论著

文章编号:1000-5404(2011)13-1388-04

新辅助内分泌联合治疗与单纯根治性手术对前列腺癌预后和疗效的Meta分析

王家武,姜 庆,樊晓栋 (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院泌尿外科)

【摘要】 **目的** 系统评价新辅助内分泌治疗局限性前列腺癌的有效性。**方法** 计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库。检索时间为1993-2010年。并追查已纳入文献的参考文献。收集有关新辅助内分泌治疗与单纯根治性手术治疗前列腺癌的随机对照研究,并按Cochrane协作网推荐的方法进行系统评价。**结果** 共纳入18项研究,4 267例患者。Meta分析结果显示:新辅助内分泌治疗对精囊浸润率无显著改善,但可以改善前列腺癌无生化复发生存率(*RR* 1.41,95% *CI* = 1.12 ~ 1.78, *P* = 0.003),显著降低手术切缘阳性率(*RR* 0.48, 95% *CI* = 0.43 ~ 0.53, *P* < 0.05)、淋巴结转移率(*RR* 0.64, 95% *CI* = 0.44 ~ 0.93, *P* = 0.02)。**结论** 新辅助内分泌治疗可以显著降低手术切缘阳性率、淋巴结转移率及前列腺癌无生化复发生存率,但对精囊浸润率无改善。

【关键词】 新辅助内分泌治疗;前列腺癌;Meta分析
【中图法分类号】 R737.25;R730.5;R181.23 【文献标志码】 A

Prognosis and efficacy of new adjuvant combination endocrine therapy versus radical surgery for prostate cancer: a meta-analysis study

Wang Jiawu, Jiang Qing, Fan Xiaodong (Department of Urology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

【**Abstract**】 **Objective** To assess the efficacy of neo-adjuvant hormone therapy (NHT) in localized advanced prostate cancer. **Methods** We searched Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese Journal Full-text Database (Chinese National Knowledge Infrastructure, CNKI), China Scientific Journal Database (CSJD, VIP database) and Wanfang Database for randomized trials comparing NHT plus radical prostatectomy with radical prostatectomy alone published during 1993 to 2010. Data were extracted and evaluated by two reviewers independently with a designed extraction form recommended by Cochrane, The references in the extracted literature were also retrieved. The RevMan 5.0 software was used for data analysis. **Results** Eighteen randomized trials involving 4 267 patients were included. The results of meta-analyses indicated that NHT prior to prostatectomy did not improve positive seminal vesicles rates, but did significantly improve disease-free survival (*RR* = 1.41, 95% *CI* 1.12 to 1.78, *P* = 0.003), and significantly reduced positive margin rates (*RR* = 0.48, 95% *CI* 0.43 to 0.53, *P* < 0.00001), lymph node invasion (*RR* = 0.64, 95% *CI* 0.44 to 0.93, *P* = 0.02). **Conclusion** NHT plus radical prostatectomy significantly reduces positive margin rates and lymph node invasion and improves disease-free survival rates, but has no effect on positive seminal vesicles rates.

【**Key words**】 neo-adjuvant hormonal therapy; prostate cancer; meta-analysis

Corresponding author: Jiang Qing, Tel: 86-23-63693574, E-mail: jq001002@sina.com

前列腺癌是美国男性常见的肿瘤之一。我国前列腺癌的发病率虽然明显低于美国,但近年来呈逐年上升趋势,严重威胁男性健康的重要疾病之一。近几年来,有文献报道前列腺癌根治术辅以药物或手术去势,联合抗雄激素治疗的全雄激素阻断方法可以减少肿瘤体积、降低临床分期、降低前列腺切缘肿瘤阳性率、延长生存率,同时将根治术的适应证扩大至T_3期[1]。但前列腺癌根治术前是否需要进行内分泌治疗一直存有争议。本研究运用荟萃(Meta)分析对国外以往研究结果进行系统评价,供临床参考。

【通信作者】 姜 庆,电话:(023)63693574,E-mail:jq001002@sina.com

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究对象　病理诊断为局限性前列腺癌患者。

1.1.2 干预措施　实验组：前列腺癌根治术前行新辅助内分泌治疗，不论使用何种内分泌药物、药物剂量及治疗时间。对照组：单纯行前列腺癌根治术。

1.1.3 结局指标　主要测量指标为肿瘤切缘阳性率、淋巴结转移阳性率、精囊浸润率及无生化复发生存率。

1.1.4 研究类型　国外已发表的关于比较新辅助内分泌联合前列腺癌根治术与单纯前列腺癌根治术的随机对照研究，语种限制为英文，无论其是否采用盲法及隐藏分配方案。

1.2 检索策略

以前列腺癌、新辅助内分泌治疗、Meta 分析等检索词的主题词和自由词全面检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMBASE。同时检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库，检索时间为 1993 – 2010 年。并追查纳入文献的参考文献。检索词：Neo-adjuvant hormonal therapy，prostate cancer。

1.3 文献筛选

采用事先制定的数据提取表提取数据。由 2 名评价人员进行独立选择、提取资料，并交叉核对，确保所提取文献和质量评价一致，意见不一致时通过讨论或向专家咨询解决。提取主要内容包括：①一般资料：题目、作者、发表时间；②研究特征：研究对象、病例数、干预措施及质量控制；③观察指标：切缘阳性率、精囊浸润率、淋巴结转移率及无生化复发生存率。

1.4 方法学质量评价与资料提取

所纳入的文献均采用 Cochrane Handbook 5.0.1 评价标准，对其随机方法、分配隐藏、盲法、不完整结果数据、选择性报告、其他偏倚来源等六方面进行质量评价。

1.5 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。各效应量均以相对危险度（riskratio，*RR*）及 95% 可信区间（confidence interval，*CI*）表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。当各研究间有统计学同质性（$P > 0.05$，$I^2 < 50\%$）时，采用固定效应模型，反之，采用随机效应模型。

2 结果

2.1 检索结果

初检文献 695 篇，阅读题目、摘要，排除非随机对照试验、重复发表文献、非临床研究文献 650 篇，经过阅读全文，因观察指标不一致、缺乏原始数据，排除 27 篇，最终纳入 18 项 RCT 研究，共计 4 267 例患者[2-19]。

2.2 方法学质量评价

纳入的 18 项 RCT 中所有研究均未描述具体的随机方法，所有研究均未提及是否实施分配隐藏和盲法，Jadad 评分均为 2 分。

2.3 统计分析结果

2.3.1 切缘阳性率　所纳入研究中，3 项研究未报道了前列腺肿瘤切缘阳性率，剩余 15 篇进行 Meta 分析，异质性检验结果（$P = 0.14$，$I^2 = 29\%$）提示 15 项研究同质，采用固定效应模型分析，结果为 $RR = 0.48$，95% *CI* 为（0.43，0.53），$P < 0.05$（图 1）。

2.3.2 淋巴结转移情况　5 项研究报道了手术后病检淋巴结阳性情况，异质性检验结果（$P = 0.31$，$I^2 = 16\%$）提示同质性好，故采用固定效应模型，Meta 分析结果为 $RR = 0.64$，95% *CI* 为（0.44，0.93），$P < 0.05$（图 2）。

纳入研究	实验组		对照组		权重（%）	比值比[95% *CI*]
	切缘阳性例数	总例数	切缘阳性例数	总例数		
Aus [11]	15	63	29	63	4.0	0.52[0.31,0.87]
Bruce L. Dakin [5]	5	30	4	31	0.5	1.29[0.38,4.35]
Gunnar Aus [8]	13	55	25	55	3.5	0.52[0.30,0.91]
Hein Van Poppel [7]	18	65	23	62	3.3	0.75[0.45,1.24]
Klotz [12]	28	112	59	101	8.6	0.43[0.30,0.61]
Labrie [3]	7	90	24	71	3.7	0.23[0.11,0.50]
Mark S. Soloway [4]	24	138	65	144	8.9	0.39[0.26,0.58]
Prezioso [15]	35	91	55	92	7.6	0.64[0.47,0.88]
S. Larry. Goldenberg [6]	28	101	59	91	8.6	0.43[0.30,0.61]
Schulman [13]	49	245	96	242	13.4	0.50[0.38,0.68]
Selli [16]	40	143	68	122	10.2	0.50[0.37,0.68]
Solomon [10]	18	156	42	119	6.6	0.33[0.20,0.54]
Soloway [14]	24	149	65	154	8.9	0.38[0.25,0.58]
Witjes [2]	44	164	87	190	11.2	0.59[0.44,0.79]
Xu Gao [9]	2	12	7	19	0.8	0.45[0.11,1.83]
合并效应量	350	1 614	708	1 556		0.48[0.43,0.53]

异质性检验：$\chi^2 = 19.79$，$df = 14$（$P = 0.14$）；$I^2 = 29\%$

总效应：$Z = 13.58$（$P < 0.05$）

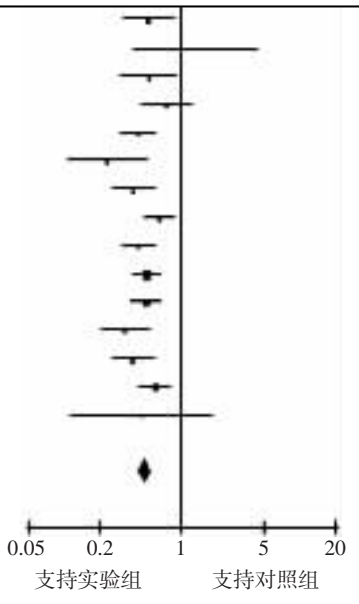


图 1　新辅助内分泌治疗 + 前列腺根治术与单纯前列腺根治术手术切缘阳性率比较的 Meta 分析

纳入研究	实验组		对照组		权重(%)	比值比[95% *CI*]
	淋巴结转移例数	总例数	淋巴结转移例数	总例数		
Gunnar Aus[8]	3	55	9	55	14.0	0.33[0.10,1.17]
Mark S. Soloway[4]	8	138	9	144	13.7	0.93[0.37,2.34]
S. Larry. Goldenberg[6]	7	109	3	91	5.1	1.95[0.52,7.32]
Witjes[2]	21	164	44	190	63.5	0.55[0.34,0.89]
Xu Gao[9]	1	12	3	19	3.6	0.53[0.06,1.83]
合并效应量	40	478	68	499	100.0	0.64[0.44,0.93]

异质性检验：$\chi^2=4.78$，$df=4$（$P=0.31$）；$I^2=16\%$

总效应：$Z=2.34$（$P=0.02$）

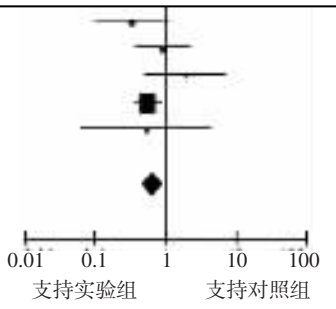


图2 新辅助内分泌治疗+前列腺根治术与单纯前列腺根治术淋巴结转移率比较的Meta分析

纳入研究	实验组		对照组		权重(%)	比值比[95% *CI*]
	精囊浸润例数	总例数	精囊浸润例数	总例数		
Gunnar Aus[8]	8	55	12	55	25.9	0.67[0.30,1.50]
Mark S. Soloway[4]	20	138	30	144	34.1	0.70[0.42,1.16]
S. Larry. Goldenberg[6]	28	101	13	91	31.9	1.94[1.07,3.51]
Xu Gao[9]	1	12	4	19	8.1	0.40[0.05,3.13]
合并效应量	57	306	59	309	100.0	0.64[0.44,0.93]

异质性检验：$\chi^2=8.38$，$df=3$（$P=0.04$）；$I^2=64\%$

总效应：$Z=0.28$（$P=0.78$）

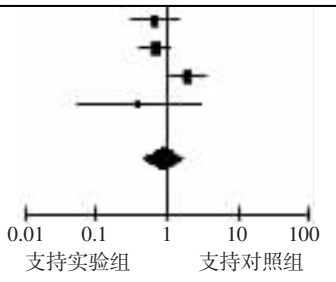


图3 新辅助内分泌治疗+前列腺根治术与单纯前列腺根治术精囊浸润率比较的Meta分析

纳入研究	实验组		对照组		权重(%)	比值比[95% *CI*]
	无生化复发例数	总例数	无生化复发例数	总例数		
Aus[11]	27	63	22	63	14.1	1.23[0.79,1.91]
Denham[17]	102	265	74	270	21.9	1.401.10,1.80]
Gunnar Aus[8]	28	55	17	55	13.1	1.65[1.03,2.64]
Laverdiere[18]	34	63	21	43	16.2	1.11[0.75,1.62]
Pilepich[19]	49	226	17	230	11.7	2.93[1.74,4.94]
Witjes[2]	83	164	83	190	23.0	1.16[0.93,1.45]
合并效应量	323	836	234	851	100.0	1.41[1.12,1.78]

异质性检验：$\chi^2=12.89$，$df=5$（$P=0.02$）；$I^2=61\%$

总效应：$Z=2.93$（$P=0.003$）

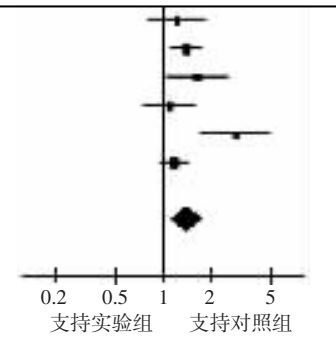


图4 新辅助内分泌治疗+前列腺根治术与单纯前列腺根治术无生化复发率比较的Meta分析

2.3.3 精囊的肿瘤浸润率 4项研究报道了精囊的肿瘤浸润率，异质性检验结果（$P=0.04$，$I^2=64\%$）表明结果尚不能认为无异质性，采用随机效应模型。结果为 $RR=0.91$，95% *CI* 为（0.47，1.75），$P=0.78$，差异无统计学意义（图3）。

2.3.4 无生化复发生存率 6项研究报道了前列腺癌根治术后无生化复发生存率，异质性检验（$P=0.02$，$I^2=42\%$）表明结果存在异质性，采用随机效应模型。结果为 $RR=1.41$，95% *CI* 为（1.12，1.78），$P=0.003$，差异具有统计学意义（表4）。

3 讨论

前列腺癌新辅助内分泌治疗最早由 Vallett[20] 提出，主要是指在前列腺癌患者进行局部根治性治疗前实施辅助性的内分泌治疗，以期达到减少手术切缘阳性率，减小肿瘤体积，降低肿瘤分期，增加手术切除机会，提高治愈率的目的。大部分前列腺癌是激素依赖性肿瘤，通过新辅助内分泌治疗，可以控制肿瘤进展，改善局部根治治疗的效果。

新辅助内分泌治疗药物的选择，目前大多采用黄体生成素释放激素类似物和抗雄激素的联合治疗，前者包括亮丙瑞林、诺雷德。而非甾体抗雄激素药物有福至尔、康士德等。据相关文献[21]报道任何黄体生成素释放激素类似物及非甾体类抗雄激素的联合使用，相比于单独用药其有效性无显著差异。

目前关于根治性前列腺切除术前的新辅助内分泌治疗应该持续多长时间仍存在争议，尚无统一标准。

有文献[22]报道,常规 3 个月的术前新辅助内分泌治疗疗程较短,不足以产生疗效。而大于 3 个月的新辅助内分泌治疗可改善前列腺癌患者的预后,部分结果具有统计学意义,但是最佳治疗疗程仍较难确定。不管辅以何种根治术新辅助内分泌治疗,其目的都应该使 PSA 水平达到或低于“最低点”,最大限度地杀灭激素依赖性肿瘤细胞。据相关文献[23]报道,在治疗过程中,出现这个“最低点”的时间与术前新辅助内分泌治疗的时间长短无明显相关性,所以新辅助治疗的疗程延长不一定改善患者的预后。

本研究表明新辅助内分泌治疗可以显著降低手术切缘阳性率、淋巴结转移率及前列腺癌无生化复发存活率,但对精囊浸润率无改善。当然在选择本研究的结果作为参考时,尚需结合其他研究成果、专家意见、个人临床经验以及患者的实际情况,在临床实践中做出恰当合理的调整。

参考文献:

[1] Fair W R, Aprikian A, Sogani P, *et al*. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer[J]. Cancer, 1993, 71(3 Suppl):1031 – 1038.

[2] Witjes W P, Schulman C C, Debruyne F M. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination theray in T2 – 3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer[J]. Urology, 1997, 49(3A Suppl):65 – 69.

[3] Labrie F, Cusan L, Gomez J L, *et al*. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience[J]. Urology, 1997, 49(3A Suppl):56 – 64.

[4] Soloway M S, Sharifi R, Wajsman Z, *et al*. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2(T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group[J]. J Urol, 1995, 154(2 Pt 1):424 – 428.

[5] Dalkin B L, Ahmann F R, Nagle R, *et al*. Randomized study of neoadjuvant testicular androgen ablation therapy before radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer[J]. J Urol, 1996, 155(4):1357 – 1360.

[6] Goldenberg S L, Klotz L H, Srigley J, *et al*. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group[J]. J Urol, 1996, 156(3): 873 – 877.

[7] Van-Poppel H, De-Ridder D, Elgamal A A, *et al*. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. The Belgian Uro-Oncological Study Group[J]. J Urol 1995, 154(2 Pt 1):429 – 434.

[8] Aus G, Abrahamsson P A, Ahlgren G, *et al*. Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year followup[J]. J Urol, 1998, 159(6):2013 – 2017.

[9] Gao X, Zhou T, Tang Y J, *et al*. Neoadjuvant hormonal deprivation for patients undergoing radical prostatectomy[J]. Asia J Androl, 2009, 11(1):127 – 130.

[10] Solomon M H, McHugh T A, Dorr R P, *et al*. Hormone ablation therapy as neoadjuvant treatment to radical prostatectomy[J]. Clin Invest Med, 1993, 16(6):532 – 538.

[11] Aus G, Abrahamsson P A, Ahlgren G, *et al*. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial[J]. BJU Int, 2002, 90(6):561 – 566.

[12] Klotz L H, Goldenberg S L, Jewett M A, *et al*. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy[J]. J Urol, 2003, 170(3):791 – 794.

[13] Schulman CC, Debruyne F M, Forster G, *et al*. 4-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer[J]. Eur Urol, 2000, 38(6):706 – 713.

[14] Soloway M, Pareek K, Sharifi R, *et al*. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results[J]. J Urol, 2002, 167(1):112 – 116.

[15] Prezioso D, Lotti T, Polito M, *et al*. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study[J]. Urol Int, 2004, 72(3):189 – 195.

[16] Selli C, Montironi R, Bono A, *et al*. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer[J]. J Clin Pathol, 2002, 55(7): 508 – 513.

[17] Denham J W, Steigler A, Lamb D S, *et al*. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(11):841 – 850.

[18] Laverdiere J, Nabid A, De-Bedoya L D, *et al*. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2 T3 prostate cancer[J]. J Urol, 2004, 171(3):1137 – 1140.

[19] Pilepich M V, Winter K, John M J, *et al*. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86 10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50(5):1243 – 1252.

[20] Vallett B S. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilater orchiectomy[J]. Delaware Med J, 1944, 16:18 – 20.

[21] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials[J]. Lancet, 2000, 355(9214):1491 – 1498.

[22] Pendleton J, Pisters L L, Nakamura K, *et al*. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy: where have we been? Where are we going[J]. Urol Oncol, 2007, 25(1):11 – 18.

[23] Ludgate C M, Bishop D C, Pai H, *et al*. Neoadjuvant hormone therapy and external-beam radiation for localized high-risk prostate cancer: the importance of PSA nadir before radiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(5):1309 – 1315.

(收稿 2010-11-19 修回 2011-02-26)
(编辑 邓强庭)