

主编
苏元华

前列腺的解剖·前列腺的生理·前列腺癌的病理诊断·前列腺癌的临床诊断·前列腺的激素调节·非激素依赖性前列腺癌的分子特征·雄激素在前列腺癌中的作用·内分泌治疗的适应证·雄激素剥夺治疗时机·前列腺癌的内分泌治疗·间歇性雄激素剥夺疗法·前列腺癌根治术的新辅助激素治疗·放疗治疗的新辅助激素治疗·激素治疗副作用的处理·睾酮替代疗法在前列腺癌患者中的应用·5 α -还原酶抑制剂对前列腺癌的预防作用·内分泌治疗的未来展望·性激素与前列腺癌及治疗评价

性激素 与前列腺癌

SEX
HORMONES

—AND—
PROSTATE
CANCER



上海科学技术出版社
Shanghai Scientific and Technical Publishers

性激素与前列腺癌

主 编 苏元华

副 主 编 李苏华 吴学兵 宋业平

主 审 王齐襄 李 正

参编人员(按姓氏笔画排序)

孙双权 苏元华 苏 芳 李苏华 吴学兵

宋业平 张 奎 周 军 曾建钢

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

性激素与前列腺癌 / 苏元华主编. —上海:上海
科学技术出版社, 2012. 8

ISBN 978-7-5478-1159-7

I. ①性… II. ①苏… III. ①前列腺疾病:癌—性激
素—激素疗法 IV. ①R737.250.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 064660 号

上海世纪出版股份有限公司
上海科学技术出版社 出版、发行

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

常熟市兴达印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 13.75

字数:205 千字

2012 年 8 月第 1 版 2012 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-1159-7/R·400

定价:40.00 元

此书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向工厂联系调换

内 容 提 要

内分泌治疗是前列腺癌尤其是晚期前列腺癌重要的治疗方法之一。本书从细胞学及分子生物学水平出发,系统阐述了前列腺癌内分泌治疗的原理、方法、适应证、治疗时机、副作用及其处理以及内分泌治疗对前列腺癌的预防作用。同时简要介绍了前列腺的解剖、生理及前列腺癌的病理、诊断与治疗。本书对前列腺癌的性激素治疗进行了从基础到临床的详细阐述,并参考了国内外最新文献资料,同时进行了总结与分析,图文并茂,较全面地反映了当前前列腺癌性激素治疗的基础与临床研究及应用情况,适用于各级泌尿外科临床医师科研及临床应用参考。

前 言

前列腺癌是男性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,在欧美发病率为男性恶性肿瘤的第一位,死亡率占第二位。近年来,我国前列腺癌的发病率逐年增加,占泌尿外科住院患者或外科肿瘤的比例均明显上升。目前国内外对于前列腺癌的相关研究越来越深入,特别是对于前列腺癌与雄激素之间的关系及内分泌治疗的研究更是热点。

近年来,国内外的泌尿外科工作者对前列腺癌进行了大量的相关研究,分析了前列腺癌的发生与激素调节之间的关系,前列腺癌发展、转移过程中激素调节的改变等。同时,对前列腺癌激素治疗时机的探讨及新的治疗方法的出现,如根治性前列腺切除术前激素辅助治疗及根治性前列腺切除术后辅助雄激素剥夺治疗,长期辅助治疗或间歇性雄激素剥夺治疗,前列腺癌近距离放疗前辅助雄激素剥夺治疗等等,使前列腺癌患者的预后在近些年已获得一定的改善。此外,一些新的治疗药物及药物剂型的出现,也挑战着前列腺癌治疗的现有模式。本书旨在对这些知识作一个归纳与总结,力求有助广大一线泌尿外科医师了解目前前列腺癌基础研究与治疗方面的最新进展。

为了更好地提高前列腺癌诊治水平,本书参考了目前国内与国外前列腺癌激素疗法的新资料,包括从细胞遗传学、分子生物学的角度来阐述前列腺癌的发病机制、早期诊断、癌转移、预后以及激素疗法个性化治疗和管理等相关知识。

本书重点介绍了前列腺癌与激素调节的关系,以及内分泌治疗的新观点、当前的研究状况,并详细介绍了目前激素治疗的最新药物及治疗策略等,同时提出了自己的见解。本书力求图文并茂,内容新颖,同时又紧密结合临床,实用性强。相信这本书的出版,对促进国内前列腺癌的研究及治疗将发挥积极的推动作用。

本书在编写过程中得到了复旦大学附属中山医院王国民教授、华中科技大学同济医院周四维教授、复旦大学附属上海市第五人民医院何家扬教授的热情帮助,在此谨对他们表示衷心地感谢。

本书在编写过程中可能会有不少疏漏或不当甚至错误之处,敬请读者斧正。

苏元华
2012年春于上海

目 录

第一章 前列腺的解剖	1
第一节 前列腺的组织学结构	1
第二节 前列腺的形态与毗邻	2
第三节 前列腺上皮	3
第四节 前列腺的血管、淋巴管及神经	4
第二章 前列腺的生理	7
第一节 前列腺的生理功能	7
一、外分泌功能	7
二、内分泌功能	10
三、参与控制排尿和射精功能	10
第二节 前列腺的神经生理	10
第三章 前列腺癌的病理诊断	13
第一节 前列腺癌的病理分级	13
第二节 前列腺癌的临床病理分期	14
第三节 前列腺癌危险因素分析	16
第四章 前列腺癌的临床诊断	18
第一节 前列腺癌的症状与临床诊断	18
一、直肠指检	18
二、实验室检查	19
三、经直肠超声检查	20
四、前列腺穿刺活检	20
五、CT 和 MRI	21
六、X 线检查	21

七、放射免疫显像	21
第五章 前列腺的激素调节	22
第一节 正常前列腺旁分泌雄激素的作用机制	24
第二节 正常前列腺组织上皮干细胞单位	26
第三节 前列腺癌细胞的起源	28
第四节 雄激素受体	30
第六章 非激素依赖性前列腺癌的分子特征	36
第一节 前列腺癌中的雄激素受体	37
一、AR 的结构和功能	38
二、AR 的信号通路及调控	39
三、雄激素受体在前列腺癌中的作用及相关分子特征	41
第二节 雄激素受体和致癌基因的关系	45
一、雄激素受体信号	45
二、信号传导系统	46
三、受体酪氨酸激酶信号 RTKs	46
四、凋亡调节异常	46
五、雄激素非依赖性前列腺癌(AIPC)的治疗研究进展	46
六、TMRSS2;ERS 基因融合到跨膜丝氨酸蛋白酶-2	47
第三节 进展期前列腺癌中的雄激素水平	52
一、睾酮、双氢睾酮	52
二、前列腺癌相关因子的 SUMO 化	53
第七章 雌激素在前列腺癌中的作用	58
第一节 雌激素及其受体在前列腺癌变中的作用	58
一、ER 的结构与表达	58
二、ER 的转录调控机制	59
三、ER 的主要功能及检测方法	60
四、ER 的甲基化	60
五、雌激素(雌二醇)在前列腺癌癌变中的主要作用	61
第二节 雌激素及其受体在前列腺癌进展中的作用	63

第三节 选择性雌激素受体调节剂的研究	64
第四节 免疫组化检测、受体亚型和变异体	65
第八章 内分泌治疗的适应证	67
第一节 转移患者	67
一、有症状的转移患者	68
二、无症状的转移患者	68
三、盆腔淋巴结阳性患者	69
第二节 局部晚期前列腺癌	70
第三节 根治性前列腺切除术前新激素辅助治疗	71
一、降低临床分期	71
二、降低前列腺切缘肿瘤阳性率	71
三、降低局部复发率	71
第四节 根治性前列腺切除术后或根治性放疗后辅助内分泌治疗	72
第五节 新雄激素剥夺辅助治疗联合外照射治疗	73
第六节 近距离放射治疗的辅助治疗	75
第七节 治愈性治疗后 PSA 复发	76
第九章 雄激素剥夺治疗时机	81
第一节 早期或延迟使用雄激素剥夺治疗	82
一、早期或延迟使用雄激素剥夺治疗的一些争议	82
二、早期或延迟使用雄激素剥夺治疗的时机问题的相关研究	83
第二节 生化复发对雄激素剥夺治疗时机的影响	85
第三节 局限性前列腺癌的早期雄激素剥夺治疗	86
第十章 前列腺癌的内分泌治疗	90
第一节 睾丸切除术	90
第二节 雌激素治疗	91
第三节 雄激素剥夺治疗	93
一、LHRH 激动剂	93
二、LHRH 拮抗剂	98
第四节 抗雄激素治疗	100

一、非甾体类抗雄激素药	100
二、甾体类抗雄激素药	103
第五节 全雄激素阻断治疗	104
第六节 间歇内分泌治疗	106
第七节 药物雄激素剥夺治疗后睾丸激素的恢复	106
第十一章 间歇性雄激素剥夺疗法	111
第一节 晚期前列腺癌的间歇性雄激素剥夺疗法	111
第二节 间歇性雄激素剥夺疗法的一些临床研究	113
一、雄激素剥夺疗法和代谢综合征	113
二、间歇性雄激素剥夺疗法对副作用和生活质量的影响	114
三、间歇性雄激素剥夺疗法的二阶研究	115
四、间歇性雄激素剥夺疗法的三阶试验	117
五、治疗间歇期使用 5α -还原酶抑制剂	118
第三节 间歇性雄激素剥夺疗法使用原则	119
第十二章 前列腺癌根治术的新辅助激素治疗	123
第一节 前列腺癌根治术的新辅助雄激素剥夺疗法	123
第二节 前列腺癌根治术后辅助雄激素剥夺疗法	124
第十三章 放射治疗的新辅助激素治疗	128
第一节 新辅助雄激素剥夺疗法对前列腺癌放射疗法的作用	129
一、前列腺体积缩小和辐射量的关系	129
二、新辅助雄激素剥夺疗法和放射治疗的试验模型	130
三、新辅助雄激素剥夺疗法和放射疗法的相关临床试验	130
四、新辅助雄激素剥夺疗法的疗程	134
第二节 辅助雄激素剥夺疗法对前列腺癌放射疗法的作用	135
第三节 抗雄激素药物治疗及联合放疗的疗效分析	138
第十四章 激素治疗副作用的处理	142
第一节 潮热	142
第二节 疲劳和整体改变生活质量	143

第三节	对认知功能和情绪的影响	145
第四节	贫血	146
第五节	性副作用	146
第六节	骨骼系统副作用:雄激素剥夺对骨密度的负面影响	147
第七节	雄激素剥夺治疗与骨折风险	148
第八节	雄激素剥夺治疗骨骼系统副作用的预防、监测及治疗	148
第九节	心血管和代谢方面的副作用	151
第十五章	睾酮替代疗法在前列腺癌患者中的应用	156
第一节	睾酮替代疗法与前列腺癌发生的关系	156
第二节	睾酮水平与患前列腺癌的风险关系	158
第三节	前列腺癌治疗后睾酮替代疗法	160
第四节	对睾酮替代治疗患者的监测	161
第十六章	5α-还原酶抑制剂对前列腺癌的预防作用	163
第一节	非那雄胺对前列腺癌的预防作用研究	167
一、	分段倾向	170
二、	肿瘤效应假说	170
三、	选择倾向假说	170
第二节	度他雄胺对前列腺癌的预防作用	173
第三节	5 α -还原酶抑制剂的不良反应	174
第十七章	内分泌治疗的未来展望	179
第一节	从药理学方面改善雄激素去势治疗	179
第二节	改善细胞内的去势	180
第三节	根据基因型确定雄激素治疗不同反应类型的患者	181
第十八章	性激素与前列腺癌及治疗评价	183
第一节	前列腺的激素调节	183
第二节	非激素依赖型前列腺癌的分子特征	185
第三节	雌激素在前列腺癌中的作用	189
第四节	前列腺癌的内分泌治疗	191

第五节	内分泌治疗的适应证	192
第六节	雄激素剥夺治疗时机	193
第七节	间歇性雄激素剥夺疗法	194
第八节	前列腺癌根治术的新辅助激素治疗	195
第九节	放射治疗的新辅助激素治疗	196
第十节	激素治疗副作用的处理	197
第十一节	睾酮替代疗法	199
第十二节	5 α -还原酶抑制剂对前列腺癌的预防作用	200

第一章

前列腺的解剖

第一节 前列腺的组织学结构

1912年, Lowsley 根据其组织学的研究将前列腺分为五叶, 即两侧叶、前叶、中叶、后叶, 并认为前列腺五叶胚胎期的来源不同, 而出生后逐渐融为一个腺体。此后(1968年), McNeal 通过比较发现前列腺可分为四个不同的区, 各区来自前列腺尿道的不同部位, 这些区域分别称之为外周区、中央区、纤维肌肉基质区及移行区。目前 McNeal 四区分法已得到全世界范围的认同, 现介绍如下。

1. 外周区 此区组成了前列腺的外侧、后侧或背侧部分, 占前列腺腺体的70%。外周区的腺导管开口于尿道前列腺部的远端。该区的形态类似漏斗, 其尖端组成前列腺的尖部, 与楔形的中央区远端邻接。

2. 中央区 中央区的腺体占前列腺腺体的25%, 此区类似楔形并包绕射精管, 而其楔形尖部位于精阜处, 楔形的底部位于膀胱颈之下。由此中央区的远端被外周区包裹, 该区腺体导管开口于近精阜外的尿道前列腺部。中央区也似漏斗状环绕尿道前列腺部的近段, 与外周区类似, 两区的腹侧均缺失并由纤维肌肉基质占据。

3. 前部纤维肌肉基质区 为前列腺最大的组成部分, 约占前列腺的1/3, 主要位于前列腺的腹侧。

4. 移行区 移行区仅占前列腺腺体的5%~10%, 在前列腺各区中最小。移行区呈树枝状分布于前列腺前括约肌外的膀胱颈并向两侧呈扇形展开, 主要导管向两侧环绕前括约肌的远端。该区由两个独立的小叶组成, 两侧小叶腺体导管起自尿道壁后外侧邻近前列腺前括约肌下缘的隐窝处及尿道前弯部位。移行区近腺体及中央的导管在中线处穿入前列腺前括约肌。

前列腺的分区有助于研究各种前列腺疾病与前列腺不同部位的关系及各区腺体对激素依赖的情况(图1-1)。

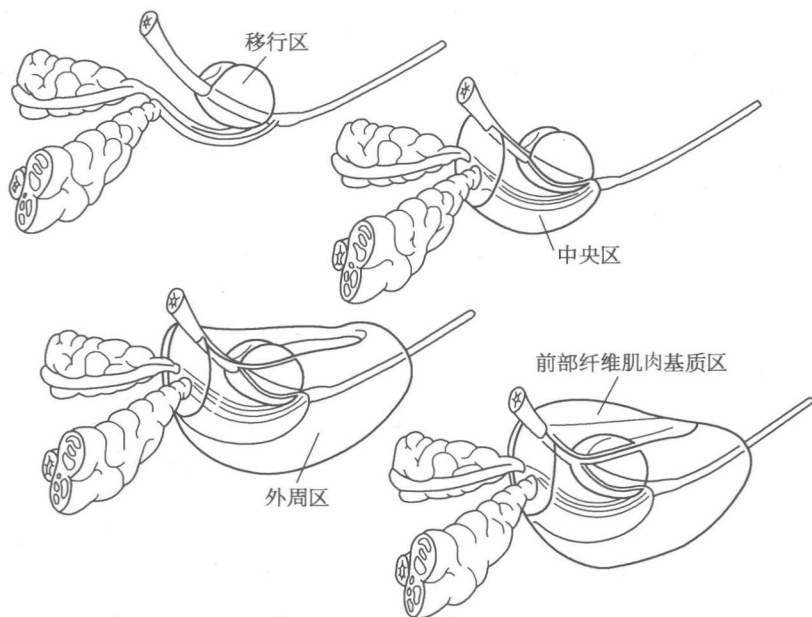


图 1-1 前列腺分区

第二节 前列腺的形态与毗邻

男性成年前列腺重约 20 g,为一纤维肌肉腺体器官,其形态类似一个倒置的椎体,椎体的底部称前列腺底部,底部邻接膀胱颈;椎体的尖端称前列腺尖部,指向前

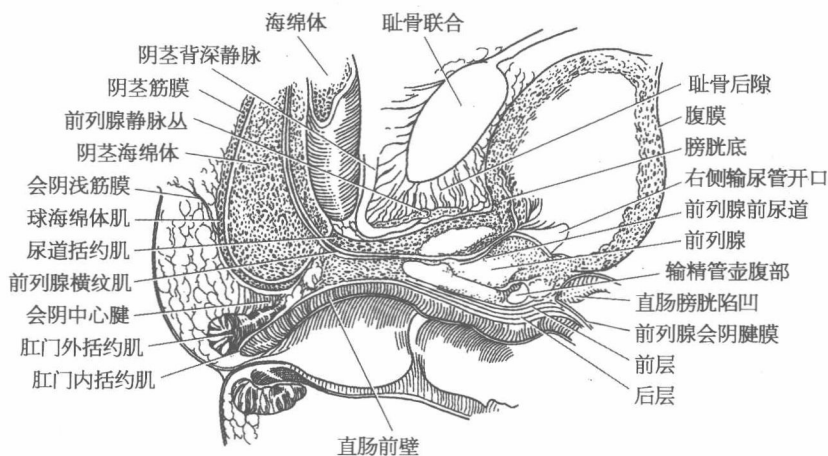


图 1-2 前列腺的形态与毗邻

下。底部与尖部之间称前列腺体部,体部的后面较平坦,正中央有一纵行浅沟,称前列腺中央沟。前列腺位于膀胱及盆底之间并包绕尿道前列腺部。前列腺底部的宽度约为 3.5 cm,前后径及上下径约 2.5 cm。前列腺的外下侧被提肛肌托起,而后侧紧邻直肠下段的前壁并有直肠、膀胱筋膜将两者分开。射精管由前列腺的后方邻近膀胱处穿入前列腺,并斜行通过腺体约 2 cm,最后开口于精阜中央的前列腺小囊的两侧。前列腺的前侧紧邻耻骨后间隙,并有耻骨前列腺韧带与耻骨下方连接,对前列腺有固定作用(图 1-2)。

第三节 前列腺上皮

前列腺各区内,整个导管腺泡系统衬有柱状分泌细胞,除近尿道的大导管外,无论在导管及腺泡内,柱状分泌上皮细胞的形态均相同。前列腺基质与细胞之间相隔一层基底膜,基底膜平行排列,基底膜细胞一般不明显。而有些腺泡及导管甚至无基底膜细胞。一般认为基底膜细胞可分化为成熟的分泌细胞。

前列腺各区内,上皮细胞中有一小群散在分布的内分泌-旁分泌细胞,这些细胞有许多含有 5-羟色胺的颗粒和神经原特异烯醇酶,其亚群中还含有各种肽类激素,如生长激素释放抑制因子、降钙素等。这类细胞通常位于基底细胞层并呈树枝状伸展,但一般不进入泡腔内。这些细胞的功能尚未了解,可能是在神经刺激下调节成熟腺体的分泌过程,在前列腺生长及分化过程中也起着明显的作用。在一些前列腺腺泡内可见到球形体,称之为前列腺凝集体,大小不一,直径大者可超过 1 mm,可钙化,被认为是前列腺分泌产物的凝集。

前列腺各区的腺泡细胞及导管均分泌前列腺酸性磷酸酶及前列腺特异抗原,而胃蛋白酶原及组织纤维蛋白溶酶原激活因子仅由中央区导管及腺泡的分泌细胞分泌。前列腺的分泌细胞可分泌许多物质到精浆内,包括酸性磷酸酶、柠檬酸及参与精液液化的纤维蛋白溶酶。另外,经细胞膜植物血凝素染色,也可明显区分中央区及外周区的腺细胞。

前列腺大导管内的移行上皮与膀胱及女性尿道内的移行上皮不同,这些细胞胞质稀少,不会变成导管腔成熟伞状细胞,包绕尿道前列腺部的移行上皮可不同程度地伸入前列腺大导管内。而这些前列腺大导管内所衬的单层柱状分泌细胞外形上与外周区的分泌上皮完全相同。

然而,与其他区的腺细胞比较,中央区的腺细胞更深,具有更明显的颗粒状胞质,细胞核相对较大。腺泡内每个细胞突入泡腔,故腺泡内缘起伏不平。前列腺外周区、移行区及尿道周围腺体的腺细胞核较小,于基底膜排列较整齐,胞质染色苍

白,而且泡腔内缘排列也疏松。

第四节 前列腺的血管、淋巴管及神经

前列腺的动脉供应源自膀胱下动脉,膀胱下动脉的分支分别供应精囊的下后方、膀胱底部及前列腺。供应前列腺的动脉分别止于前列腺的两大血管组,即包膜组及前列腺血管尿道组。包膜组血管于盆侧筋膜内沿盆壁下行,经过前列腺的后侧壁并发出分支至前列腺的腹侧及背侧,主要供应前列腺的外周部分。尿道组血管于膀胱前列腺结合部后外侧进入前列腺,主要供应膀胱颈及前列腺的尿道周围腺体。从组织学上看,前列腺包膜组血管被神经网广泛包裹,由于包膜组的动、静脉血管可作为识别由盆腔神经丛发出的至阴茎海绵体分支的标志,多数学者将此称为血管神经束,见图 1-3。

前列腺的静脉流入前列腺静脉丛。在两阴茎海绵体之间及白膜下的阴茎背深静脉穿过尿生殖膈后分成 3 个主要分支,即左右静脉丛及浅表支。两侧静脉丛走行于前列腺的后外侧并与阴部静脉、闭孔静脉及膀胱静脉丛有广泛的交通。浅表支走行于耻骨前列腺韧带之间,并覆盖前列腺及膀胱颈的中部。因前列腺的静脉丛与其他静脉有广泛的交通,故任何分支静脉撕脱均可造成严重的出血,尤其在根治性前列腺癌切除术时明显。

前列腺的淋巴管于前列腺周围形成前列腺淋巴网,其中一组淋巴管离开前列腺沿髂内动脉走行而加入髂外淋巴结组。髂外淋巴结组有 3 个淋巴链:内侧链由 3~4 个淋巴结组成,位于髂外静脉的下方;中链由 2~3 个淋巴结组成,位于髂外静脉的前面;外侧链由 3~4 个淋巴结组成,位于髂外动脉的外侧。内侧链有一附属淋巴链,位于闭孔神经周围,即闭孔神经淋巴结。一般认为此组淋巴结为前列腺癌淋巴转移的第一站,而解剖学家所描述的“真正”闭孔淋巴结则位于闭孔水平,只有 7% 的人有此淋巴结,被认为无任何临床意义。第二组淋巴管从前腺背侧离开前列腺,进入骶侧淋巴结。第三组淋巴管通过膀胱旁淋巴结引流至髂内周围淋巴结。

前列腺的神经主要源自盆腔神经丛。距肛门 5~11 cm,盆腔神经丛位于腹膜后直肠两侧。从矢状面看,盆腔神经丛位于精囊顶部水平。供应膀胱及前列腺的膀胱下动脉分支穿过盆腔神经,故结扎膀胱侧蒂时,如结扎部位靠近此蒂的中部,则可能损伤由盆腔神经丛至前列腺、尿道及阴茎海绵体的神经,该神经丛由来自于 S2~S4 副交感神经输出节前神经纤维及来自 T11~L2 的交感神经纤维组成。见图 1-3。

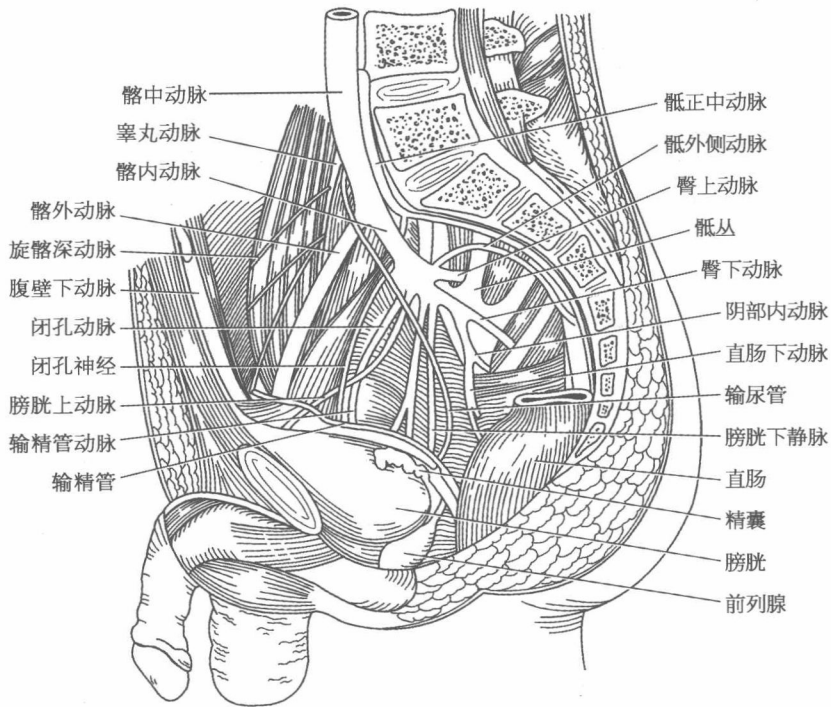


图 1-3 前列腺的血管、淋巴管及神经

源自盆腔神经丛的分支在前列腺周围组成前列腺神经丛,该神经丛含有交感神经纤维及副交感神经纤维。有人发现部分神经纤维继续内行,越过前列腺底部支配中央区,而其他神经纤维继续远行成一斜角进入前列腺包膜。多数神经纤维于前列腺底部之上离开血管神经束并于脂肪组织内向内侧伸展成扇形进入前列腺包膜,有少部分神经纤维下行至前列腺尖部,直接穿入前列腺包膜。在前列腺实质内,部分小的神经分支位于腺导管及腺泡附近,而其他神经纤维则在基质内平滑肌束之间形成神经丛。有人还发现支配前列腺基质平滑肌的神经既有去甲肾上腺素能神经,又有胆碱能神经,而胆碱能神经又支配前列腺包膜的平滑肌。另外,在某些腺泡内有刺激分泌的胆碱能神经。交感神经可促使精液排入尿道内,而副交感神经则可刺激腺泡的分泌。目前无论体外、体内及临床研究均证实交感神经对前列腺平滑肌的控制具有重要的意义, α 受体阻滞剂治疗前列腺增生即源于此原理。虽然研究发现前列腺包膜有副交感神经的分布,但并未发现副交感神经的兴奋有明显的收缩包膜的作用,研究还发现在增生的前列腺组织中无论是乙酰胆碱或肾上腺素能阳性的神经均减少。

前列腺内还有许多含神经多肽的神经纤维,如神经多肽 Y(NPY)、P 物质