

# 术前激素治疗在局限性前列腺癌治疗中的地位：一项基于6个随机对照试验的荟萃分析\*

李涛<sup>1,2</sup>, 杨克虎<sup>1,2</sup>, 田金徽<sup>2</sup>, 陈一戎<sup>3</sup>, 李朝彬<sup>4</sup>, 郭柏鸿<sup>3</sup>, 李国平<sup>1,3</sup>, 郭庆华<sup>5</sup>

## Role of preoperative hormone therapy in localised prostate cancer: Meta-analysis based on six randomized controlled trials

Li Tao<sup>1,2</sup>, Yang Ke-hu<sup>1,2</sup>, Tian Jin-hui<sup>2</sup>, Chen Yi-rong<sup>3</sup>, Li Chao-bin<sup>4</sup>, Guo Bai-hong<sup>3</sup>, Li Guo-ping<sup>3</sup>, Guo Qing-hua<sup>5</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Previous research has demonstrated that preoperative hormone therapy relieved clinical and pathological stages of prostatic carcinoma patients, reduced positive ratio of incisional margin; however, it did not increase disease-free survival rate. Worth of preoperative hormone therapy for prostatic carcinoma remains unclear.

**OBJECTIVE:** To assess the role of preoperative hormone therapy in localised prostate cancer.

**METHODS:** Articles were searched from PubMed, Embase, Cochrane Library (No. 4, 2009), Chinese biomedical literature database, Chinese Scientific Journals full-text database, and Chinese Journal full-text database (published before October, 2009). Randomized controlled trials which were diagnosed as localised prostate cancer using pathology and cytology were included. The sex and nationality were not limited, and patients did not have severe heart and lung diseases. Prostatic carcinoma which occurred later or repeatedly was excluded. Otherwise, randomized controlled trails which were coincidence with the inclusion criteria were also included. Review Manager 5.0 published by Cochrane was used for statistical analysis. Overall survival rate, disease-free survival rate, positive surgical margin rate, positive lymph node rate, and seminal vesicle invasion rate were evaluated.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Six randomized controlled trials totaling 1 027 participants were included. The result of meta analysis showed that there was no significant difference in overall survival rate [ $RR=0.94$ , 95% $CI$  (0.86, 1.02)], disease-free survival rate [ $RR=1.02$ , 95% $CI$  (0.89, 1.17)], positive lymph node rate [ $RR=0.86$ , 95% $CI$  (0.47, 1.57)], and seminal vesicle invasion rate [ $RR=1.09$ , 95% $CI$  (0.74, 1.59)] between single prostatectomy and preoperative hormone therapy plus prostatectomy, while there was significant difference in positive surgical margin rate [ $RR=0.46$ , 95% $CI$  (0.32, 0.66)]. This suggested that preoperative hormonal therapy prior to prostatectomy did not improve survival rate, positive lymph nodes rate and seminal vesicle invasion rate; however, there was a significant reduction in the positive surgical margin rate.

Li T, Yang KH, Tian JH, Chen YR, Li CB, Guo BH, Li GP, Guo QH. Role of preoperative hormone therapy in localised prostate cancer: Meta-analysis based on six randomized controlled trials. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(11): 1931-1934. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

### 摘要

**背景:** 研究已证实术前激素治疗减低了前列腺癌患者的临床分期和病理分期, 减少了切缘阳性率, 但是并没有提高患者的无病生存率。目前术前激素治疗前列腺癌的价值尚无定论。

**目的:** 评价术前激素治疗在治疗局限性前列腺癌中的作用。

**方法:** 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library(2009年第4期)、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库中 2009年10月前发表的文章, 手工检索相关领域的杂志。纳入随机对照试验, 经病理学及细胞学检查确诊为局限性前列腺癌的患者, 性别和民族不限, 没有严重的心肺疾病; 排除晚期或是复发的前列腺癌患者。同时从纳入文献的参考文献中查找符合要求的随机对照试验。采用国际 Cochrane 协作组提供的 Revman 5.0 软件进行统计分析。主要评价无病生存率、切缘阳性率、淋巴结阳性率、精囊浸润率 4 个结局指标。

**结果与结论:** 共纳入 6 篇随机对照试验合计 1 027 人, meta 分析结果显示: 与单纯的前列腺癌手术相比, 术前激素治疗联合前列腺癌手术在无病生存率 [ $RR=1.02$ , 95% $CI$  (0.89, 1.17)], 淋巴结阳性率 [ $RR=0.86$ , 95% $CI$  (0.47, 1.57)]、精囊浸润率 [ $RR=1.09$ , 95% $CI$  (0.74, 1.59)] 方面差异无显著性意义, 而在手术切缘阳性率 [ $RR=0.46$ , 95% $CI$  (0.32, 0.66)] 方面差异有显著性意义。提示术前激素治疗联合前列腺癌根治术能减低局限性前列腺癌患者的手术切缘阳性率, 但是并不能提高患者的无病生存率、淋巴结阳性率、精囊浸润率。

**关键词:** 激素; 前列腺切除术; 前列腺癌; 荟萃分析; 随机对照

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.11.008

李涛, 杨克虎, 田金徽, 陈一戎, 李朝彬, 郭柏鸿, 李国平, 郭庆华. 术前激素治疗在局限性前列腺癌治疗中的地位: 一项基于 6 个随机对照试验的荟萃分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(11):1931-1934.

[http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

<sup>1</sup>First Clinical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; <sup>2</sup>Evidence Based Medicine Center of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; <sup>3</sup>Department of Urinary Surgery, People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; <sup>4</sup>Department of Andrology, Baoji Maternal and Child Health Hospital, Baoji 721000, Shaanxi Province, China; <sup>5</sup>Department of Andrology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Li Tao★, Studying for master's degree, First Clinical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Chen Yi-rong, Chief physician, Doctoral supervisor, Department of Urinary Surgery, People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China cyirong@yahoo.com

Received: 2009-12-18  
Accepted: 2010-01-18

<sup>1</sup> 兰州大学第一临床医学院, 甘肃省兰州市 730000;  
<sup>2</sup> 兰州大学循证医学中心, 甘肃省兰州市 730000;  
<sup>3</sup> 甘肃省人民医院泌尿外科, 甘肃省兰州市 730000;  
<sup>4</sup> 陕西省宝鸡市妇幼保健院男科, 陕西省宝鸡市 721000;  
<sup>5</sup> 兰州大学第一医院男科, 甘肃省兰州市 730000

李涛\*, 男, 1970年生, 陕西省宝鸡市人, 汉族, 1992年西安医科大学临床医学专业毕业, 在读硕士, 主要从事泌尿外科与男科学方面的研究。

通讯作者: 陈一戎, 主任医师, 博士生导师, 甘肃省人民医院泌尿外科, 甘肃省兰州市 730000  
 cyirong@yahoo.com

中图分类号: R318  
 文献标识码: A  
 文章编号: 1673-8225 (2010)11-01931-04

收稿日期: 2009-12-18  
 修回日期: 2010-01-18  
 (20091218018/WLMH)

## 0 引言

前列腺癌是男性生殖系统最常见的恶性肿瘤, 其发病率在欧美国家较高, 东南亚最低<sup>[1]</sup>。前列腺癌发病的高危因素包括年龄、遗传、性激素、种族、饮食、生活方式、药物、环境等, 其中年龄是最主要的危险因素<sup>[2]</sup>。前列腺癌是最易发生骨转移的恶性肿瘤, 80%以上的晚期前列腺癌患者以发生骨转移为特征<sup>[3]</sup>。发生骨转移的前列腺癌患者中位生存期约3年<sup>[4]</sup>。局限性前列腺癌是指肿瘤局限于前列腺尚未浸透包膜, 尚未发现区域淋巴结转移或远处转移的临床T1和T2期肿瘤。治疗方法有手术、放疗、激素治疗等, 其中前列腺癌根治术是最有效的方法之一。一些研究已证实术前激素治疗减低了前列腺癌患者的临床分期和病理分期, 减少了切缘阳性率<sup>[5-6]</sup>。目前术前激素治疗前列腺癌的价值尚无定论。本文用荟萃分析的方法评价了其在局限性前列腺癌治疗中的价值, 以期为临床决策提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 文献检索** 检索了Cochrane Library (2009第4期), PubMed, EMBASE, 中国生物医学文献数据库, 中国期刊全文数据库, 维普中文科技期刊数据库, 检索日期从建库到2009-10。追查已纳入文献和相关综述的参考文献。检索重要的学术机构网站: 欧洲医学肿瘤协会(ESMO)、美国临床肿瘤学会(ASCO)、中国临床肿瘤学会(CSCO)。如试验报告不详或资料缺乏, 通过信件与作者进行联系获取。

英文检索式: (prostate cancer OR prostate neoplasm) AND neoadjuvant hormonal therapy AND radical prostatectomy。

中文检索式: 前列腺癌AND激素治疗AND前列腺癌根治术。

### 1.2 纳入排除标准

**研究类型:** 随机对照和半随机对照试验。

**研究对象:** 经病理学及细胞学检查确诊为局限性前列腺癌的患者, 性别和民族不限, 没有严重的心肺疾病。排除晚期或复发的前列腺癌患者。

**干预措施:** 术前激素治疗联合前列腺切除术 versus 前列腺切除术。

### 1.3 文献质量评价

两位研究人员独立地对

符合纳入标准的试验进行资料提取, 填写资料提取表格, 并交叉核对提取的资料, 如有分歧协商解决或由第三研究者协助解决。

纳入研究的方法学质量评价按照Cochrane 5.0手册推荐的随机对照试验的质量评价标准进行<sup>[7]</sup>。评价指标包括: 随机序列的产生、分配隐藏、盲法、数据缺失、选择性报道结果、其他可能偏倚, 每个指标按照发生偏倚由低到高的可能性, 分为A(adequate), B(unclear), C(inadequate)三级。

### 1.4 结局指标

**主要测量指标:** 无病生存率(disease-free survival)、切缘阳性率(positive surgical margin rate)。

**次要测量指标:** 淋巴结阳性率(Positive lymph nodes rate)、精囊浸润率(seminal vesicle invasion rate)。

**1.5 统计学分析** 采用国际Cochrane协作组提供的Revman 5.0软件, 计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, MD)或标准化均数差(standard mean difference, SMD); 计数资料采用风险比(risk ratio, RR)为疗效分析统计量, 各效应量均以95%可信区间(confidence interval, CI)表示, 首先进行异质性检验, 试验间异质性采用卡方检验, 当结果不存在异质性时( $I^2 < 50\%$ ,  $P > 0.10$ ), 采用固定效应模型, 如研究间存在异质性, 分析异质性产生的原因, 若无临床异质性, 采用随机效应模型, 若有临床异质性可根据其来源做亚组分析或是敏感性分析, 若异质性过大, 则采用描述性分析, 必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。无法合并的指标采用描述性方法。

## 2 结果

**2.1 纳入研究的特点** 初检出相关文献609篇, 阅读题名、摘要, 剔除591篇。剩余18篇阅读原文, 再排除12篇文献。共有6篇文献符合纳入标准<sup>[8-13]</sup>。2位分析员在数据提取上达成一致意见, 所有研究均为前瞻性随机对照试验, 包括1 027例患者。

**2.2 基线分析及质量评价** 6篇研究只有4篇提到了具体的随机方法<sup>[10-13]</sup>, 其余2篇未描述<sup>[8-9]</sup>。只有2篇研究分配隐藏方法正确<sup>[11, 13]</sup>, 有一篇研究为开放标签未使用盲法<sup>[11]</sup>, 其余研究均未描述是否使用盲法<sup>[8-10, 12-13]</sup>, 联系作者后未收到回复。

纳入各研究基本特征如下:

研究(年)	国家	年龄(岁)	样本量	结局指标	纳入患者的特征	干预措施
Dalkin <i>et al</i> <sup>[8]</sup> (1996)	美国	-	56	切缘阳性率、淋巴结阳性率	PSA > 4.0 µg/L, 病理分期 T1c、T2a 和 T2b	术前使用 LHRH 12 周、vs.单独的前列腺癌根治术
Labrie <i>et al</i> <sup>[9]</sup> (1997)	加拿大	46~72	161	切缘阳性率	病理分期 B0-C2 局限性前列腺癌患者	术前使用 LHRH 12 周、vs.单独的前列腺癌根治术
Soloway <i>et al</i> <sup>[10]</sup> (2002)	美国	< 75	303	无病生存率、切缘阳性率、淋巴结阳性率、精囊腺浸润率	病理分期 T2b 局限性前列腺癌患者	术前每月皮下亮丙瑞林 7.5 mg, 氟他米特 250 mg tid 共 3 个月、vs.单独的前列腺癌根治术
Klotz <i>et al</i> <sup>[11]</sup> (2003)	加拿大	64	192	无病生存率、切缘阳性率、淋巴结阳性率	PSA>4.0 µg/L, 病理分期 T1b~T2c, 以前未治疗的局限性前列腺癌患者	术前每天用醋酸环丙氯地孕酮 300 mg 12 周 vs.单独的前列腺癌根治术
Prezioso <i>et al</i> <sup>[12]</sup> (2004)	意大利	65	167	疾病复发率、PSA 水平、切缘阳性率、淋巴结阳性率	病理分期 T1a~T2b 局限性前列腺癌患者	术前每周用醋酸环丙氯地孕酮 300 mg 3 周 vs.单独的前列腺癌根治术
Yee <i>et al</i> <sup>[13]</sup> (2009)	美国	61	148	PSA 水平	纳入的患者均未接受过化疗、放疗、激素治疗的局限性前列腺癌患者	术前每月接受醋酸性瑞林 3.6 mg 治疗 1 次, 氟他米特 250 mg tid 共 3 个月 vs.单独的前列腺癌根治术

LHRH: 黄体生成素释放激素; PSA: 前列腺特异抗原; tid: 3次/d, 每次1粒

纳入研究的文献的质量:

第一作者	随机序列产生	分配隐藏	盲法	数据缺失	选择性报道	其他偏倚
Dalkin BL <sup>[8]</sup>	B	B	B	A	C	B
Labrie F <sup>[9]</sup>	B	B	B	A	C	B
Soloway MS <sup>[10]</sup>	A	B	B	B	A	B
Klotz LH <sup>[11]</sup>	A	A	C	B	A	B
Prezioso D <sup>[12]</sup>	A	B	B	A	A	B
Yee DS <sup>[13]</sup>	A	A	B	A	B	B

### 2.3 Meta分析结果

**无病生存率:** 有 2 篇研究报道了术前激素治疗联合前列腺癌根治术与手术治疗局限性前列腺癌的无病生存率<sup>[10-11]</sup>, 共纳入 516 例患者, meta 分析结果显示: 两组在无病生存率方面差异无显著性意义[RR=1.02, 95%CI (0.89, 1.17)], 纳入研究间无异质性(I<sup>2</sup>=37%, P=0.21), 采用固定效应模型分析, 见图 1。

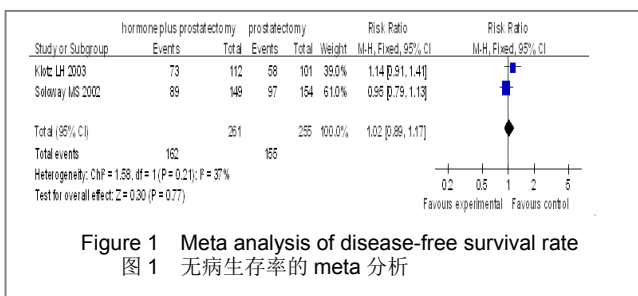


Figure 1 Meta analysis of disease-free survival rate  
图 1 无病生存率的 meta 分析

**手术切缘阳性率:** 有 5 篇研究报道了术前激素治疗联合前列腺癌根治术与手术治疗局限性前列腺癌的手术切缘阳性率<sup>[8-12]</sup>, 共纳入 829 例患者, meta 分析结果显

示: 两组在手术切缘阳性率方面差异有显著性意义 [RR=0.46, 95%CI (0.32, 0.66)], 纳入研究间有异质性 (I<sup>2</sup>=62%, P=0.03), 纳入研究间无临床异质性, 采用随机效应模型分析, 见图 2。

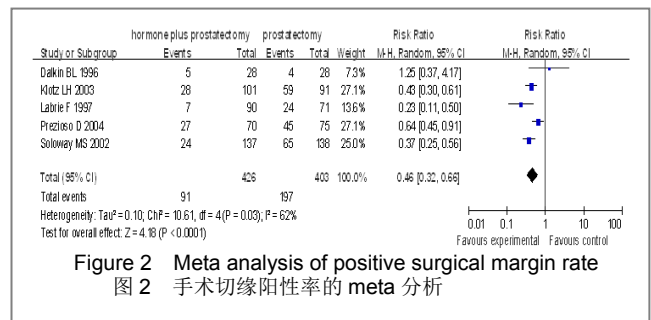


Figure 2 Meta analysis of positive surgical margin rate  
图 2 手术切缘阳性率的 meta 分析

**淋巴结阳性率:** 有 4 篇研究报道了术前激素治疗联合前列腺癌根治术与手术治疗局限性前列腺癌的淋巴结阳性率<sup>[8, 10-12]</sup>, 共纳入 275 例患者, meta 分析结果显示: 两组在淋巴结阳性率方面差异无显著性意义 [RR=0.86, 95%CI (0.47, 1.57)], 纳入研究间无异质性 (I<sup>2</sup>=17%, P=0.30), 采用固定效应模型, 见图 3。

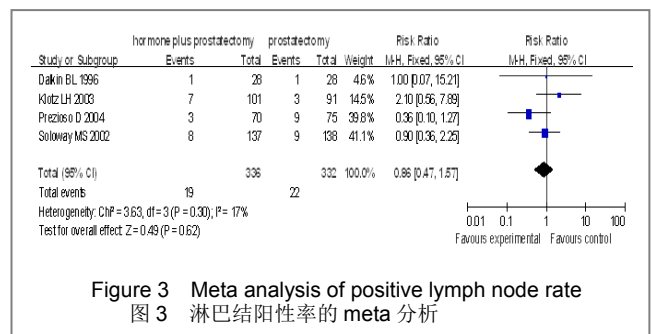


Figure 3 Meta analysis of positive lymph node rate  
图 3 淋巴结阳性率的 meta 分析

**精囊浸润率:** 有 2 篇研究报道了术前激素治疗联合前



列腺癌根治术与手术治疗局限性前列腺癌的精囊浸润率<sup>[10-11]</sup>, 共纳入516例患者, meta分析结果显示: 两组在精囊浸润率方面差异无显著性意义 [ $RR=1.09$ ,  $95\%CI (0.74, 1.59)$ ], 纳入研究间有异质性 ( $I^2=85\%$ ,  $P=0.01$ ), 采用随机效应模型分析, 见图4。

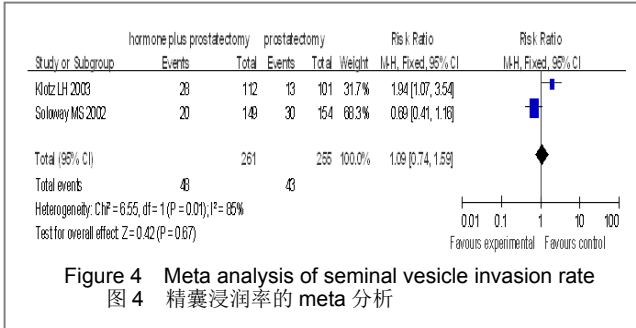


Figure 4 Meta analysis of seminal vesicle invasion rate  
图4 精囊浸润率的 meta 分析

由于纳入研究数量有限无法进行敏感性分析和亚组分析, 应用该证据时需慎重。

### 3 讨论

**3.1 研究质量小结** 所有纳入的研究均有明确的纳入排除标准, 纳入各研究均未描述盲法, 联系作者未得到回复, 所以实验所纳入文献测量偏倚和实施偏倚的可能性很大。2篇研究(2/6)未描述具体的随机方法, 4篇研究(4/6)未描述是否采用分配隐藏, 因此选择性偏倚的可能性很大。纳入文献质量只有1篇为C级, 其余均为B级。纳入各研究间所用的激素不同, 剂量和疗程也不完全相同, 这些潜在的差异可能会影响meta分析结果的真实性。

**3.2 术前(新辅助)激素治疗在局限性前列腺癌治疗中的价值** 文章用meta分析的方法定量评价了术前激素在局限性前列腺癌治疗当中的价值, meta分析结果显示与单独的前列腺癌根治术相比, 术前激素治疗后实施前列腺癌根治术能降低手术切缘阳性率, 但是并不能提高患者的无病生存率、淋巴结阳性率、精囊浸润率。上述结果表明新辅助激素治疗可以控制非转移性前列腺癌的病变。从理论上讲, 由于激素对前列腺癌具有易感性, 激素治疗是通过减少雄激素受体刺激起作用的, 因此它已经成为一种有效的治疗方法。对于局限性前列腺癌患者, 通过激素治疗缩小了肿瘤体积、降低了肿瘤的病理分期、局限了病变, 使其适合接受治愈性治疗。

**3.3 局限性** 从方法学可以看出, 文章系统评价文献搜集全面, 纳入的研究均为随机对照试验, 实际质量高。但部分证据如病死率来自单个研究, 因此在使用这些证据时仍需谨慎。研究存在潜在的几个缺陷: 由于meta分析是二次研究, 因此它受限于原始研究固有的一些潜在偏倚; 纳入的研究有的是黄体生成素释放激素衍生物

单独激素治疗, 有的研究是黄体生成素释放激素衍生物联合雄激素阻断剂激素治疗, 这可能会影响结果的真实性; 纳入各研究的患者的病理分期、PSA的水平、所用的肿瘤分期方法不完全相同, 这些差异可能会使合并后结果存在潜在的偏倚。

**3.4 对未来研究的启示** 研究所纳入文献来自欧美国家, 发表偏倚的可能性较大。前列腺癌的发病率具有明显的地区差异, 因此期待更多的来自全球其他国家和地区的高质量研究进一步证实; 未来的研究尚需要探讨术前激素治疗的最佳疗程和剂量。纳入的研究只有1篇报道了生存率, 对激素的不良反应报道很少, 所有的研究都没有经济性评价和生活质量的报道, 需要更长时间的随访观察其远期疗效, 建议以后的研究都能按照CONSORTS声明的要求全面报道研究结果。

当前证据表明术前激素治疗联合前列腺癌根治术能提高局限性前列腺癌患者的手术切缘阳性率, 但是并不能提高患者的无病生存率、淋巴结阳性率、精囊浸润率。上述结果尚需要多中心大样本的随机对照试验进一步证实。

### 4 参考文献

- [1] IARC Worldwide Cancer Incidence Statistics—Prostate. JNCI Cancer Spectrum. Oxford University Press. 2007.
- [2] Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. Front Biosci. 2006;11:1388-1413.
- [3] Carlini BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer. 2000;88(12 suppl):2989-2994.
- [4] Saad F, Schulman CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. Eur Urol. 2004;45(1):26-34.
- [5] Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Urology. 1997;49(3A Suppl):65-69.
- [6] Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett M, et al. CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36-month post-treatment PSA results. Canadian Urologic Oncology Group. Urology. 1999;53(4):757-763.
- [7] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008][DB/OL]. The Cochrane Collaboration. 2008[2009-10-31]. <http://www.cochrane-handbook.org/>
- [8] Dalkin BL, Ahmann FR, Nagle R, et al. Randomized study of neoadjuvant testicular androgen ablation therapy before radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 1996;155(4):1357-1360.
- [9] Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. Urology. 1997;49(3A Suppl):56-64.
- [10] Soloway MS, Pareek K, Sharif R, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. J Urol. 2002;167(1):112-116.
- [11] Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. J Urol. 2003;170(3):791-794.
- [12] 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. Urol Int. 2004;72(3):189-195.
- [13] Yee DS, Lowrance WT, Eastham JA, et al. Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy in a randomized trial. BJU Int. 2010;105(2):185-190.