

前列腺癌

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003290

腹腔镜前列腺癌根治术后神经侵犯阳性的影响因素分析

李俊洋,余晓东,吕宗应,陈贵源,胡安能

(川北医学院附属医院泌尿外科,南充 637000)

【摘要】目的:分析腹腔镜前列腺癌根治术后病理标本神经侵犯阳性的因素。**方法:**回顾2018年1月至2023年3月于川北医学院附属医院泌尿外科行腹腔镜前列腺癌根治术的104例患者临床资料,收集患者年龄、吸烟史、饮酒史、术前总前列腺特异性抗原(total prostate-specific antigen,TPSA)、术前游离前列腺特异性抗原(free prostate-specific antigen,FPSA)/总前列腺特异性抗原比值(F/T比值)、术后病理Gleason评分、包膜侵犯情况、神经侵犯情况、切缘情况、精囊侵犯情况、病理T分期,根据术后病理结果分为神经侵犯阳性组和神经侵犯阴性组。比较2组患者的年龄、吸烟史、饮酒史、术前TPSA、术前F/T比值、术后病理Gleason评分、包膜侵犯情况、切缘情况、精囊侵犯情况、病理T分期,采用卡方检验和多因素logistic回归分析分别对变量进行分析,探寻神经侵犯阳性的因素。**结果:**本研究总共纳入104例患者,其中神经侵犯阳性患者30例,约占28.85%,神经侵犯阴性患者74例,约占71.15%。所有患者术后病理结果均证实为前列腺癌。单因素分析结果显示,患者年龄、F/T比值、Gleason评分、包膜侵犯、切缘阳性、精囊侵犯、病理T分期比较差异有统计学意义($P<0.05$)。吸烟史、饮酒史、术前TPSA比较差异无统计学意义($P>0.05$)。将具有统计学意义的指标纳入多因素logistic回归分析,结果显示年龄<70岁和切缘阳性是腹腔镜前列腺癌根治术后神经侵犯阳性的独立影响因素($P<0.05$)。**结论:**年龄、F/T比值、Gleason评分、包膜侵犯、切缘阳性、精囊侵犯、病理T分期与腹腔镜前列腺癌根治术后神经侵犯阳性存在显著相关。其中,年龄<70岁和切缘阳性是腹腔镜前列腺癌根治术后神经侵犯阳性的独立危险因素。

【关键词】前列腺癌根治术;神经侵犯;前列腺特异性抗原;Gleason评分;影响因素

【中图分类号】R737.25

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-03-16

Influencing factors for positive perineural invasion after laparoscopic radical prostatectomy

Li Junyang, Yu Xiaodong, Lü Zongying, Chen Guiyuan, Hu Anneng

(Department of Urology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College)

【Abstract】**Objective:** To analyze the influencing factors for positive perineural invasion in pathological specimens after laparoscopic radical prostatectomy. **Methods:** The clinical data of 104 patients who underwent laparoscopic radical prostatectomy in the Department of Urology of the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from January 2018 to March 2023 were retrospectively analyzed. The patient's age, smoking history, drinking history, preoperative total prostate-specific antigen (TPSA), ratio of preoperative free prostate-specific antigen/TPSA (F/T ratio), postoperative pathological Gleason score, capsular invasion, perineural invasion, resection margin, seminal vesicle invasion, and pathological T stage were collected. According to the postoperative pathological results, the patients were divided into two groups: positive perineural invasion group and negative perineural invasion group. The age, smoking history, drinking history, preoperative TPSA, preoperative F/T ratio, postoperative pathological Gleason score, capsular invasion, resection margin, seminal vesicle invasion, and pathological T stage were compared between the two groups. The chi-square test and multivariate logistic regression analysis were used to analyze the variables to explore the influencing factors for positive perineural invasion. **Results:** A total of 104 patients were included in this study, including 30 patients with positive perineural invasion (28.85%) and 74 patients with negative perineural invasion (71.15%). All patients were confirmed to have prostate cancer by postoperative pathological results. Univariate analysis showed that there were significant differences in age, F/T ratio, Gleason score, capsular invasion, positive resection margin, seminal vesicle invasion, and pathological T stage ($P<0.05$), and that there were no significant differences in smoking history, drinking history, and preoperative TPSA ($P>0.05$). The statistically significant indices were included in multivariate logistic regression

作者介绍:李俊洋,Email:914779918@qq.com,

研究方向:前列腺癌的诊断及治疗。

通信作者:余晓东,Email:21434379@qq.com。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230724.0957.012>

(2023-07-24)

analysis, and the results showed that age <70 years and positive resection margin were independent influencing factors for positive perineural invasion after laparoscopic radical prostatectomy ($P<0.05$). **Conclusion:** Age, F/T ratio, Gleason score, capsular invasion, positive resection margin, seminal vesicle invasion, and pathological

T stage are significantly related to positive perineural invasion after laparoscopic radical prostatectomy. Among them, age <70 years and positive resection margin are independent risk factors for positive perineural invasion after laparoscopic radical prostatectomy.

[Key words] radical prostatectomy; perineural invasion; prostate-specific antigen; Gleason score; influencing factor

前列腺癌是全球男性泌尿生殖系统发病率与病死率最高的肿瘤,发病率逐年升高^[1]。不同临床分期的前列腺癌治疗方法及预后各不相同,前列腺癌根治术是局限性前列腺癌的常用治疗方法之一^[2]。周围神经侵袭(perineural invasion, PNI)是癌细胞沿神经运动的一种常见肿瘤扩散途径,尤其是在胰腺癌和前列腺癌中^[3]。PNI被认为是前列腺癌外扩散的主要机制,并且被认为是一种不良的病理特征,也是前列腺癌根治术后常见的病理特征^[4]。PNI与患者术后无生化复发生存期、总生存期、多种不良病理特征显著相关^[5-6]。因此,探寻腹腔镜前列腺癌根治术后神经侵犯阳性的因素具有重要临床意义。本研究通过回顾性分析2018年1月至2023年3月于川北医学院附属医院行腹腔镜前列腺癌根治术的104例患者临床资料,分析腹腔镜前列腺癌根治术后神经侵犯阳性的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾2018年1月至2023年3月川北医学院附属医院泌尿外科行腹腔镜前列腺癌根治术的104例患者临床资料。纳入标准:①病例资料完整;②术前均未行新辅助治疗;③关键术前检验、检查均在该院进行;④术前前列腺磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、同位素骨扫描、胸片均未见淋巴结转移和远处转移;⑤术后病理检查证实为前列腺癌。排除标准:①患者病历资料不完整,重要项目缺失;②术前行内分泌治疗;③行前列腺电切手术;④患者确诊存在骨转移或远处器官转移。根据手术后病理结果分为神经侵犯阳性组和神经侵犯阴性组。

1.2 手术方式

行腹腔镜前列腺癌根治术。麻醉成功后,患者取平卧位,头低脚高位,常规消毒铺巾;于脐下方切一小口,进入腹膜外间隙,置入观察镜鞘,建立气腹,分别于脐与双侧髂前上棘连线与腹直肌外缘交界处、右侧髂窝处为穿刺点,置入操作鞘;清除前列腺表面脂肪组织沿前列腺右侧与盆底交界区分离,显露盆底筋膜,锐性打开后游离至前列腺尖部尿道,同法处理左侧;可吸收线缝合背部深静脉复合体后离断,顿锐结合找到并游离膀胱颈部尿道后离断,继续向深面游离,显露精囊,离断输精管,向上提起双侧精囊,切开狄氏筋膜,并炎精囊表面游离至尖部尿道,注意保护直肠壁;处理前列腺侧韧带,Hem-Lock 钳夹后离断,离断尖部尿道,注意保护尿

道括肌;重建膀胱颈后与尿道残端连续缝合,留置三腔导尿管,恢复尿道连续性;取出标本,并立即送往病理科行细胞及组织学检查。

1.3 观察指标

患者基本资料:年龄、术前总前列腺特异性抗原(total prostate-specific antigen, TPSA)、术前游离前列腺特异性抗原(free prostate-specific antigen, FPSA)/总前列腺特异性抗原比值(F/T比值)、吸烟史、饮酒史。术后病理资料:术后Gleason评分、神经侵犯情况、包膜侵犯情况、切缘情况、精囊侵犯情况、病理T分期,对信息缺失较大的资料进行剔除。

1.4 统计学处理

使用统计学软件SPSS 25.0进行相关数据的分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以例数及率(%)表示,组间比较采用卡方检验进行分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 患者一般资料情况

本研究共纳入104例患者,年龄73(69, 77)岁,术前TPSA 10.23(15.92, 26.82)ng/mL, F/T比值0.10±0.42, Gleason评分6~10。其中神经侵犯阳性患者30例,约占28.85%。神经侵犯阴性患者74例,约占71.15%。

2.2 神经侵犯阳性的单因素分析

将危险因素分组后做单因素分析。结果显示年龄、F/T比值、Gleason评分、包膜侵犯、切缘阳性、精囊侵犯、病理T分期比较差异有统计学意义($P<0.05$)。神经侵犯阳性患者和神经侵犯阴性患者吸烟史、饮酒史、术前TPSA比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 神经侵犯阳性的多因素分析

将单因素中 $P<0.05$ 的因素赋值,年龄(≥ 70 岁=0, <70 岁=1)、F/T比值(>0.1 =0, <0.1 =1)、Gleason评分(<8 =0, ≥ 8 =1)、包膜侵犯(否=0, 是=1)、切缘阳性(否=0, 是=1)、精囊侵犯(否=0, 是=1)、病理T分期(<3 =0, ≥ 3 =1)作为自变量,神经侵犯(否=0, 是=1)作为因变量进行二元logistic回归分析。结果显示年龄 <70 岁和切缘阳性是腹腔镜前列腺癌根治术后神经侵犯阳性的独立影响因素($P<0.05$)。年龄 <70 的患者神经侵犯阳性风险是年龄 ≥ 70 的6.099倍,切缘阳性的患者神经侵犯阳性风险是切缘阴性患者的3.794倍。F/T比值、Gleason评分、包膜侵犯、精囊侵犯、病理T分期不是腹腔镜前列腺癌根治术后神经侵犯阳性的独立影响因素($P>0.05$)。Hosmer-Lemeshow拟合度检验($\chi^2=13.693, P>0.05$)说明本次模型通过HL检验,模型拟合优度较好。见表2。

表 1 神经侵犯阳性的单因素分析(n, %)

项目	阳性组 (n=30)	阴性组 (n=74)	χ^2 值	P 值
年龄/岁			9.083	0.003
<70	16(48.5)	17(51.5)		
≥70	14(19.7)	57(80.3)		
吸烟史			1.546	0.214
是	4(18.2)	18(81.8)		
否	26(31.7)	56(68.3)		
饮酒史			0.509	0.476
是	5(22.7)	17(77.3)		
否	25(30.5)	57(69.5)		
术前 TPSA/(ng·mL ⁻¹)			3.877	0.144
<10	6(24.0)	19(76.0)		
10~20	9(21.4)	33(78.6)		
>20	15(40.5)	22(59.5)		
F/T 比值			8.133	0.004
<0.10	23(40.4)	34(59.6)		
≥0.10	7(14.9)	40(85.1)		
Gleason 评分			9.223	0.002
≥8	19(45.2)	23(54.8)		
<8	11(17.7)	51(82.3)		
包膜侵犯			8.978	0.003
是	12(54.5)	10(45.5)		
否	18(22.0)	64(78.0)		
切缘阳性			13.275	0.000
是	17(53.1)	15(46.9)		
否	13(18.1)	59(81.9)		
精囊侵犯			15.170	0.000
是	12(66.7)	6(33.3)		
否	18(20.9)	68(79.1)		
pT≥3			18.338	0.000
是	14(66.7)	7(33.3)		
否	16(19.3)	67(80.7)		

3 讨 论

多项研究表明 PNI 患者的无生化复发生存期和总生存期更短, 无复发生存率更低。Kang MY 等^[7]的研究显示, PNI 患者与无 PNI 患者群体相比, 患者的无生化复发生存期更短。Stankovic M 等^[8]的观察研究发现, 在 1 040 例患者中, 无 PNI 患者的 5 年和

10 年无生化复发生存率分别为 90% 和 81%, PNI 患者的 5 年和 10 年无生化复发生存率分别为 75% 和 63%, 即 PNI 患者的无生化复发生存率明显下降。Zhang LJ 等^[5]的 1 项纳入 13 412 例患者的 Meta 分析报告发现 PNI 与前列腺癌根治术后患者的生化复发显著相关 ($HR=1.23$, 95%CI=1.11~1.36, $P<0.001$)。DeLancey JO 等^[9]的研究发现 PNI 患者前列腺癌根治术后的总生存期更短, 且 PNI 与总生存期独立相关 ($HR=1.57$, 95%CI=1.13~2.18)。Zhao J 等^[10]在回顾转移性前列腺癌患者的总生存期发现, 与无 PNI 患者相比较, PNI 患者的总生存期更短。因此分析和查找导致术后神经侵犯阳性的影响因素尤为重要。Brassell SA 等^[11]的 1 项多中心研究发现, ≥70 岁的前列腺癌患者, 病理分期、Gleason 评分、切缘阳性率都更高, 且生化复发和后续辅助治疗也更常见。故本研究将患者年龄分为 ≥70 岁和 <70 岁, 发现 <70 岁患者的神经侵犯阳性风险更高。Godoy G 等^[12]、Li H 等^[13]的研究也证实了切缘阳性与神经侵犯显著相关, 这一结果与本研究基本一致。

TPSA 检测具有快捷、廉价、简便等优点, 已被广泛应用于前列腺癌的筛选、诊断和随访^[14]。夏晶晶^[15]研究发现前列腺癌神经侵犯阳性与 TPSA 显著相关。本研究中 TPSA 在神经侵犯阳性患者和神经侵犯阴性患者中, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 可能是样本量小引起的。有研究表明 F/T 比值在诊断早期前列腺中有意义, 且与 Gleason 评分相关联^[16~17], 尚未有研究表明 F/T 比值与神经侵犯的关联。郭潇繁^[18]将 F/T 比值用于诊断前列腺癌的 Meta 分析发现 F/T 比值以 0.1 为界时, 诊断前列腺癌的阳性似然比最高。故本研究将 F/T 比值按 0.1 分组, 发现 F/T 比值在单因素分析中具有统计学意义 ($P<0.05$)。

Gleason 评分系统是目前最常用于评价前列腺癌的组织学分级系统, Gleason 分级与许多临床终点有关, 包括临床分期、转移进展和生存率^[19~20]。Zareba P 等^[21]在调查神经侵犯与高风险前列腺癌的研究中发现, 在 849 例根治术后患者中, PNI 在 Gleason 评分更高的患者中更常见, 且 PNI 与高风险前列腺癌显著相关 ($OR=7.4$, 95%CI=3.6~16.6, $P<0.001$)。

表 2 神经侵犯阳性多因素 logistic 回归分析

项目	β	Walds χ^2	P	OR	95%CI
年龄(<70岁)	1.808	8.200	0.004	6.099	1.769~21.023
F/T 比值(<0.1)	0.566	0.963	0.327	1.762	0.568~5.464
Gleason 评分(≥8 分)	0.692	1.375	0.241	1.997	0.628~6.348
包膜侵犯(阳性)	1.152	3.278	0.070	3.164	0.909~11.010
切缘(阳性)	1.334	4.395	0.036	3.794	1.091~13.200
精囊侵犯(阳性)	0.268	0.030	0.862	1.307	0.064~26.856
病理 T 分期(≥T ₃)	1.549	1.087	0.297	4.707	0.256~86.636

DeLancey JO 等^[9]的研究发现 PNI 患者出现前列腺外侵犯、精囊侵犯、切缘阳性的概率更高。Karsiyakali N 等^[22]的研究发现穿刺活检中无 PNI 的患者在预测病理 pT 分期 $\leq 2c$ 和手术切缘阴性的概率更大。Teramoto Y 等^[23]研究发现,与单侧 PNI 相比,双侧 PNI 作为预测因子与预后较差更相关。本研究也证实了 PNI 与多种不良病理特征有关。本研究为单中心回顾性研究,样本量较少,存在一定的选择偏倚和失访偏倚,具有一定局限性,尚需进行多中心、大样本、前瞻性研究进一步证实。

综上所述,年龄、F/T 比值、Gleason 评分、包膜侵犯、切缘阳性、精囊侵犯、病理 T 分期与神经侵犯显著相关,年龄 <70 岁、F/T 比值 <0.1 、Gleason 评分 ≥ 8 、包膜侵犯阳性、切缘阳性、精囊侵犯、病理 T 分期 $\geq T3$ 都会导致神经侵犯阳性率更高。其中年龄 <70 岁、切缘阳性是腹腔镜前列腺癌根治术后神经侵犯阳性的独立危险因素。提示对于 <70 岁的患者,应该根据术后 TPSA 的水平和有无不良病理特征来决定是否需要进一步治疗。对于切缘阳性的患者术后应该给予相应的辅助治疗来降低复发风险,提高患者的无生化复发生存期和总生存期。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA, 2015, 65(1):5-29.
- [2] Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN guidelines[®] insights: prostate cancer, version 1.2023[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(12):1288-1298.
- [3] Niu YQ, Förster S, Muders M. The role of perineural invasion in prostate cancer and its prognostic significance[J]. Cancers, 2022, 14(17):4065.
- [4] 王峰岩. 前列腺癌肿瘤细胞侵犯周围神经与临床病理特征及预后的关系[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(5):875-876.
- Wang FY. Relationship between tumor cells invading peripheral nerves and clinicopathological features and prognosis of prostate cancer[J]. Chin J Public Health Eng, 2021, 20(5):875-876.
- [5] Zhang LJ, Wu B, Zha ZL, et al. Perineural invasion as an independent predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Urol, 2018, 18(1):5.
- [6] Ayala GE, Dai H, Ittmann M, et al. Growth and survival mechanisms associated with perineural invasion in prostate cancer[J]. Cancer Res, 2004, 64(17):6082-6090.
- [7] Kang MY, Oh JJ, Lee S, et al. Perineural invasion and lymphovascular invasion are associated with increased risk of biochemical recurrence in patients undergoing radical prostatectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(8):2699-2706.
- [8] Stankovic M, Wolff L, Wieder T, et al. Perineural invasion as predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following open radical prostatectomy: a single-center experience[J]. World J Urol, 2022, 40(11):2695-2700.
- [9] DeLancey JO, Wood DP Jr, He C, et al. Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy[J]. Urology, 2013, 81(2):354-357.
- [10] Zhao J, Chen J, Zhang M, et al. The clinical significance of perineural invasion in patients with de novo metastatic prostate cancer[J]. Andrology, 2019, 7(2):184-192.
- [11] Brassell SA, Rice KR, Parker PM, et al. Prostate cancer in men 70 years old or older, indolent or aggressive: clinicopathological analysis and outcomes[J]. J Urol, 2011, 185(1):132-137.
- [12] Godoy G, Tareen BU, Lepor H. Site of positive surgical margins influences biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. BJU Int, 2009, 104(11):1610-1614.
- [13] Li H, Chang XF, Du YQ. Perineural invasion detected in prostate biopsy is a predictor of positive surgical margin of radical prostatectomy specimen: a Meta-analysis[J]. Andrologia, 2022, 54(5):e14395.
- [14] 孙颖浩. 我国前列腺癌的研究现状[J]. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25(2):77-80.
- Sun YH. Research status of prostate cancer in China[J]. Chin J Urol, 2004, 25(2):77-80.
- [15] 夏晶晶. TRUS 引导前列腺活检组织中前列腺癌神经侵犯的相关因素分析[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.
- Xia JJ. Analysis of related factors of TRUS-guided prostate cancer neurological invasion in prostate biopsy[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2019.
- [16] 李亚朋, 曹凤宏, 李晓强. t-PSA 和 f/t-PSA 对前列腺癌的诊断意义及其与 Gleason 评分的相关性分析[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(4):492-493, 496.
- Li YP, Cao FH, Li XQ. Significance of t-PSA and f/t-PSA in diagnosis of prostatic cancer and analysis on their correlation with Gleason score [J]. J Mod Med Health, 2016, 32(4):492-493, 496.
- [17] 张磊, 洪宝发. 血清总前列腺特异抗原及其 F/T 比值对前列腺癌诊断价值的研究[J]. 中华保健医学杂志, 2009, 11(2):134-136.
- Zhang L, Hong BF. Significance of serum PSA, F-PSA/T-PSA ratio in diagnosis of prostate cancer[J]. Chin J Health Care Med, 2009, 11(2):134-136.
- [18] 郭潇繁, 许海楠, 张晓宇, 等. 总前列腺特异性抗原为 4~10 ng/mL 时血清游离前列腺特异性抗原/总前列腺特异性抗原用于前列腺癌诊断的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(10):1164-1168.
- Guo XF, Xu HN, Zhang XY, et al. Systematic evaluation of serum free prostate specific antigen/total prostate specific antigen in the diagnosis of prostate cancer when total prostate specific antigen is 4~10 ng/mL[J]. Chinese Journal of evidence-based Medicine, 2010, 10(10):1164-1168.
- [19] Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate[J]. Mod Pathol, 2004, 17(3):292-306.
- Guo XF, Xu HN, Zhang XY, et al. The accuracy of f/t-PSA for diagnosing prostate cancer with at-PSA level of 4~10 ng/mL: a systematic review and Meta-analysis[J]. Chin J Evid Based Med, 2010, 10(10):1164-1168.
- [20] de la Calle CM, Mamawala MM, Landis P, et al. Clinical significance of perineural invasion in men with grade group 1 prostate cancer on active surveillance[J]. J Urol, 2023, 209(1):180-186.
- [21] Zareba P, Flavin R, Isikbay M, et al. Perineural invasion and risk of lethal prostate cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(5):719-726.
- [22] Karsiyakali N, Bulent Ozgen M, Ozveren B, et al. The association between perineural invasion in mpMRI-targeted and/or systematic prostate biopsy and adverse pathological outcomes in robot-assisted radical prostatectomy[J]. Actas Urol Esp, 2022, 46(6):377-384.
- [23] Teramoto Y, Numbere N, Wang Y, et al. Clinical significance of perineural invasion by prostate cancer detected on needle core biopsy [J]. Am J Clin Pathol, 2023, 159(2):116-119.

(责任编辑:冉明会,曾玲)