

生殖医学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000427

不同年龄组前列腺癌临床特征与预后因素分析

姚 烽, 王 明, 苟 欣

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:比较不同年龄组新发前列腺癌(prostate cancer, PCa)患者的临床特点及预后因素分析。**方法:**将我院从 2006 年 1 月至 2013 年 5 月间收治的新发 PCa 患者共 105 例分为低龄组(<60 岁)和高龄组(≥ 60 岁),其中低龄组 45 例(中位年龄 56 岁)、高龄组 60 例(中位年龄 72 岁)。比较 2 组人群的首发症状、国际前列腺症状评分(international prostate symptom rating scale, IPSS)、总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, TPSA)、病理 Gleason 评分、临床分期、骨转移情况以及治疗方式。**结果:**2 组患者均以尿频、排尿困难为首发症状占主导,只有骨痛症状在 2 组间有统计学意义($Z=-2.436, P=0.015$);低龄组患者中 IPSS 评分为轻、中、重症状的有 11、23、11 例,高龄组患者分别为 8、15、37 例,高龄组中患者症状较重($Z=-3.460, P=0.001$);低龄组和高龄组患者的 TPSA 中位值分别为 97.77、47.32 ng/ml,有统计学意义($Z=-2.830, P=0.005$);低龄组和高龄组 Gleason 评分小于 7 分、等于 7 分、大于 7 分的患者分别为 12、17、16 例和 30、19、11 例,有统计学意义($Z=-2.580, P=0.01$);低龄组患者临床分期为 I~II 期有 17 例、III~IV 期有 28 例,高龄组患者临床分期为 I~II 期有 32 例、III~IV 期有 28 例,2 组临床分期无统计学意义($Z=2.500, P=0.114$);低龄组和高龄组的骨转移分别为 28 例和 22 例,有统计学意义($\chi^2=4.618, P=0.032$);低龄组和高龄组行前列腺癌根治术的患者分别有 15 例、26 例,余患者行内分泌治疗。**结论:**低龄组和高龄组患者多数以尿频、排尿困难为首发症状就诊,低龄组中以骨痛症状为首要表现的患者更多;低龄组患者较高龄组症状轻,但 TPSA 值更高、病理恶性程度高且更易发生骨转移,而 2 组间临床分期无明显差别。

【关键词】前列腺癌;年龄;排尿困难;病理;骨转移**【中图分类号】**R737.25**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-04-13Clinical characteristics and prognostic factors for prostate cancer
in different age groups

Yao Feng, Wang Ming, Gou Xin

(Department of Urinary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the different clinicopathological characteristics and prognostic factors for patients with prostate cancer (PCa) in different age groups. **Methods:** All 105 patients diagnosed with PCa from January 2006 to May 2013 were divided into young group (<60 years, 45 patients) and old group (≥ 60 years, 60 patients). Clinical symptoms, international prostate symptom rating scale (IPSS), total prostate specific antigen (TPSA), clinical staging, Gleason score, incidence of bone metastasis, and treatment in both groups were explored. **Results:** Frequent micturition and dysuria were the primary symptoms in both groups; there were significant differences in the symptom of ostealgia between the two groups ($Z=-2.436, P=0.015$). There were significant differences in the IPSS score, TPSA value, and Gleason score between the two groups ($Z=-3.460, P=0.001$) ($Z=-2.830, P=0.005$) ($Z=-2.580, P=0.01$). There was no significant difference in clinical staging ($Z=2.500, P=0.114$) but there were statistical differences in bone metastasis incidence between the two groups ($\chi^2=4.618, P=0.032$). Fifteen and 26 patients respective in young group and old group received radical prostatectomy; the others underwent endocrine therapy. **Conclusion:** Frequent micturition and dysuria are the primary symptoms in both groups; but more patients in young group suffer from ostealgia symptom. The symptoms are lighter in young group; but TPSA value, pathological malignant degree and bone metastasis are more severe in young group. There is no difference in clinical staging between the two groups.

【Key words】prostate cancer; age; dysuria; pathology; bone metastases

作者介绍: 姚 烽, Email: yaaaa.771130@163.com

研究方向: 泌尿外科。

通信作者: 王 明, Email: wangmxr@sohu.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000427.html>

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是欧美老年男性常见的恶性肿瘤,部分患者表现为排尿费力、尿细、尿不尽等排尿困难症状,如出现骨转移会引起骨痛、病理骨折等表现,严重影响患者的生存质量。近年来国外研究提示 PCa 发病率呈现出明显的上升趋势^[1]。当今我国 PCa 发病率也呈明显增高的趋势,如上海 PCa 发病率从 1973 至 1975 年的 1.6/10 万升高到 1997 至 1999 年的 5.3/10 万,2000 年的发病率更是达到了 7.7/10 万^[2],而且发病年龄具有低龄化的倾向,不同年龄阶段的 PCa 患者的临床表现、病理特点及其预后是否有区别,目前尚未见相关报道。现将重庆医科大学附属第一医院从 2006 年 1 月至 2013 年 5 月间收治的新发 PCa 患者 105 例研究比较结果作一报道。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2006 年 1 月至 2013 年 5 月期间我院共收治新发 PCa 的患者 105 例,低龄组患者(<60 岁)45 例,年龄 20~59 岁,中位年龄 55 岁,出现症状到就诊 0.1~11 个月,中位时间约 3 个月,其中有 26 例发生骨转移;高龄组患者(≥60 岁)60 例,年龄 60~90 岁,中位年龄 72 岁,出现症状到就诊 1~19 个月,中位时间约 5 个月,其中有 22 例发生转移。105 例患者均经直肠前列腺穿刺活检或经尿道前列腺切除术(transurethral resection prostate, TURP),术后病理诊断为前列腺腺癌。

1.2 方法

1.2.1 国际前列腺症状评分(international prostate symptom rating scale, IPSS)方法和骨转移评价方法 根据 IPSS 评估患者症状得分,并按 1~7 分为轻度,8~19 分为中度,20~35 分为重度以此来划分患者临床症状严重程度。所有患者均行骨扫描检查,并根据结果分为有骨转移和无骨转移。

1.2.2 血清总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, TPSA)测定方法 抽取患者静脉血 5 ml,采血后分离血清,自动免疫分析仪及 TPSA 检测配套试剂根据化学发光的原理检查 TPSA,由医院检验科完成。

1.2.3 PCa 病理组织学分级方法 组织标本用 10%质量分数的甲醛液固定,石蜡包埋后连续切片,常规做苏木素-伊红染色。根据苏木精-伊红染色切片中肿瘤的组织学形态,按 Gleason PCa 病理评分在 1992 年修订的分级和评分标准进行病理分级,全部患者分为高分化癌(<7 分)、中分化癌(7 分)及低分化癌(>7 分)组。评分均由重庆医科大学病理教研室完成,有疑问的病理切片均经多名病理教研室成员共同阅片确定评分。

1.2.4 肿瘤临床分期方法 患者均完善前列腺 B 超、CT 或(和)MRI 检测,并由泌尿外科高年资临床医生阅片并结合直

肠指检后根据 1997 年美国联合会(American joint committee on cancer, AJCC)和国际抗癌协会(Union for international cancer control, UICC)修订后的 PCa TNM 分期规则进行分期,并与病理分期结合进行组群分期。

1.3 统计学分析

所有数据输入计算机,使用 SPSS 17.0 软件包对数据处理,并对 2 组间的 IPSS 评分分组、TPSA、Gleason 评分、肿瘤临床分期进行秩和检验,对 2 组间的骨转移率进行卡方检验分析。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 新发 PCa 患者就诊时主要症状

45 例低龄组患者中首发症状为夜尿增多、排尿困难的有 35 例,骨痛 4 例,健康体检发现 TPSA 升高 3 例,不明原因消瘦 2 例,无痛性肉眼血尿 1 例;60 例高龄组患者以夜尿增多、排尿困难为主要表现有 56 例,尿潴留 1 例,2 例健康体检发现 TPSA 升高,肉眼血尿 1 例,2 组临床症状均以排尿困难为主要表现。但是低龄组患者中因出现骨痛症状就诊较多有 4 例而高龄组中无因此而就诊的患者,2 组间统计学分析有意义(Wilcoxon 秩和检验; $Z=-2.436, P=0.015$)。见表 1。

2.2 不同年龄组患者 IPSS 比较

低龄组患者 IPSS 为轻、中、重症度的患者 11、23、11 例,高龄组患者分别为 8、15、37 例,经统计学秩和检验分析低龄组与高龄组 IPSS 比较有意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 不同年龄组血清 TPSA 值比较

低龄组和高龄组患者的 TPSA 中位值分别为 97.77、47.32 ng/ml, P25~P75 分别为 37.35~355.50 ng/ml 和 20.19~111.78 ng/ml 经统计学秩和检验分析低龄组与高龄组 TPSA 表达有意义($P<0.05$)。见表 1。

2.4 不同年龄组患者 Gleason 评分比较

低龄组和高龄组 Gleason 评分小于 7 分、等于 7 分、大于 7 分的患者分别为 12、17、16 例和 30、19、11 例,经秩和检验分析低龄组与高龄组 Gleason 评分相关性有意义($P<0.05$)。

2.5 不同年龄组患者肿瘤分期比较

低龄组患者临床分期为 I~II 期 17 例、III~IV 期 28 例,高龄组患者临床分期为 I~II 期 32 例、III~IV 期 28 例,经卡方检验分析低龄组与高龄组肿瘤分期无意义($P>0.05$)。见表 1。

2.6 不同年龄组患者骨转移情况

低龄组和高龄组的骨转移分别为 26 例和 22 例,经统计学卡方检验分析低龄组与高龄组肿瘤骨转移情况有意义($P<0.05$)。见表 1。

2.7 治疗方案

低龄组中行 PCa 根治术的患者有 15 例,行内分泌治疗的有 30 例,其中有 2 例行睾丸切除去势治疗和抗雄治疗,28 例行药物去势和抗雄治疗。高龄组中行 PCa 根治术的患者有 26 例,行内分泌治疗的有 34 例,其中有 5 例行睾丸切除去势治疗和抗雄治疗,29 例行药物去势和抗雄治疗。

表 1 不同年龄组间临床特征比较

Tab.1 Comparison of the clinical characteristics between the two groups

分组	例数 (n)	前列腺症状评分			TPSA值	Gleason评分			肿瘤临床分期		骨转移情况	
		轻度症状	中度症状	重度症状		高分化癌	中分化癌	低分化癌	I~II期	III~IV期	无	有
低龄组	45	11	23	11	97.77	12	17	16	17	28	19	26
高龄组	60	8	15	37	47.32	30	19	11	32	28	38	22
统计量值			-3.460		-2.830		-2.580		2.500			4.618
P值			0.001		0.005		0.010		0.114			0.032

3 讨 论

文献显示近年来 PCa 发病率呈现出升高和年轻化的趋势,其原因可能为大量的健康体检导致许多无症状 PCa 患者的发现所致^[3]。由于国内还未能很好的完善疾病筛查以及患者对疾病认识欠缺,国内多数患者在就诊时已经处于中晚期。本研究中的绝大多数新发患者是出现症状后就诊的,低龄组患者出现症状到就诊的中位时间约 3 个月,高龄组患者的中位时间约 5 个月,提示老年患者对下尿道疾病的认识程度更差。

本研究中低龄组与高龄组新发 Pca 患者大部分以排尿困难为首发症状,其他症状包括骨痛、检测发现血 TPSA 升高、血尿、尿潴留等,2 组间临床表现类型基本相同,而低龄组中出现骨痛表现的患者较高龄组多且有显著性差异,提示低龄组患者出现骨器官病变较高龄组多,可能与低龄患者会更早出现骨转移有关。但是在高龄组患者中 IPSS 较低龄组患者高。而欧美国家积极开展男性前列腺癌筛查工作,许多患者在 T1 期就明确了诊断,并没有表现出明显的临床症状^[3]。本组因健康体检发现单纯前列腺特异性抗原(prostatespecific antigen,PSA)增高者仅 5 例(低龄组 3 例、高龄组 2 例),可能与国内中老年患者对自身健康、疾病发生的认识较差有关。

目前血清 TPSA 为已知的最有效的前列腺肿瘤标志物,主要由前列腺上皮细胞合成并存在于细胞质中,一旦前列腺出现病变或者某些因素导致前列腺上皮细胞胞质中 PSA 入血,则引起血清中 PSA 不同程度升高。病理恶性程度越高的 PCa 细胞分泌的 PSA 越少,但对基底细胞间组成的血-前列腺屏障的破坏越严重,导致越多的 PSA 渗漏入血液中使得血 TPSA 升高^[4-5];同时肿瘤发生转移后会直接分泌 PSA 入血,引起血 TPSA 升高^[6];但肿瘤的体积因有前列腺良性增生组织和不同分化程度肿瘤细胞分泌 PSA 量差异的干扰,而不具有相关性^[7]。本研

究中低、高龄组患者 PSA 危险分级为高危(PSA>20 mg/ml 为高危)的占绝大多数,2 组间无统计学意义,揭示了新发 PCa 患者肿瘤危险程度均高,而低龄组新发 PCa 患者 PSA 值显著高于高龄组患者,提示小于 60 岁患者肿瘤恶性程度以及转移情况较高于 60 岁患者更严重。

PCa 组织学主要以腺癌为主,其余还有少部分患者表现为其他类型的恶性肿瘤,本研究中的患者均为前列腺腺癌。对于前列腺肿瘤恶性程度是否与年龄有关系存在争论。国外 Magheil 等^[8]没有发现肿瘤分期存在年龄差异,但该研究是在 PSA 广泛运用后、临床高度警惕 PCa 可能性的结果。而在未开始行广泛 PSA 筛查前,Johnson 等^[9]的检验提示年龄小的患者在表现出临床症状后其肿瘤组织的病理恶性程度更高且更易发生转移,同本研究结果相似,即低龄患者肿瘤分化程度低于高龄患者。国外研究显示,Gleason 评分为 7 分的患者死亡率为 29%,Gleason 评分为 8 分或者更高的患者死亡率高达 48%^[10],本研究低龄组患者中肿瘤高、中、低分化分患者占的比例分别为 26.7%、37.8%、35.5%,总体分化程度较高龄组患者差,预示着有更差的预后,同时提示临床上<60 岁患者因出现临床症状就诊发现肿瘤时,病变通常进展快、分化低,而积极、早期筛查出 PCa 患者,则可能发现更早期的肿瘤,为患者在治疗上赢得更多的机会。

国外在广泛行 PSA 检查后发现绝大多数患者均处于 I~II 期,本次研究中没有发现处于 I 期的患者,处于 II 期的分别有约 37.8%(17/45)和 53%(32/60),不同人群间无显著性差别。国外研究提示近些年前列腺中出现多发癌病灶比例逐年升高,高于 60 岁患病人群前列腺中出现更多发病灶的患者较小于 60 岁人群显著^[11],而肿瘤多向性、多中心的生长有可能更容易对周围组织造成侵袭。但小于 60 岁人群中患者肿瘤分化程度差,疾病进展快,也容易对周围组织造成浸润。本次研究中并未发现不同年龄阶段临床分期有显著性差异。

PCa 隐匿性强,且早期就可通过 Baston 脊柱静脉系统转移到与之关系密切的椎体、盆腔诸骨、肋骨等部位,但只有在骨组织微环境对肿瘤细胞有很好的亲和力的时候才能完成骨转移^[12],而在发生骨转移的情况下很少伴随有淋巴结和其他实质性脏器的转移,不过本研究中大多数患者就诊时间较晚,部分患者出现骨转移的同时已经伴随对精囊、膀胱等周围组织的浸润。国外在对前列腺疾病行广泛的 PSA 筛查后发现新发患者的骨转移率 10%~20%^[13]。本研究中<60 岁患者骨转移率约 57.8%,≥60 岁患者约为 36.7%,均较国外患者骨转移率高,且两者有显著性差异。Nørgaard 等^[14]发现,前列腺癌无骨转移患者 1 年和 5 年生存率分别为 87%和 56%,有骨转移患者生存率为 47%和 3%,而有骨转移和骨相关事件患者生存率分别为 40%和不到 1%。国内何健等^[15]的研究更是发现,<60 岁有骨转移的患者中位生存时间(17.0 月)更是远低于 60~80 岁的患者(62.5 月)。表明<60 岁患者更易出现骨转移,预后差,早期进行筛查很有必要。

治疗方面上主要分为根治性手术治疗和内分泌治疗,对于肿瘤分期早、分化不差、预期生存时间长的患者我院均建议行根治性手术治疗,而分期晚、分化差、身体基础情况差的患者建议行内分泌治疗,同时对有骨转移患者均使用双膦酸盐类药物对症治疗。本研究中的患者大多数处于中晚期且部分病人已经有骨转移,最后行根治性手术治疗低龄组中有 15 例患者,高龄组中 26 例患者。在没有应用 PSA 筛查前,Johnson 等^[9]研究显示较小年纪患者就诊时肿瘤分期晚、分化差、治疗效果差、预后很不理想。而近些年国外随访研究显示小于 60 岁的局限性 PCa 患者,如果肿瘤分化好行 PCa 根治术第 1、5、7 年无病生成率为 99%、91%、91%,预后较好,但是有精囊、淋巴结转移或者 Gleason 评分大于 7 分均会显著地增加疾病复发的风险。行内分泌治疗的患者大部分为肿瘤分期晚、分化差、手术风险大不能行根治性手术治疗的患者,其中少数患者选择行睾丸切除趋势治疗,低龄组有 2 例,高龄组有 5 例,而大部分内分泌治疗的患者则是行药物去势和抗雄激素治疗。大多数患者起初都对去势或联合雄激素阻断治疗有效,但经过中位时间 14~30 个月,几乎所有患者病变都将逐渐发展为去势抵抗性 PCa^[16]。本次研究因随访数据局不全未能进一步比较高龄和低龄患者之间的差异。低龄组和高龄组患者多数以尿频、排尿困难为首发症状就诊,低龄组中以骨痛症状为首要表现的患者更多;低龄组患者较高龄组

症状轻,但 TPSA 值更高、病理恶性程度高且更易发生骨转移,而 2 组间临床分期无明显差别。

参 考 文 献

- [1] Grönberg H. Prostate cancer epidemiology [J]. Lancet, 2003, 361 (9360): 859-864.
- [2] 叶定伟. 前列腺癌的流行病学和中国的发病趋势[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(6): 362-364.
- [3] Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, et al. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer [J]. JAMA, 1995, 273 (7): 548-552.
- [4] Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate [J]. J Urol, 1991, 145(5): 907-923.
- [5] El-Aly M, Pelletier G, Hermon LS, et al. Unique feature of the basal cells of human prostate epithelium [J]. Microsc Res Tech, 2000, 51(5): 436-446.
- [6] 刘 流, 梁德江. 药物去势治疗后前列腺癌骨转移灶的组织病理变化 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(5): 321-323.
- [7] Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia [J]. J Urol, 1990, 143(4): 747-752.
- [8] Magheil A, Rais-Bahrami S. Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy [J]. J Urol, 2007, 178(5): 1933-1937.
- [9] Johnson DE, Lanieri JP Jr, Ayala AG. Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age [J]. J Surg Oncol, 1972, 4(3): 207-216.
- [10] Andrén O, Fall K, Franzén L, et al. How well does the Gleason score predict prostate death? A 20-year follow up of a population based cohort in Sweden [J]. J Urol, 2006, 175(4): 1337-1340.
- [11] Mouraviev V, Villers A, Bostwick DG, et al. Understanding the pathological features of focal, grade and tumour volume of early-stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: active surveillance and focal targeted therapy [J]. BJU Int, 2011, 108(7): 1074-1085.
- [12] Jin JK, Dayyani F, Galick G. Steps in prostate cancer progression that lead to bone metastasis [J]. Int J Cancer, 2011, 128(11): 2545-2561.
- [13] Imai K, Suzuki T, Shimizu T, et al. Analysis of survival of prostate cancer patients in Japan and the USA [J]. Adv Exp Med Biol, 1992, 324: 29-38.
- [14] Nørgaard M, Jensen A, Jacobsen JB, et al. Fryzek JP. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007) [J]. J Urol, 2010, 184(1): 162-167.
- [15] 何 健, 曾昭冲, 杨 平, 等. 115 例前列腺癌骨转移临床特征与预后因素分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(5): 394-397.
- [16] 那彦群. 2011 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.

(责任编辑: 关蕴良)