106	38	35.8
CT	68	21	30.9
MRI	35	18	51.4
ECT	86	21	24.4

表4 126例前列腺癌初诊患者血清PSA值构成和进展情况[例,(%)]

项目	合计	进展	死亡
$< 4.0 \text{ ng/ml}$	13(10.3)	1(7.7)	0
$4.0 \sim 10.0 \text{ ng/ml}$	21(16.7)	6(28.6)	2(9.5)
$> 10.0 \text{ ng/ml}$	92(73.0)	23(25.0)	4(4.4)

患者通过前列腺穿刺活检,或行经尿道前列腺电切(TURP)确诊。病理组织进行 Gleason 评分,其中0~4分16例(12.7%);5~6分38例(30.2%);7~10分72例(57.1%),6例疾病进展死亡患者均为 Gleason 评分大于6分患者,随 Gleason 评分增高肿瘤进展患者比例增多($P < 0.05$,表5)。采用2002年AJCC肿瘤分期,其中I期患者6例(4.7%);II期18例(14.3%);III期66例(52.4%);IV期36例(28.6%),III期中2例和IV期中4例患者因疾病进展死亡,随临床分期增高疾病进展患者比例增多($P < 0.05$,表6)。126例患者中分别有26例和20例患者术前有淋巴结转移和骨转移,随访期间分别有12例(46.2%)和9例(42.9%)出现疾病进展,各有3例因为疾病进展而死亡,疾病进展率显著高于术前无转移患者($P < 0.05$,表7)。采用双侧睾丸切除或者内分泌治疗的分别为39.1%和35.7%,仅有12%的患者施行了前列腺癌根治性切除手术。采用根治术的患者临床进展显著低于睾丸切除去势和药物内分泌治疗患者($P < 0.05$,表8)。按照BMI评分标准,BMI评分较高的患者肿瘤进展率显著高于BMI评分较低患者($P < 0.05$,表9)。

讨 论

前列腺发病率升高同筛查密度及人群暴露因素变

表5 126例前列腺癌初诊患者肿瘤 Gleason 评分和进展情况[例,(%)]

Gleason 评分	合计	进展	死亡
0~4分	16(12.7)	0	0
5~6分	38(30.2)	6(15.8)	0
7~10分	72(57.1)	24(33.3)	6(8.3)

表6 126例前列腺癌初诊患者肿瘤临床分期和进展情况[例,(%)]

分期	合计	进展	死亡
I	6(4.7)	0	0
II	18(14.3)	2(11.1)	0
III	66(52.4)	12(18.2)	2(3.0)
IV	36(28.6)	16(44.4)	4(11.1)

表7 126例前列腺癌初诊患者肿瘤转移和进展情况[例,(%)]

转移	合计	进展	死亡
无转移	80(63.5)	9(11.3)	0
淋巴结转移	26(20.6)	12(46.2)	3(11.5)
骨转移	20(15.9)	9(42.9)	3(15.0)

表8 126例前列腺癌初诊患者治疗方式应用和进展情况[例,(%)]

治疗方式	合计	进展	死亡
根治术	15(12.0)	1(6.7)	0
睾丸切除去势	50(39.1)	12(24.0)	4(8.0)
内分泌治疗	45(35.7)	15(33.3)	2(4.5)
外照射	9(7.2)	1(11.1)	0
粒子植入照射	5(4.0)	0	0
其他	1(0.7)	0	0

表9 126例前列腺癌患者 BMI 和进展情况[例,(%)]

BMI	合计	进展	死亡
<18 kg/m ²	16(12.7)	2(12.5)	0
18~25 kg/m ²	54(42.9)	11(20.4)	2(3.7)
25~30 kg/m ²	46(36.5)	13(28.3)	3(6.5)
>30 kg/m ²	10(7.9)	4(40.0)	1(10.0)

化有关。美国前列腺癌的发病率升高和死亡率降低的变化已经明确证实了是普及前列腺 PSA 筛查的结果。美国每年进行约2500~3500万次PSA检测,其中约有120~160万男性因PSA异常需前列腺穿刺活检,约22万人被诊断为前列腺癌^[6]。

在我国,因为PSA筛查尚未普及,患者往往因为下尿路症状而就诊,首次就诊的患者晚期病例远远高于西方国家,这也直接导致了治疗方式和预后的显著差异。

Peyromaure等^[7]回顾性分析了全国6家医院431例前列腺患者,平均年龄为72岁,平均血清PSA为46.1 ng/ml。75.9%患者因为尿路症状,12.8%患者因为骨痛就诊。74%的患者直肠指检可触及前列腺结节。至少10.2%患者有淋巴结转移,26%有骨转移。236例患者采取了双侧睾丸切除去势治疗,100例患者接受了内分泌治疗,其中75%只采用了抗雄激素疗法。随后的平均16.8个月随访,其中60%患者生化进展。仅24例患者采用了根治性前列腺切除或者联合双侧睾丸切除。没有一例采用根治性前列腺手术的局限性前列腺患者有生化进展。

我们的研究中,126例患者中仅19例(15.1%)是因为PSA升高就诊,另外有92例(73%)因尿路症状就诊。尽管因PSA升高而首次就诊率远远低于欧美国家,然而,显著高于2005年的全国病例统计由于PSA升高就诊率(6.2%)^[8],这可能是同广东省前列腺癌发病率相对较低,并且经济发达,PSA筛查普及率高于全国平均水平有关。患者因为骨痛而首次就诊的有13例(10.3%),ECT检查均证实有前列腺癌骨转移。126

例患者中,共有 86 例进行了 ECT 检测,诊断为前列腺癌骨转移有 21 例(阳性率 24.4%),另外淋巴转移的患者有 26 例,其中合并骨转移及淋巴结转移的患者有 18 例。病理标本的 Gleason 评分以及肿瘤 TNM 分期均表明,首次诊断为前列腺癌的患者中,以中晚期患者为主,往往已经失去了根治性手术的时间,126 例患者中,仅有 15 例(12%)施行前列腺癌根治术,平均随访(12.3±4.25)个月,仅 1 例进展(6.7%)。其余患者有 50 例(39.1%)和 45 例(35.7%)采用了双侧睾丸切除或者内分泌治疗,分别有 12 例(24.0%)和 15 例(33.3%)进展,显著高于前列腺癌根治术。

同国内其他大型城市一样,广东省前列腺癌发病率也逐年升高,由于前列腺癌筛查并未完全普及,因此人群暴露因素的变化也是导致前列腺癌发病增多的重要原因。广东省慢性病非传染性疾病预防所进行的全省“居民膳食营养与健康状况调查”发现^[9],广东居民饮食动物性食物摄入量较高,特别是城市和高收入家庭,动物性食物提供的蛋白质和脂肪都超过了 50%。而奶豆制品消费量偏少,豆类供给的蛋白质仅占膳食蛋白质的 3.8%,低于全国 1992 年的 5.1% 的平均水平。这种不合理的膳食结构导致广东省慢性非传染性疾病持续上升。据广东省 2002 年调查资料^[9],广东省成人超重和肥胖患病率分别为 21.3% 和 4.9%,18 岁以上成年人超重人数为 1087 万,肥胖患者人数达到 250 万;血脂异常患病率为 18.2%,高甘油三酯血症患者人数达到 651 万。

肥胖是影响健康的重要因素,与前列腺癌发生和进展有关^[10]。前列腺癌发病原因可能为氧化性应激的增加。多种外源性因素能够提升机体的氧化应激反应。饮食中高脂肪(特别是不饱和脂肪)与前列腺癌发病率和死亡率有显著正相关性,可能是脂肪会影响激素代谢,脂肪代谢产物作为蛋白或 DNA 反应中间体或脂肪诱导氧化性应激升高。Renehan 等^[11]研究发现,前列腺癌患病风险与 BMI 成正比,队列研究发现肥胖人群的前列腺癌死亡风险增高。一些研究表明,摄入红肉(如猪肉和牛肉等)和经过加工的肉制品与前列腺癌患病风险率呈正相关^[8]。我们的研究同样发现,高 BMI 的前列腺癌发病率较高,且和前列腺癌早期进展呈正比。然而,BMI > 30 kg/m² 的过度肥胖患者仅占总患者人数的 7.9%,认为主要是存在 3 个方面原因:(1)广东省人群肥胖主要以体重超重为主,过度肥胖患者占人群比例并不高。(2)因为大多数患者都为中晚期患者,肿瘤进展和相关症状导致身体不适引发体重下降。(3)因为患者仅限于一家医院,和整体人群的发病率存在选择性偏倚。

目前正开展多项关于饮食与前列腺癌的相关性研究^[12]。最近研究表明,含有番茄红素和硒的食物可能对前列腺有保护作用^[13]。硒是人体必需微量元素,动物实验中已证实,硒对前列腺有保护性作用,能使前列腺癌患病风险降低约 30%~80%^[14]。每日摄入大量烹煮过的番茄,患前列腺癌的风险率降低约 20%。而饮食中高钙、高脂则可能增加患前列腺癌的风险。研究表明每日从乳制品摄入 35 g 蛋白,前列腺癌患病风险增加 32%。每日摄入 0.3 g 钙,患病风险增加 7%^[15-16]。结合广东省居民膳食结构以动物性食物为主,而奶制品消费量少,导致成人超重和肥胖患病率不断增加,诱发前列腺癌发病。因此,必须大力推广健康饮食观念。鼓励多进食绿色食物如青菜、水果和豆制品。

早期发现前列腺癌并给予根治性治疗是改善预后的有效途径,减少晚期患者的比例比优化晚期患者的治疗更为有效。有必要引入 PSA 筛查,首先,必须把 50 岁以上的男性的前列腺 PSA 筛查列入医保常规年度检查范围。以早期发现潜伏性前列腺癌,获取的筛查资料也有助于构建广东省的筛查年龄、筛查界值等重要信息,同时需借鉴国外经验建立前列腺癌诊治指南和临床中心。对于那些没有进入医保的男性,也建议在 50 岁时常规进行 PSA 检测,同时应该加大对于前列腺癌发病率升高的宣传,50 岁以上的男性,尤其是有下尿道症状的中老年男性或者最近出现下列症状:(1)有前列腺增生肥大病史者,近来明显感到排尿费力、尿流不畅;(2)间歇性的夜尿次数增加、夜尿增多;(3)性生活时出现射精疼痛,或射出血性精液;(4)排尿时尿道部位有刺痛感,均应及早就医,同时应该每年进行 PSA 检测,以便早发现、早治疗。

总之,目前中国前列腺癌的发病率仍然较低,但是广东、上海、北京等发达地区前列腺癌发病率的增长趋势非常明显,而且晚期前列腺癌的比率高,生存率低。由于缺乏 PSA 筛查,暴露因素的改变是国内前列腺癌发病率增高的主要原因。致病因素和保护因素的变化为病因学研究提供了良好的对象。国内前列腺癌的发病趋势和发病特点使得临床诊治水平的提高和肿瘤一级预防的改进变得更为迫切。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin, 2010, 60: 277-300.
- [2] 顾方六. 良性前列腺增生和前列腺癌的流行病学. 实用医学杂志, 2002, 16: 977-978.
- [3] 台湾地区癌症年龄标准化发生率之长期趋势, 1979-2000. 台湾癌症登记工作小组 Web site: http://crs.cph.ntu.edu.tw/crs_c/年龄标准化长期趋势.xls. 台湾, 2004.
- [4] 刘振伟, 项永兵, 张薇, 等. 上海市区 1973~1999 年前列腺癌发病

- 趋势分析. 中国卫生统计, 2003, 20: 335-337.
- [5] Gu F. Epidemiological survey of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. *ChinMed J (Engl)*, 2000, 113: 299-302.
- [6] Crosswell JM, Kramer BS, Crawford ED. Screening for prostate cancer with PSA testing: current status and future directions. *Oncology (Williston Park)*, 2011, 25: 452-460, 463.
- [7] Peyromaure M, Debré B, Mao K. Management of prostate cancer in China: a multicenter report of 6 institutions. *J Urol*, 2005, 174: 1794-1797.
- [8] Walker M, Aronson KJ, King W, et al. Dietary patterns and risk of prostate cancer in Ontario, Canada. *Int J Cancer*, 2005, 116: 592-598.
- [9] 马文军. 广东省居民膳食营养与健康状况研究. 2002年广东省居民营养与健康状况调查. 广州: 广东人民出版社, 2004.
- [10] Hager MH, Solomon KR, Freeman MR. The role of cholesterol in prostate cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2006, 9: 379-385.
- [11] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*, 2008, 371: 569-578.
- [12] Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, et al. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer*, 2007, 121: 1571-1578.
- [13] Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *JAMA*, 2008, 301: 39.
- [14] Etmann M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13: 340-345.
- [15] Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nat Cancer Inst*, 2005, 97: 1768-1777.
- [16] Bidoli E, Talamini R, Bosetti C, et al. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and prostate cancer risk. *Ann Oncol*, 2005, 16: 152-157.
- (收稿日期: 2012-03-13)
(本文编辑: 郝锐)

董培, 刘卓炜, 李永红, 等. 广东省前列腺癌诊疗情况与预后分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(15): 4310-4314.

