

文章编号 1006-8147(2014)05-0379-04

论著

# 合并症对局限性或局部晚期前列腺癌患者早期生存的影响

张晓会, 张志宏, 徐勇, 乔鹏飞, 陈超, 刘冉录

(天津医科大学第二医院泌尿外科, 天津市泌尿外科研究所, 天津 300211)

**摘要** 目的:应用 Charlson 合并症指数(CCI),探讨合并症对局限性或局部晚期前列腺癌患者早期生存(3年内)的影响,以期提高对合并症治疗的重视。方法:回顾分析 198 例局限性或局部晚期前列腺癌患者的临床资料,年龄 52~83 岁,平均年龄 71 岁。随访生存情况,分析患者的年龄、合并症情况(CCI)、TNM 分期、Gleason 评分、病理类型、治疗方式及用药信息等对患者早期生存的影响,并比较分析患者生存期之间的差异。结果:在前列腺癌确诊后的第 3 年,3 例(1.51%)患者死于前列腺癌进展发生的远处转移,7 例(3.53%)患者死于非癌症相关的其他原因( $CCI \geq 2$ )。生存分析结果显示,年龄、合并症、用药信息与早期生存相关, $CCI \geq 2$  的患者中位生存期为 26 个月。结论:多种因素影响局限性或局部晚期前列腺癌患者的生存与预后,其中合并症是影响患者早期生存的独立因素,积极治疗前列腺癌患者并存的合并症,可能会获得较好的预后。

**关键词** 前列腺癌;合并症;Charlson 合并症指数;早期生存

中图分类号 R737.25

文献标志码 A

## Influence of complications on early survival of patients with localized or locally advanced prostate cancer

ZHANG Xiao-hui, ZHANG Zhi-hong, XU Yong, QIAO Peng-fei, CHEN Chao, LIU Ran-lu

(Department of Urology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Urology, Tianjin 300211, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the influence of complications on early survival (in 3 years) of patients with localized or locally advanced prostate cancer to enhance public awareness on the therapy of comorbidity. **Methods:** Clinical data of 198 patients with localized or locally advanced prostate cancer were retrospectively analyzed, with the patients' age from 52 to 83 and the average being 71. Following-up survival situation was carried out, to study the impact on early survival and compare survival differences, the author made an analysis of various factors, including: age, reasons for treatment, comorbidity, TNM stage, Gleason score, pathological type, therapy, medication information and so on. **Results:** In the third year after diagnosis, three patients (1.51%) died from prostate cancer metastasis and seven patients (3.53%) died because of other causes which were not related to prostate cancer. The results of single factor analysis showed that age, complication, medication information were related to early survival. Furthermore, the median survival time of patients with Charlson comorbidity index ( $CCI \geq 2$ ) was 26 months. **Conclusion:** Many factors can affect early survival of patients with localized or locally advanced prostate cancer. Complications are independent factors affecting early survival patients. Active treatment of complications in prostate cancer patients may achieve good prognosis results.

**Key words** prostate cancer; complications; Charlson comorbidity index; early survival

前列腺癌(PCa)起病较隐匿,早期常无症状,随着血清 PSA 筛查的普及和医疗技术水平的提高,许多前列腺癌能够被早期发现。前列腺癌常发生于老年患者,多伴有一种或多种合并症,如心脑血管疾病、糖尿病等。在对肿瘤进行治疗的同时,合并症对患者生存预后的影响也越来越受到重视<sup>[1]</sup>。本文通过回顾性分析我院 198 例局限性或局部晚期前列腺癌患者的临床资料,应用 Charlson 合并症指数(Charlson comorbidity index, CCI)评估合并症对前列腺癌患者生存预后的影响,以期提高临床医生对合并症治疗的重视,防止对前列腺癌的过度治疗。

**作者简介** 张晓会(1988-),男,硕士在读,研究方向:泌尿系统肿瘤;  
**通信作者** 张志宏, E-mail: Drzhangzhong@163.com。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 2005 年 1 月-2010 年 12 月我院收治的初诊为局限性或局部晚期前列腺癌( $cT_1N_0M_0$ — $cT_4N_0M_0$ )患者共 198 例,入选病例均经病理(前列腺穿刺或术后标本)确诊为局限性或局部晚期前列腺癌。

**1.2 临床资料** 198 例患者中,年龄 52~83 岁,平均年龄 71 岁。根据 2002 年美国癌症联合会(American Joint Commission for Cancer, AJCC)的 TNM 分期标准进行分期,所有患者均行血清 PSA 水平、直肠指诊(DRE)、经直肠超声检查(TRUS)和(或)核磁共振(MR)成像检查。所有  $PSA > 20$  ng/mL,或 Gleason 评分  $> 7$  时,或  $T_3/T_4$  肿瘤的患者均行同位

素骨扫描检查,均无明确肿瘤转移证据。治疗方法主要包括根治性前列腺切除术(radical prostatectomy,RP)、放射治疗(radiotherapy,RT)、最大限度雄激素阻断的内分泌治疗(maximal androgen blockade,MAB)等。治疗后的2年内,每3个月随访1次,之后每半年随访1次,随访项目主要包括血清PSA、合并症、用药信息、前列腺癌的进展和死亡原因等信息。随访计算确诊前列腺癌后生存时间,随访时间3~5年。

应用 Charlson 合并症指数对患者按其合并症以及相关并发症进行累积评分,其中1分包括:心肌梗死,充血性心力衰竭,外周动脉疾病,痴呆,脑血管疾病,慢性肺脏疾病,结缔组织疾病,溃疡,慢性肝脏疾病。2分包括:偏瘫,中或重度的肾脏疾病,糖尿病,糖尿病并发症,肿瘤,白血病以及淋巴瘤。3分包括中或重度的肝脏疾病。6分包括:恶性肿瘤,转移瘤以及获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。各项之和即为患者 Charlson 评分<sup>[2]</sup>。

1.3 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理。采用 Cox 比例回归模型分析对影响患者生存预后的各种因素,生存分析运用 Kaplan-Meier 曲线与 log-rank 法进行显著性检验,以双侧  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况分析 表1显示了198名男性前列腺癌患者的临床资料,患者平均年龄为71.0岁(52~83岁),高风险前列腺癌患者(PSA>20 ng/mL 和/或 Gleason 评分 8~10 和/或临床分期 $\geq$ cT<sub>3</sub>) 所占比例较大,其中65例(32.83%)因查体发现 PSA 水平升高就诊而进一步明确诊断。

2.2 合并症 表2显示了患者确诊前列腺癌之前已有的合并症情况,主要合并症为心脑血管疾病43例(21.72%),糖尿病12例(6.06%)。应用 CCI 评分标准 CCI<2 的患者183例(92.42%),CCI $\geq$ 2 的患者15例(7.58%)。

2.3 药物使用 表3显示了不同年龄组患者使用的常见药物。<60岁患者73.91%没有使用他汀类、非甾体类或心血管疾病的药物;而 $\geq$ 70岁的患者仅有43.42%。年龄增加和药物使用的相关性有统计学意义( $P=0.006$ )。最常用的药物是他汀类药物(32.89%),非甾体抗炎药(30.26%)和心脏疾病药物(28.95%)。大多数患者使用的是两种或两种以上的药物组合,如非甾体抗炎药和他汀类药物联合应用。

2.4 治疗 初治时37例(18.69%)行根治性前列腺切除术,21例(10.61%)患者采用体外照射或前列腺

表 1 198 名前列腺癌患者的一般临床资料

Tab 1 Clinical data of 198 patients with localized or locally advanced PCa

项目	患者数	项目	患者数
就诊原因		NCCN 风险低	13
尿路症状	133	中	48
查体	65	高	137
血清 PSA/(ng/mL)		病理类型	
4~10	48	腺癌	192
10~20	99	非腺癌	6
>20	51	合并症	
诊断时年龄(岁)		糖尿病	12
<60	23	心血管疾病	33
61~70	99	脑血管疾病	10
>70	76	其他	39
Gleason 评分		治疗方式	
4~5	4	RP	37
6	45	RT	21
7	87	MAB	40
8~10	62	CCI 评分	
T 分期(N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )		<2	183
T <sub>1</sub>	39	$\geq$ 2	15
T <sub>2</sub>	73		
T <sub>3</sub>	78		
T <sub>4</sub>	8		

表 2 按年龄分组后的合并症分布[n(%)]

Tab 2 Comorbidity stratified by age[n(%)]

合并症	<60 岁(23 人)	60~69 岁(99 人)	$\geq$ 70 岁(76 人)
糖尿病	0	3(3.03)	9(11.84)
心血管疾病	3(13.04)	13(13.13)	17(22.37)
脑血管疾病	1(4.35)	5(5.05)	4(5.26)
其他	2(8.70)	16(16.16)	21(27.63)
CCI 评分 $\geq$ 2	0	3(3.03)	12(15.79)

表 3 确诊前列腺癌后患者的用药信息[n(%)]

Tab 3 Administration of different medications at diagnosis of PCa[n(%)]

用药情况	<60 岁(23 人)	60~69 岁(99 人)	$\geq$ 70 岁(76 人)
无	17(73.91)	46(46.46)	33(43.42)
非甾体类抗炎药	0	0	6(7.89)
他汀类药物	0	10(10.10)	3(3.95)
心血管药物	2(8.70)	14(14.14)	6(7.89)
非甾体+他汀类	3(13.04)	11(11.11)	10(13.16)
非甾体+心血管药物	1(4.35)	3(3.03)	4(5.26)
他汀类+心血管药物	0	8(8.08)	9(11.84)
非甾体+他汀类+ 心血管药物	0	7(7.07)	3(3.95)

粒子置入术,40例(20.20%)患者在确诊后采用了最大限度雄激素阻断的内分泌治疗,其中手术去势13例,药物去势27例。

2.5 生存分析 在观察期内,3例(1.51%)患者死于前列腺癌进展发生远处转移(肺、肝、脑等)。这些

患者均为高风险前列腺癌, Gleason 评分为 8~10, 年龄 >70 岁。7 例 (3.53%) 患者死于合并症, 且均为 CCI 评分  $\geq 2$  的患者, 按年龄分组后差异无统计学意义。图 1 显示了此 7 例患者早期死亡风险的相关分析, 表 4 显示了在诊断后 3 年内非前列腺癌相关死亡的因素分析。两个有统计学意义的因素分别是 CCI 评分和药物使用。但药物的使用并不是一个独立的预后因素, 因为按年龄分组后 CCI 评分  $\geq 2$  的患者至少使用一种药物。图 2 显示了本研究中患者按 CCI 评分 <2 和 CCI 评分  $\geq 2$  分组后相关危险因素分析, CCI 评分  $\geq 2$  患者中位生存期为 26 个月。

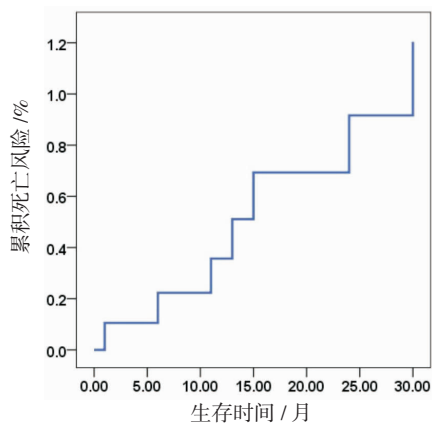


图 1 局部或局部晚期前列腺癌患者确诊 PCa 后非癌症相关死亡率 (Kaplan-Meier 分析)

Fig 1 Kaplan-Meier analysis of early non-prostate-cancer-related death after diagnosis of localized or locally advanced PCa

表 4 确诊前列腺癌后 3 年内非癌症相关死亡的因素分析

Tab 4 Analysis of factors for non-cancer-related death within 3 years from PCa diagnosis

项目	分类	3 年死亡率/%	P
年龄	<70 岁	1.64	0.59
	$\geq 70$ 岁	4.23	
糖尿病	无	3.03	0.28
	有	10.24	
心血管疾病	无	3.15	0.23
	有	7.33	
脑血管疾病	无	5.22	0.17
	有	8.67	
药物使用	无	0	0.01
	有	7.43	
CCI 评分	<2	0	0.008
	$\geq 2$	66.38	

### 3 讨论

前列腺癌是我国老年男性生殖系统肿瘤中常见的恶性肿瘤, 近年来发病率明显上升<sup>[3]</sup>。一般情况下, 前列腺癌本身生长速度非常缓慢, 多数患者的

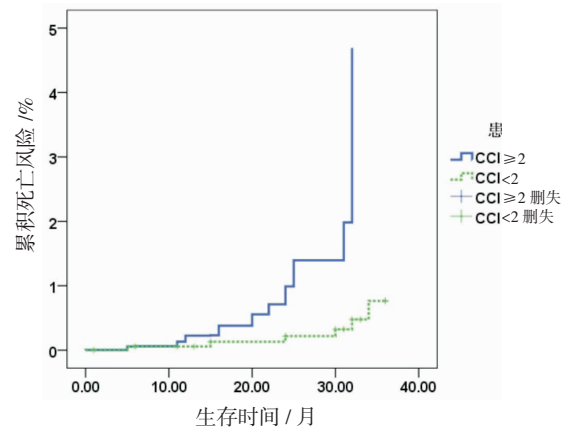


图 2 局部或局部晚期前列腺癌患者 CCI<2 组 ( $n=183$ ) 与  $\geq 2$  组 ( $n=15$ ) 死亡率 (Kaplan-Meier 分析)

Fig 2 Kaplan-Meier analysis of early death in patients with age-adjusted CCI score <2 ( $n=183$ ) vs CCI  $\geq 2$  ( $n=15$ )

死亡与前列腺癌本身无关。本研究结果显示, 仅有少数患者 (5.5%) 因前列腺癌在确诊后 3 年内死亡, 这与 D'Amico 等<sup>[4]</sup>报道的死亡率为 6.8% 的结果接近。研究表明, 某些时候, 前列腺癌本身并不是导致患者早期死亡的主要原因, 而是其他的合并症, 如心脑血管疾病或糖尿病<sup>[5]</sup>。D'Amico 等<sup>[4]</sup>研究发现对于合并糖尿病的高风险前列腺癌患者, 糖尿病相关的死亡占较大部分 (64%)。

局限性或局部晚期前列腺癌 ( $T_1N_0M_0$ — $T_4N_0M_0$ ) 患者的预后与多种因素有关, 其中合并症对前列腺癌患者预后的影响越来越得到重视。有研究表明, 除了一些肿瘤特异性指标 (如血清 PSA 水平, Gleason 评分和 TNM 分期等), 前列腺癌患者的预后还取决于年龄和合并症等<sup>[6-7]</sup>, 这些因素综合作用影响患者的生存预后。国外有学者应用 CCI、共存疾病指数 (ICED)、Kaplan-Feinstein index (KFI)、累积病评定量表 (CIRS) 等多种方法评估合并症对前列腺癌患者生存预后的影响。Alibhai 等<sup>[8]</sup>通过受试者工作特征曲线 (ROC) 下的面积比较了 4 个合并症评估工具, 结果显示 4 个合并症指数在预测患者整体生存率方面表现大致相同。Boulos 等<sup>[9]</sup>研究也发现慢性疾病的评分 (CDS)、累积病评定量表 (CIRS)、Kaplan-Feinstein 指数、共存疾病指数 (ICED) 和 CCI 评分的差异均无统计学意义。除了以上几种, 此类对合并症相关死因预测分析的指标还有很多。因此, 目前适用于临床的最佳的评估合并症的指标体系尚不明确。在临床实践中, 医师的个人经验, 获取充足的病情资料, 以及其他客观因素都可能影响最优预测指标的选择。

CCI 是由 Charlson 及其同事于 1987 年设计, 包含 19 种常见合并症, 是国外最常见的评估肿瘤合



并症的方法,已先后应用于头颈部肿瘤<sup>[10]</sup>、膀胱癌<sup>[11]</sup>、乳腺癌<sup>[12]</sup>、肾癌<sup>[13]</sup>等方面的临床研究,大部分研究显示 CCI 对患者的生存预后具有显著性影响。Kastner 等<sup>[14]</sup>使用了 CCI 评分预测 1 043 名前列腺癌患者的 10 年生存率,Alibhai 等<sup>[8]</sup>使用 CCI 评分预测 345 名前列腺癌患者的 6 年生存率,故 CCI 评分也适用于预测前列腺癌患者的生存率。

前列腺癌患者多为老年患者,常伴有一种或多种合并症。本研究中,合并有心脑血管疾病的患者占 21.72%,合并有糖尿病的患者占 6.06%,与其他研究结果相似<sup>[15]</sup>。一旦患者被确诊为前列腺癌,则对肿瘤的关注程度可能远远超过了其他疾病。我们研究发现癌症相关死亡率(1.51%)明显低于合并症相关死亡率(3.53%),CCI 评分高的前列腺癌患者预后差,合并症是影响其预后的重要因素,与患者的生存预后呈负相关。在已死亡的前列腺癌患者中,70%因合并症死亡,而最多见的是心脑血管疾病(4 例)。Schymura 等<sup>[16]</sup>于 1997 年通过 CCI 评分分析了 3 300 例患者的预后,自确诊开始,合并症相关的死亡风险随时间推移而递减。确诊后第一年,合并症分数为 1 的患者死亡风险率为 2.16,合并症分数为 2 或更多的患者死亡风险率为 6.39。在确诊后第 1~3 年,合并症分数为 1 的患者的死亡风险并无明显变化;但是合并症分数 $\geq 2$ 的患者的死亡风险会显著降至 2.67。无合并症的患者 5 年生存率为 87%,有两个或两个以上的合并症的患者 5 年生存率为 63%。Guzzo 等<sup>[17]</sup>报道,对于行根治性前列腺切除术治疗的 CCI $\geq 2$  的患者死于其他原因的危险比为 2.18。本组研究中得出前列腺癌、CCI 评分 $\geq 2$  的患者中位生存期为 26 个月,低于相关文献报道<sup>[18]</sup>。据相关文献报道,全雄激素阻断治疗不良反应轻微<sup>[19]</sup>,故本研究中忽略未计。

因此,对于老年前列腺癌患者,在制定治疗方案时,应该充分重视合并症及相关风险,选择适合的合并症评估体系,进而指导优化治疗方案。临床医生应当重视前列腺癌患者的合并症情况,积极防治合并症,依据个体化原则,选择制定适宜的治疗方案,从而使前列腺癌患者受益。

#### 参考文献:

- [1] 王延凤, 杨敏, 彭黎黎, 等. 合并症对老年非小细胞肺癌患者预后及生存的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012 (3): 213
- [2] 刘倩, 王鹏华, 张达, 等. 糖尿病足感染截肢(趾)相关危险因素分析[J]. 天津医药, 2013, 41(2): 110
- [3] 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
- [4] D'amico A V, Braccioforte M H, Moran B J, et al. Causes of death in men with prevalent diabetes and newly diagnosed high- versus favorable-risk prostate cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(5): 1329
- [5] Ketchandji M, Kuo Y F, Shahinian V B, et al. Cause of death in older men after the diagnosis of prostate cancer[J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57(1): 24
- [6] Hayes J H, Chen M H, Moran B J, et al. Androgen-suppression therapy for prostate cancer and the risk of death in men with a history of myocardial infarction or stroke[J]. BJU Int, 2010, 106(7): 979
- [7] Davies B J, Smaldone M C, Sadetsky N A, et al. The impact of obesity on overall and Cancer specific survival in men with prostate cancer[J]. J Urol, 2009, 182(1): 112
- [8] Alibhai S M, Leach M, Tomlinson G A, et al. Is there an optimal comorbidity index for prostate cancer[J]. Cancer, 2008, 112(5): 1043
- [9] Boulos D L, Groome P A, Brundage M D, et al. Predictive validity of five comorbidity indices in prostate carcinoma patients treated with curative intent[J]. Cancer, 2006, 106(8): 1804
- [10] Singh B, Bhaya M, Stern J, et al. Validation of the charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study[J]. Laryngoscope, 1997, 107(11 Pt 1): 1469
- [11] Miller D C, Taub D A, Dunn R L, et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy [J]. J Urol, 2003, 169(1): 105
- [12] Charlson M E, Pompei P, Ales K L, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation[J]. J Chronic Dis, 1987, 40(5): 373
- [13] Gettman M T, Boelter C W, Chevile J C, et al. Charlson co-morbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension[J]. J Urol, 2003, 169(4): 1282
- [14] Kastner C, Armitage J, Kimble A, et al. The charlson comorbidity score: a superior comorbidity assessment tool for the prostate cancer multidisciplinary meeting[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2006, 9 (3): 270
- [15] Daskivich T J, Chamie K, Kwan L, et al. Overtreatment of men with low-risk prostate cancer and significant comorbidity [J]. Cancer, 2011, 117(10): 2058
- [16] Schymura M J, Kahn A R, German R R, et al. Factors associated with initial treatment and survival for clinically localized prostate cancer: results from the CDC-NPCR Patterns of Care Study (PoC1) [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 152
- [17] Guzzo T J, Dluzniewski P, Orosco R, et al. Prediction of mortality after radical prostatectomy by Charlson comorbidity index[J]. Urology, 2010, 76(3): 553
- [18] Freeman V L, Durazo-Arvizu R, Arozullah A M, et al. Determinants of mortality following a diagnosis of prostate cancer in Veterans Affairs and private sector health care systems[J]. Am J Public Health, 2003, 93(10): 1706
- [19] 刘兴凯, 杨敬进, 石歧兴, 等. 全雄激素阻断治疗晚期前列腺癌 [J]. 辽宁医学杂志, 2005(1): 22

(2013-12-16 收稿)