

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.09.1134

机器人辅助与开放前列腺癌根治术切缘阳性情况比较

施 挺,高 旭,王海峰,王 燕,许传亮,孙颖浩*

第二军医大学长海医院泌尿外科,上海 200433

[摘要] **目的** 比较单术者应用机器人辅助与开放前列腺癌根治术两种手术方式进行前列腺癌切除时肿瘤切缘阳性情况。**方法** 2009 年 1 月至 2017 年 5 月期间,我院单术者分别应用开放前列腺癌根治术治疗的 81 例前列腺癌患者及机器人辅助前列腺癌根治术治疗的 306 例前列腺癌患者入组本研究。术后病理切缘阳性定义为前列腺癌根治标本切缘墨染标记处可见肿瘤细胞。通过我科前列腺癌随访数据库提取所有患者的年龄、术前前列腺特异抗原(PSA)水平、术后病理 Gleason 评分、病理 T 分期、上下切缘阳性情况等资料,使用倾向评分匹配法对两种术式的数据进行配对以保证其一致性,比较两种术式切缘阳性情况的差异。采用多因素 logistic 回归分析明确切缘阳性的独立影响因素。**结果** 将两组患者的年龄、术前 PSA 水平、术后病理 Gleason 评分、病理 T 分期作为预测变量进行倾向评分匹配后成功配对 81 对病例,开放前列腺癌根治术组和机器人辅助前列腺癌根治术组上切缘阳性率分别为 22.2%(18/81)、18.5%(15/81),下切缘阳性率分别为 29.6%(24/81)、30.9%(25/81),总切缘阳性率分别为 38.3%(31/81)、38.3%(31/81),两组间差异均无统计学意义。多因素 logistic 回归分析术前 PSA 水平及病理 T 分期是切缘阳性的独立影响因素($P=0.011$, $P=0.000$)。**结论** 机器人辅助前列腺癌根治术能够提供不亚于开放手术的肿瘤切除的完整性。**[关键词]** 机器人辅助前列腺癌根治术;开放前列腺癌根治术;单术者;切缘阳性;倾向评分匹配**[中图分类号]** R 737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)09-1134-05

Positive surgical margins in robot-assisted or open radical prostatectomy: a comparative study

SHI Ting, GAO Xu, WANG Hai-feng, WANG Yan, XU Chuan-liang, SUN Ying-hao*

Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To compare the positive surgical margins of the cases by a single surgeon using open versus robot-assisted radical prostatectomy. **Methods** We chose one surgeon's 387 eligible cases with prostatic cancer, of whom 81 underwent open radical prostatectomy and 306 underwent robot-assisted radical prostatectomy in Department of Urology of Changhai Hospital of Second Military Medical University from Jan. 2009 to May 2017. A positive surgical margin was defined as the presence of tumor cells at the inked surface of the resected specimen. We collected all patients' data from the prostate cancer follow-up database, including age, pre-operative level of prostate specific antigen (PSA), post-operative pathological Gleason score, pathological T staging, and upper and lower margins status. We used propensity score matching to match the data of two groups to ensure the consistency and finally analyzed the difference of positive surgical margins between the two matched groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the independent influencing factors of positive surgical margins. **Results** We successfully matched 81 pairs of cases by propensity score matching using age, pre-operative level of PSA, post-operative pathologic Gleason score and pathological T staging as prediction variables. The positive rates of upper, lower and total surgical margins showed no significant differences between open and robot-assisted radical prostatectomy (upper: 22.2%[18/81] vs 18.5%[15/81]; lower: 29.6%[24/81] vs 30.9%[25/81]; total: 38.3%[31/81] vs 38.3%[31/81]). Multivariate logistic regression analysis showed that pre-operative level of PSA ($P=0.011$) and pathological T stage ($P=0.000$) were independent influencing factors of positive surgical margin. **Conclusion** Robot-assisted and open radical prostatectomies show a similar integrity in radical prostatectomy. **[Key words]** robot-assisted radical prostatectomy; open radical prostatectomy; single surgeon; positive surgical margin; propensity score matching

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(9): 1134-1138]

[收稿日期] 2017-07-03 **[接受日期]** 2017-09-09

[作者简介] 施 挺,硕士,住院医师. E-mail: shiting41@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161718, E-mail: sunyh@medmail.com.cn

前列腺癌是全球发病率最高的男性恶性肿瘤之一,在我国其发病率也呈逐年上升趋势^[1]。对于临床局限性前列腺癌患者,根治性切除是首选治疗方案,常用的术式包括开放前列腺癌根治术、腹腔镜前列腺癌根治术以及机器人辅助前列腺癌根治术。开放前列腺癌根治术是治疗前列腺癌的经典术式,由于在直视下进行手术,可以直接用手触摸,分辨前列腺的界限较为容易,对于切缘阳性率的控制相对较好。随着科技的进步,为了减少手术创伤从而达到微创的目的,腹腔镜前列腺癌根治术逐渐开始流行,该术式虽无法通过直接触摸前列腺分辨界限,但由于存在力反馈,在一定的经验帮助下仍能保证较好的切缘阳性率^[2]。腹腔镜前列腺癌根治术最大的缺陷是其在膀胱尿道吻合方面的难度较大,而达芬奇机器人手术系统的问世完美解决了这个难题^[3-4]。机器人辅助前列腺癌根治术由于其操作的灵活性和精细度,能极大程度地减少手术损伤,但没有力反馈的帮助,导致前列腺界限的分辨更为困难,可能会降低切缘阳性率从而影响患者预后。

本研究通过对单术者行机器人辅助与开放前列腺癌根治术的两组病例进行比较分析,探讨两种不同术式在控制切缘阳性率方面的差异。

1 资料和方法

1.1 临床资料 检索我科前列腺癌随访数据库(PC-FOLLOW),自 2009 年 1 月至 2017 年 5 月期间,纳入我院同一名医师(单术者)分别行开放前列腺癌根治术 81 例及机器人辅助前列腺癌根治术 306 例,共 387 例患者入组本回顾性研究。入组的所有病例术前均通过前列腺穿刺活检明确病理诊断,并根据患者意愿选择行机器人辅助或开放前列腺癌根治术。通过 PC-FOLLOW 数据库提取所有病例的年龄、术前前列腺特异抗原(PSA)水平、术后病理 Gleason 评分、病理 T 分期、上下切缘情况等资料。

1.2 病理评估方法 将根治术切除标本置于 10% 中性甲醛溶液中固定 48 h,取出并吸干表面多余水分,按前、后、左、右、上、下的解剖位置放置,表面均匀涂抹墨水,置于通风处晾干 1 h。垂直于直肠表面方向,横切下约 0.5 cm 长度的尖部组织(即下切

缘),并以尿道为中心,垂直于墨水涂抹的表面将组织锥切成薄片,全部送检。按相似的方法切下和取材膀胱颈部组织(即上切缘)并送检。可见肿瘤细胞位于墨水标记处即为切缘阳性^[5]。

1.3 统计学处理 使用倾向评分匹配法,根据患者年龄、术前 PSA 水平(进行对数化处理)、术后病理 Gleason 评分和病理 T 分期对两种不同术式的数据进行 1 : 1 配对,设定匹配容差为 0.1。使用 SPSS 22.0 软件对两组配对后数据的连续变量采用 t 检验进行比较,有序及分类变量采用 χ^2 检验进行比较,验证其一致性;对切缘阳性情况进行 Fisher 精确检验,明确两组间差异是否有统计学意义;采用多因素 logistic 回归分析,明确切缘阳性的独立影响因素。检验水准(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 病例资料 通过 PC-FOLLOW 数据库提取单术者机器人辅助前列腺癌根治术 306 例及开放前列腺癌根治术 81 例患者的年龄、术前 PSA 水平、术后病理 Gleason 评分及病理 T 分期。将术前 PSA 水平通过对数化处理转化为 lg(PSA),病理 T 分期参照 AJCC (2010) 分期手册^[6],并将 pT2a、pT2b、pT2c、pT3a、pT3b 分别赋值 1、2、3、4、5,使其成为有序变量,对两组患者的年龄及 lg(PSA)行 t 检验,术后病理 Gleason 评分及病理 T 分期行 χ^2 检验,结果显示两组患者 lg(PSA)、术后病理 Gleason 评分及病理 T 分期差异均有统计学意义(表 1)。

为使两组数据具有较好的一致性,我们将年龄、术前 lg(PSA)、术后病理 Gleason 评分和病理 T 分期作为预测变量,设定匹配容差为 0.1,进行倾向评分匹配,最终将 81 对病例成功配对。对两组各 81 例患者的年龄及 lg(PSA)行 t 检验,术后病理 Gleason 评分及病理 T 分期行 χ^2 检验,结果显示两组中各检验变量差异均无统计学意义(表 1)。

2.2 不同手术方式切缘阳性情况比较 对经过配对后一致性较好的两组病例,分别提取其总切缘阳性例数、上切缘阳性例数及下切缘阳性例数进行 Fisher 精确检验,结果显示两组间差异均无统计学意义(表 2)。

表 1 机器人辅助与开放前列腺癌根治术原始病例资料及倾向评分匹配后的情况

Tab 1 Case data of robot-assisted and open radical prostatectomy (RP) before/after propensity score matching

Parameter	Before propensity score matching			After propensity score matching		
	Open RP N=81	Robot-assisted RP N=306	P value	Open RP N=81	Robot-assisted RP N=81	P value
Age (year), $\bar{x}\pm s$	66.580±6.561	65.500±10.719	0.258	66.580±6.561	66.679±9.866	0.940
lg(PSA) $\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	1.347±0.532	1.222±0.365	0.048	1.347±0.532	1.269±0.375	0.283
Gleason score $n(\%)$			0.008			0.620
6	13(16.0)	42(13.7)		13(16.0)	12(14.8)	
7	33(40.7)	178(58.2)		33(40.7)	38(46.9)	
8	10(12.3)	42(13.7)		10(12.3)	13(16.0)	
9	24(29.6)	43(14.1)		24(29.6)	18(22.2)	
10	1(1.2)	1(0.3)		1(1.2)	0(0)	
Pathological T stage $n(\%)$			0.001			0.072
pT2a	11(13.6)	30(9.8)		11(13.6)	8(9.9)	
pT2b	6(7.4)	22(7.2)		6(7.4)	4(4.9)	
pT2c	17(21.0)	117(38.2)		17(21.0)	31(38.3)	
pT3a	20(24.7)	92(30.1)		20(24.7)	23(28.4)	
pT3b	27(33.3)	45(14.7)		27(33.3)	15(18.5)	

PSA: Prostate specific antigen

表 2 机器人辅助与开放前列腺癌根治术标本切缘阳性情况比较

Tab 2 Comparison of positive surgical margin results between robot-assisted and open radical prostatectomy (RP)

Positive surgical margin	N=81, $n(\%)$		
	Open RP	Robot-assisted RP	P value
Upper	18(22.2)	15(18.5)	0.697
Lower	24(29.6)	25(30.9)	0.864
Total	31(38.3)	31(38.3)	1.000

2.3 切缘阳性的影响因素分析 对倾向评分匹配前的两组病例,以切缘阳性情况为因变量,以年龄、术前 lg(PSA)、手术方式、术后病理 Gleason 评分和病理 T 分期为自变量行 logistic 回归分析,结果显示术前 lg(PSA)及病理 T 分期是切缘阳性的独立影响因素($P=0.011$, $P=0.000$),而年龄、手术方式和术后病理 Gleason 评分均不是切缘阳性的独立影响因素(表 3)。

表 3 切缘阳性影响因素的 logistic 回归分析

Tab 3 Logistic regression analysis of influencing factors of positive surgical margins

Variable	B	S. E.	Wald	df	P value	Exp(B)
Age	-0.003	0.011	0.084	1	0.772	0.997
lg(PSA)	0.772	0.303	6.506	1	0.011	2.164
Gleason score	-0.074	0.137	0.288	1	0.591	0.929
Pathological T stage	0.590	0.123	23.196	1	0.000	1.804
Operation choice	-0.341	0.286	1.420	1	0.233	0.711

PSA: Prostate specific antigen

3 讨 论

肿瘤切缘是否阳性一直是手术医师关注的焦点之一。通常认为切缘阳性意味着没有保证足够的切除范围,可能会导致肿瘤细胞的残留。按照国际泌

尿外科病理协会(ISUP)2009 年针对前列腺根治切除标本处理及报告达成的专家共识,肿瘤必须进入到墨汁标记的切缘才能定义为切缘阳性,即使离墨汁标记的组织切缘只有几个胶原纤维束的距离,也应定义为切缘阴性,因为这并不影响预后^[5]。

对于前列腺癌,切缘阳性与疾病预后是否相关仍有争议。Retel 等^[7]随访了 1 254 例接受前列腺癌根治术的患者,其中 38% 的患者存在切缘阳性,结果切缘阳性组 10 年前列腺癌特异性生存率为 96.6%,切缘阴性组为 92%,提示手术切缘状态不是一个独立的预后因素。Chalfin 等^[8]随访了 4 569 例接受前列腺癌根治术的患者,其中 10.4% 的患者存在切缘阳性,结果切缘阳性组 20 年前列腺癌特异性生存率为 75%,切缘阴性组为 93%,提示手术切缘状态是前列腺癌特异生存率的独立预测因素。2007 年 Menon 等^[9]曾报道切缘阳性与生化复发的发生无相关性,但经过样本量的扩大和随访时间的延长,2010 年他们又证实了切缘阳性与生化复发存在相关性^[10]。

近年来,随着达芬奇手术机器人系统的不断完善和推广,机器人辅助前列腺癌根治术已逐渐成为欧美国家治疗临床局限性前列腺癌的首选术式^[11]。在我国,目前也有部分大中型城市的医院已装备了机器人手术系统。使用该系统行前列腺癌根治术在操作精细度、缝合难度、保留性神经、减少出血量、缩短术后恢复时间等方面均有明显的优势^[12-13],但缺乏反馈使术者寻找前列腺上下界限的难度显著增加^[14]。Masterson 等^[15]在一项纳入了 357 例开放前列腺癌根治术和 669 例机器人辅助前列腺癌根治术的研究中发现,两组病例的切缘阳性率没有明显差异,经过中短期的随访后两组病例的无生化复发生存率也基本相同。相比欧美发达国家患者,我国患者确诊前列腺癌时相对较晚^[16],可能对切缘阳性的发生率有不利影响。因此,针对国内患者,机器人辅助前列腺癌根治术在切缘阳性率方面能否达到与开放手术相近的效果值得研究。

本研究考虑到不同术者手术技巧方面的差异对切缘阳性率的影响,选择仅入组单术者行开放与机器人辅助前列腺癌根治术的两组病例。经过配对后机器人辅助前列腺癌根治术组的总切缘阳性率(38.3%)、上切缘阳性率(18.5%)、下切缘阳性率(30.9%)与开放组(38.3%、22.2%、29.6%)基本一致,通过 Fisher 精确检验后结果显示差异均无统计学意义(P 值分别为 1.000、0.697、0.864),说明机器人辅助前列腺癌根治术虽然在寻找前列腺上下界限方面有一定困难,但在技术上仍能够提供不亚于

开放前列腺癌根治术的肿瘤切除的完整性。一般通过助手牵拉导尿管观察气囊位置可大致判断前列腺与膀胱颈部交界,如因前列腺体积较大导致膀胱颈口判断困难,则建议尽量靠近膀胱侧切开膀胱颈口,从而尽可能保证前列腺完整切除。

通过对比可见,本研究的切缘阳性率略高于国内外其他文献中报道的前列腺癌手术切缘阳性率^[7-8,17],这可能与本中心开设前列腺癌多学科联席门诊后收治的高危前列腺癌患者比例相对较高有关。在切缘阳性的影响因素方面,Li 等^[18]研究显示,术前 PSA 水平、Gleason 评分及病理 T 分期是切缘阳性的独立影响因素。而本研究在年龄、术前 PSA 水平、术后病理 Gleason 评分、病理 T 分期、手术方式这几个因素中,通过多因素 logistic 回归分析显示术前 PSA 水平及病理 T 分期是切缘阳性的独立影响因素。这也意味着对于 PSA 水平较高和分期相对偏晚的患者,应尽可能保证足够的切除范围以减少切缘阳性的发生率。

本研究的不足之处一方面在于入组的开放前列腺癌根治术病例数较少,另一方面作为回顾性研究证据等级稍显不足,但针对前列腺癌手术方式的随机对照研究在实际操作过程中仍存在一定的困难,有待今后进一步探索。

综上,机器人辅助前列腺癌根治术能够提供不亚于开放手术的肿瘤切除的完整性,同时其在操作精细度、缝合难度、保留性神经、减少出血量、缩短术后恢复时间等方面具有优势,将使其被越来越多的医师和患者所青睐。

[参考文献]

[1] 韩苏军,张思维,陈万青,李长岭. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18:330-334.

[2] RASSWEILER J, SCHULZE M, TEBER D, SEEMANN O, FREDE T. Laparoscopic radical prostatectomy: functional and oncological outcomes [J]. Curr Opin Urol, 2004, 14: 75-82.

[3] ABBOU C C, HOZNEK A, SALOMON L, OLSSON L E, LOBONTIU A, SAINT F, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot [J]. J Urol, 2001, 165: 1964-1966.

[4] CHEN C C, FALCONE T. Robotic gynecologic

- surgery: past, present, and future[J]. Clin Obstet Gynecol, 2009, 52: 335-343.
- [5] TAN P H, CHENG L, SRIGLEY J R, GRIFFITHS D, HUMPHREY P A, VAN DER KWAST T H, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins[J]. Mod Pathol, 2011, 24: 48-57.
- [6] EDGE S. AJCC cancer staging manual[M]. 7th ed. New York: Springer, 2010: 39-40.
- [7] RETÈL V P, BOUCHARDY C, USEL M, NEYROUD-CASPAR I, SCHMIDLIN F, WIRTH G, et al. Determinants and effects of positive surgical margins after prostatectomy on prostate cancer mortality: a population-based study [J/OL]. BMC Urol, 2014, 14: 86. doi: 10.1186/1471-2490-14-86.
- [8] CHALFIN H J, DINIZO M, TROCK B J, FENG Z, PARTIN A W, WALSH P C, et al. Impact of surgical margin status on prostate-cancer-specific mortality[J]. BJU Int, 2012, 110: 1684-1689.
- [9] MENON M, SHRIVASTAVA A, KAUL S, BADANI K K, FUMO M, BHANDARI M, et al. Vattikuti Institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results[J]. Eur Urol, 2007, 51: 648-658.
- [10] MENON M, BHANDARI M, GUPTA N, LANE Z, PEABODY J O, ROGERS C G, et al. Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1 384 patients with a median 5-year follow-up[J]. Eur Urol, 2010, 58: 838-846.
- [11] DASGUPTA P, KIRBY R S. The current status of robot-assisted radical prostatectomy [J]. Asian J Androl, 2009, 11: 90-93.
- [12] BERRYHILL R Jr, JHAVERI J, YADAV R, LEUNG R, RAO S, EL-HAKIM A, et al. Robotic prostatectomy: a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches[J]. Urology, 2008, 72: 15-23.
- [13] TEWARI A, SRIVASATAVA A, MENON M; Members of the VIP Team. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution[J]. BJU Int, 2003, 92: 205-210.
- [14] TEWARI A K, PATEL N D, LEUNG R A, YADAV R, VAUGHAN E D, EL-DOUAIHY Y, et al. Visual cues as a surrogate for tactile feedback during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: posterolateral margin rates in 1 340 consecutive patients[J]. BJU Int, 2010, 106: 528-536.
- [15] MASTERSON T A, CHENG L, BORIS R S, KOCH M O. Open vs. robotic-assisted radical prostatectomy: a single surgeon and pathologist comparison of pathologic and oncologic outcomes [J]. Urol Oncol, 2013, 31: 1043-1048.
- [16] ZHU Y, WANG H K, QU Y Y, YE D W. Prostate cancer in East Asia: evolving trend over the last decade [J]. Asian J Androl, 2015, 17: 48-57.
- [17] 汤昊,魏武,张征宇,周文泉,薛松,徐锋,等. 机器人辅助腹腔镜与腹腔镜前列腺癌根治术的疗效比较[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21: 1106-1109.
- [18] LI K, LI H, YANG Y, IAN L H, PUN W H, HO S F. Risk factors of positive surgical margin and biochemical recurrence of patients treated with radical prostatectomy: a single-center 10-year report[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124: 1001-1005.

[本文编辑] 孙 岩