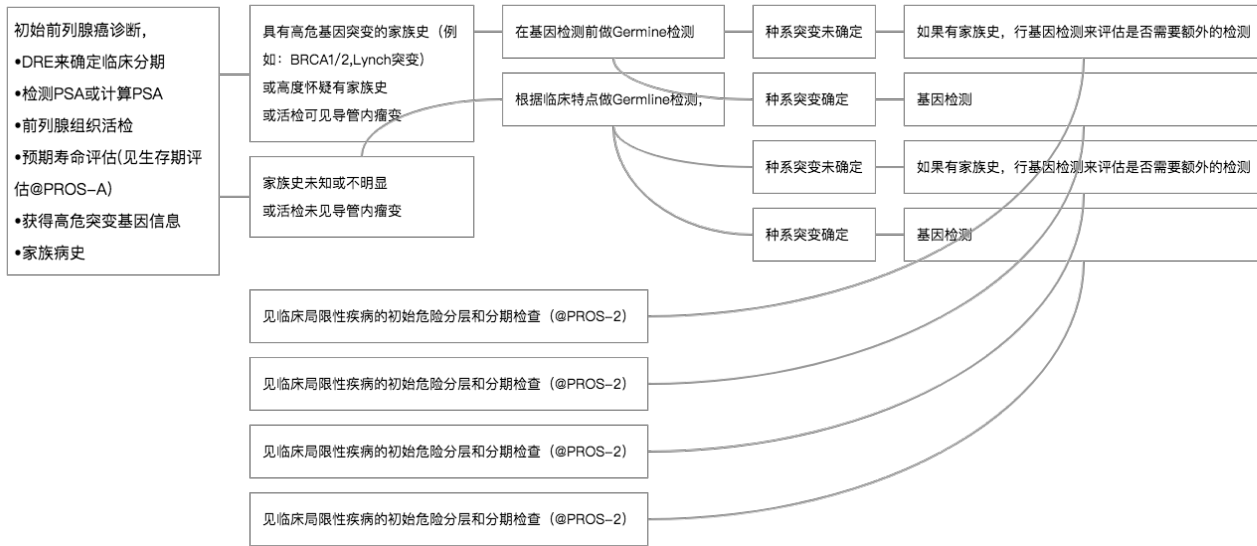




前列腺癌

前列腺癌的初步诊断(PRO-1)

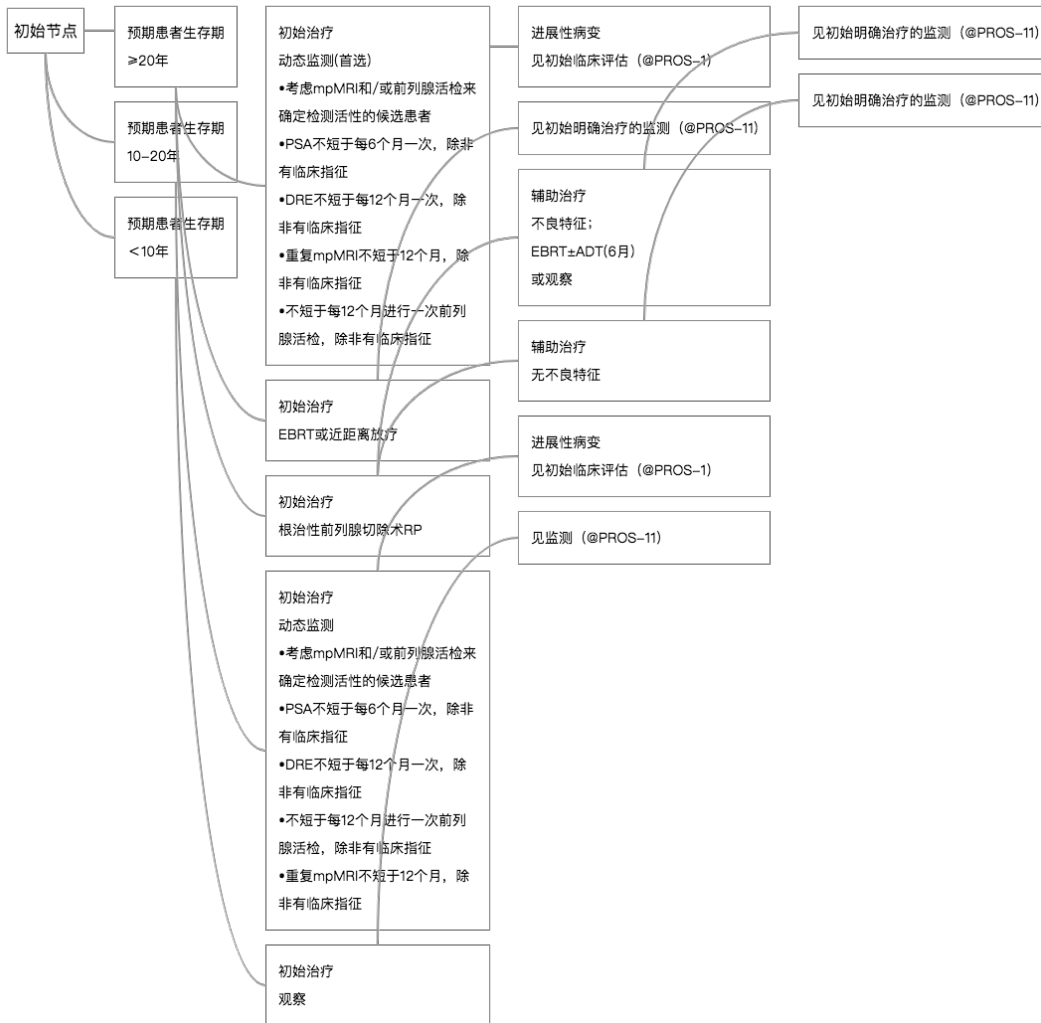


对于临床局限性疾病的初始危险分层和分期检查

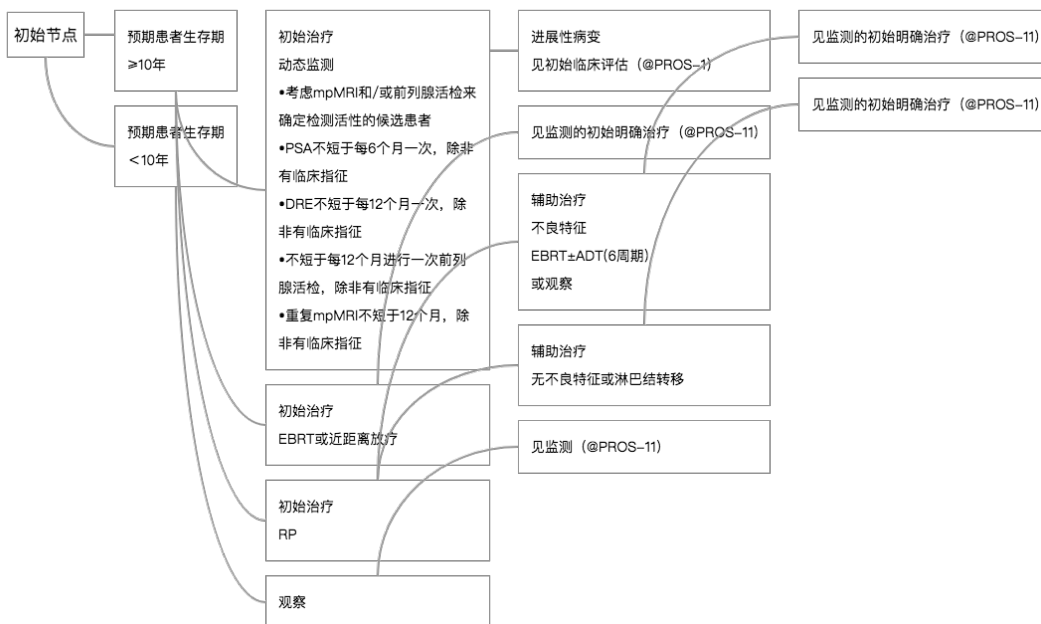
| 风险分组 | 临床/病理特征 | 影像学检查 | 种系检测 | 肿瘤分子和标志物检测 | 最初治疗 |
|-------|---|--|-------------------------|------------|--------|
| 极低风险 | <ul style="list-style-type: none"> T1c和 Grade 1组和 PSA <10 ng/mL和 前列腺活检阳性针数少于3个，每针癌灶≤50%和 PSA密度 <0.15 ng/mL/g | 没有指示 | 家族史很强或者导管内瘤变的考虑检测@PRO-1 | 没有指示 | @PRO-4 |
| 低风险 | <ul style="list-style-type: none"> T1-T2a和 Grade 1级 PSA <10 ng/mL | 没有指示 | 家族史很强或者导管内瘤变的考虑检测@PRO-1 | 生存期≥10年 | @PRO-5 |
| 中等风险 | 没有高或者极高风险并且具有≥1个中等危险因素 <ul style="list-style-type: none"> T2b-T2c或 Grade 2或3级 PSA 10-20 ng/mL | <ul style="list-style-type: none"> 骨扫描：不推荐用于分期 盆腔=腹部影像学检查：推荐用于列线图预测盆腔淋巴结受累几率>10%的患者 如果出现区域或远处转移见@PRO-9 | 家族史很强或者导管内瘤变的考虑检测@PRO-1 | 生存期≥10年 | @PRO-6 |
| | 良好的中等风险组 <ul style="list-style-type: none"> 1个中等危险因素和 Grade 2或3级和 前列腺活检阳性率 <50% | | | | |
| 高风险组 | <ul style="list-style-type: none"> T3a或 Grade 4或5级 PSA >20 ng/mL | <ul style="list-style-type: none"> 骨扫描：推荐 盆腔=腹部影像学检查：推荐用于列线图预测盆腔淋巴结受累几率>10%的患者 如果出现区域或远处转移见@PRO-9 | 家族史很强或者导管内瘤变的考虑检测@PRO-1 | 无常规推荐 | @PRO-7 |
| | | | | | |
| 极高风险组 | <ul style="list-style-type: none"> T3b-T4或 主要 Gleason 模式5分或 >4分，伴Grade 4或5级 | <ul style="list-style-type: none"> 骨扫描：推荐 盆腔=腹部影像学检查：推荐用于列线图预测盆腔淋巴结受累几率>10%的患者 如果出现区域或远处转移见@PRO-9 | 推荐。 | 不常规推荐 | @PRO-8 |



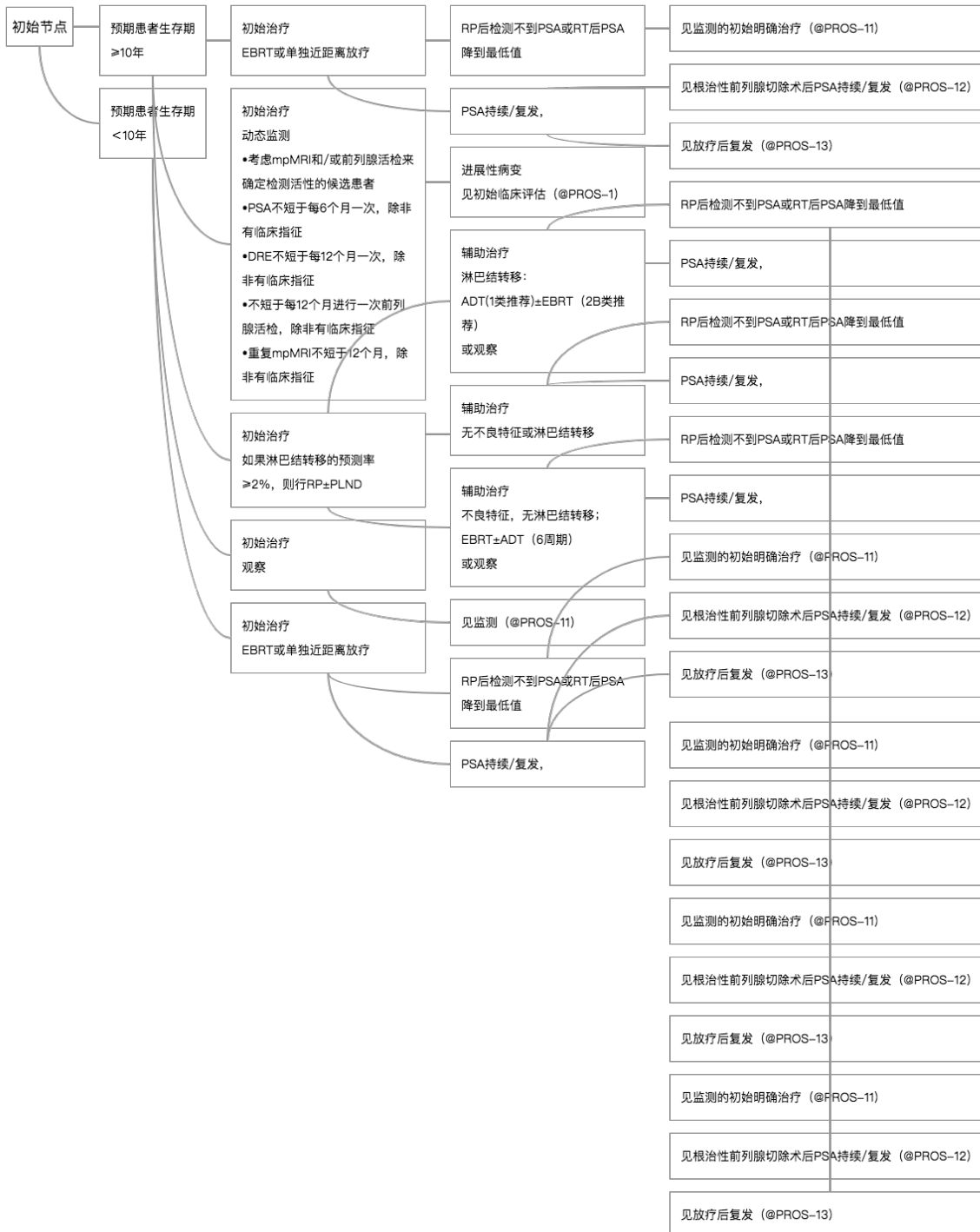
极低风险组(PROS-4)



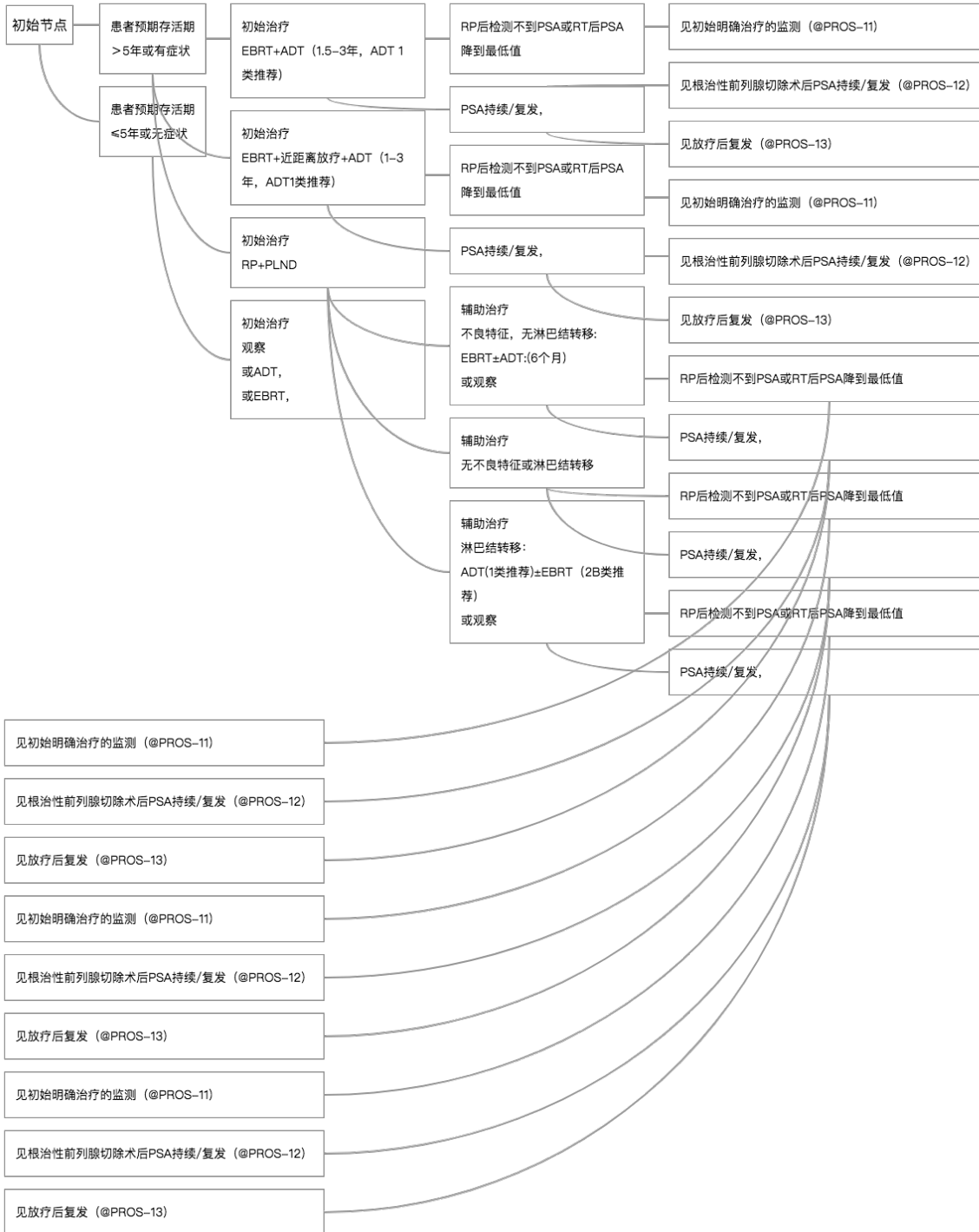
低风险组(PROS-5)



良好的中风险组(PROS-6)



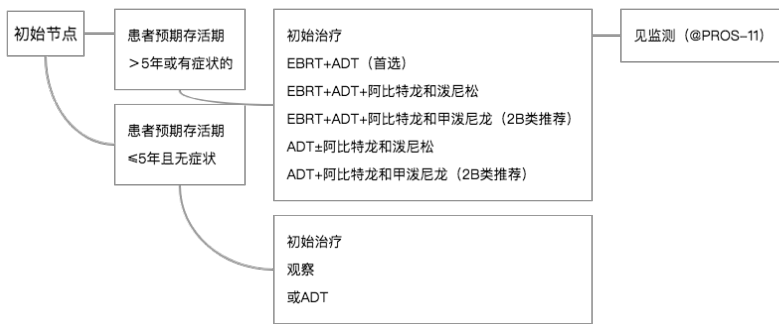
不良的中风险组(PRO-7)



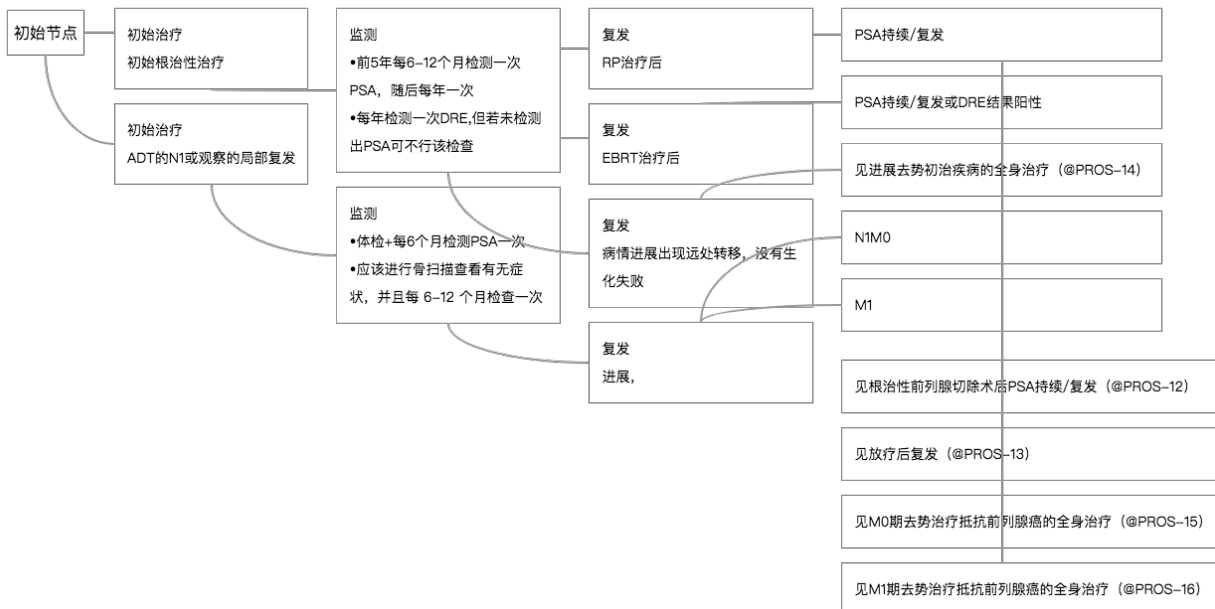


| 危险组 | 临床/病理特点 | 种系突变 | 肿瘤分子和标志物分析 | 初始治疗 |
|-----|------------|------|--|------------|
| 区域 | 任何T,N1,M0 | 推荐 | 考虑进行同源重组基因突变和微卫星不稳定性 (msi) 或错配修复缺陷的检测 (dMMR) | (@PROS-10) |
| 转移 | 任何T任何N, M1 | 推荐 | 考虑进行同源重组基因突变和微卫星不稳定性 (msi) 或错配修复缺陷的检测 (dMMR) | (@PROS-14) |

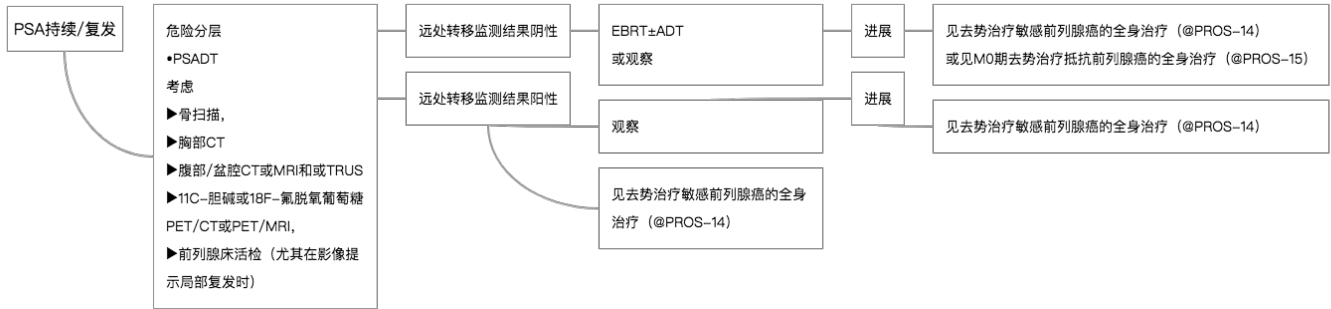
局部复发风险组(PRO-10)



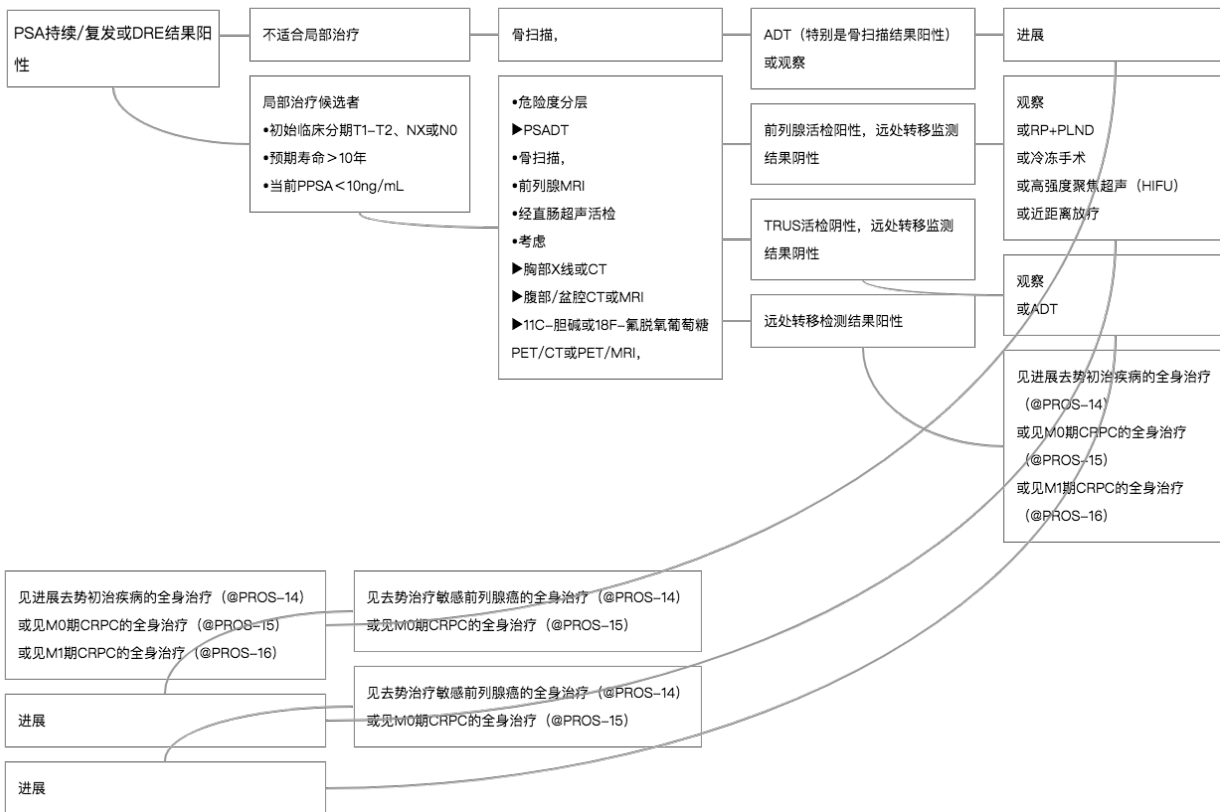
监测(PRO-11)



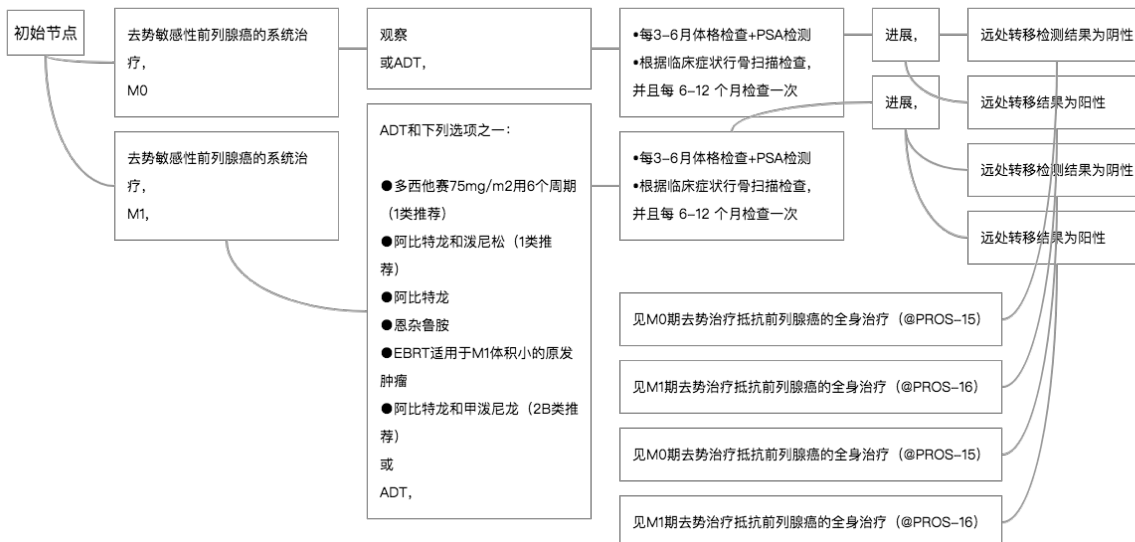
根治性前列腺切除术后PSA持续/复发(PRO-12)



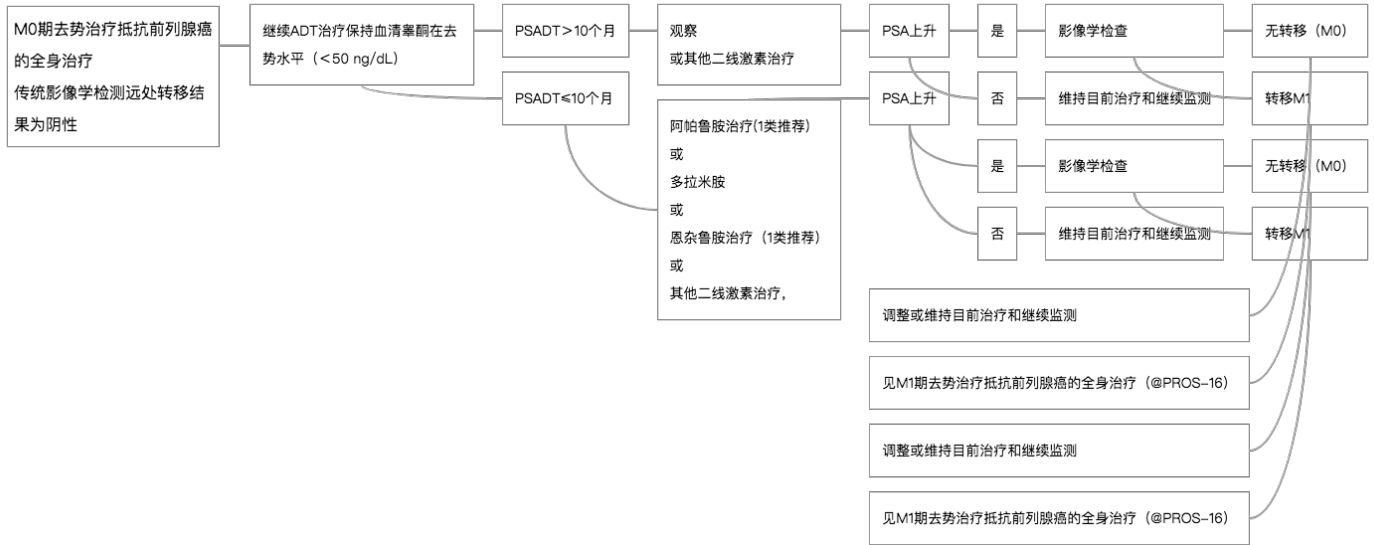
放疗复发(PRO-13)



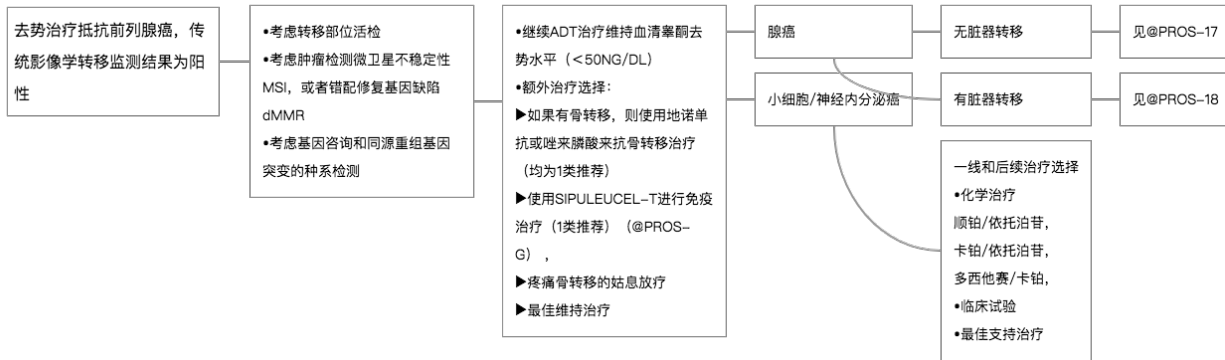
去势治疗敏感前列腺癌的系统治疗(PRO-14)



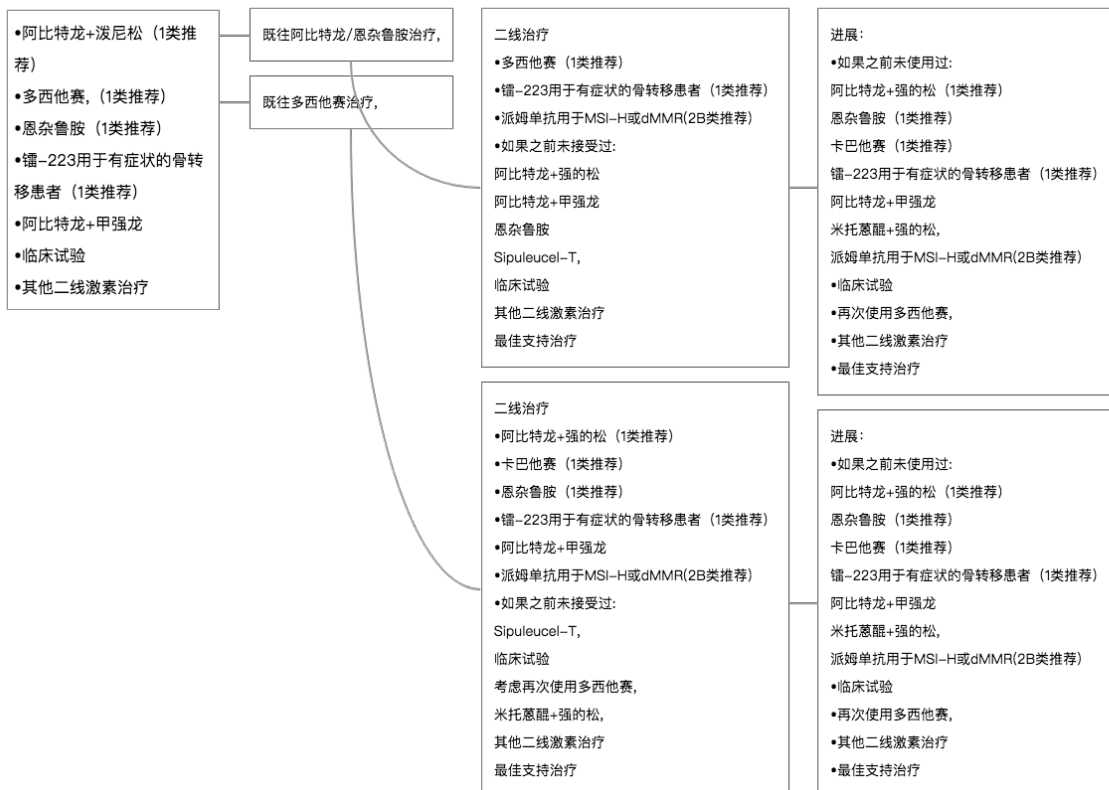
M0期去势治疗抵抗前列腺癌的全身治疗(PRO-15)



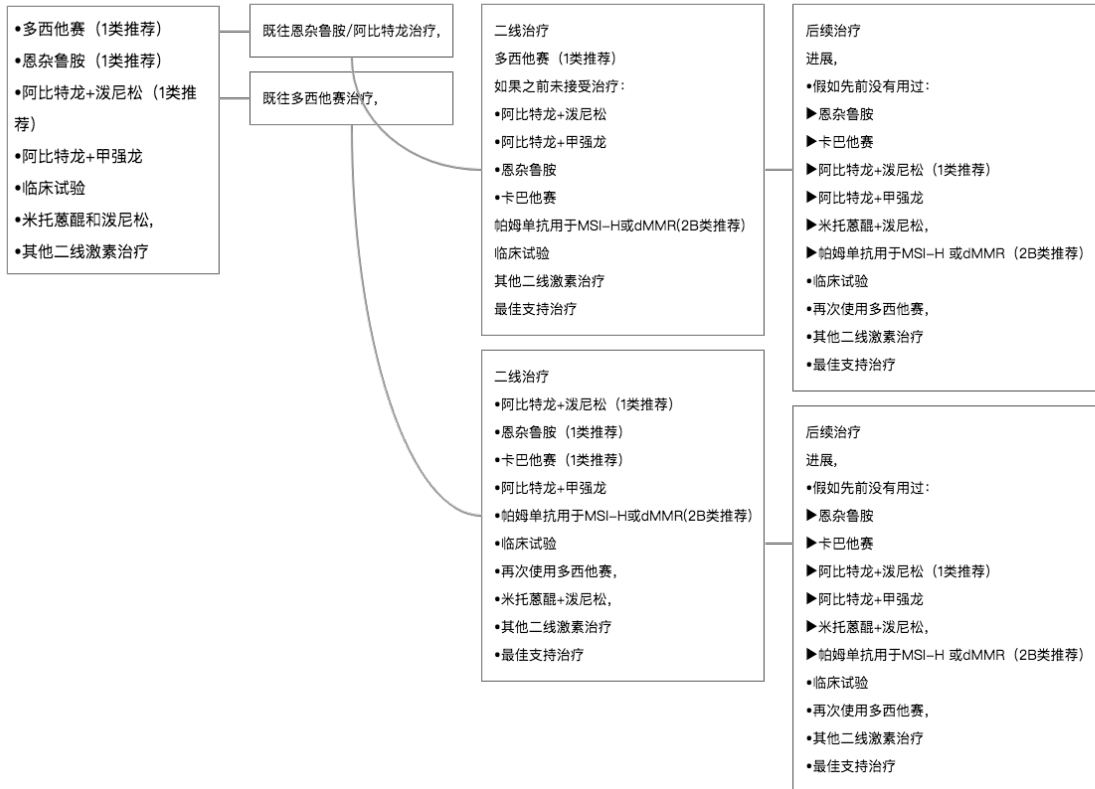
M1期去势治疗抵抗前列腺癌的全身治疗(PRO-16)



M1期去势治疗抵抗前列腺癌的后续全身治疗: 无内脏转移(PRO-17)



M1期去势治疗抵抗前列腺癌的后续全身治疗: 腺癌伴内脏转移(PRO-18)



- 预期寿命的估计是前列腺癌早期诊断和治疗的知情决策的关键。
- 对整个男性患者组进行预期寿命估计是可能的，对于个人却有很大挑战性。
- 估计预期寿命时可使用社会保障局表 (www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html) 或世卫组织按国家生命统计表 ([http://apps.who.int/gho/data/node.main.60000?](http://apps.who.int/gho/data/node.main.60000?lang=en) lang=en)。
- 预期寿命可以利用整体健康状况的临床评估进行调整如下：
 - ▶健康最佳四分位 - 加50%
 - ▶健康最差四分位 - 减50%
 - ▶健康中间两个四分位 - 不作调整
- 用于预期寿命计算的年龄以5岁递增的例子转载自<NCCN老年人肿瘤指南>。

影像学目标

- 进行影像学检查来检测和疾病分型，以选择治疗方案或指导治疗方案的改变。
- 影像学检查的进行应基于所能获得的最佳临床证据，不应被医疗服务人员的机构或个人利益影响。
- 影像学技术可以评估解剖或功能参数。
 - ▶解剖影像学技术包括放射照片平片、超声、CT和MRI。
 - ▶功能性影像学技术包括放射性核素骨扫描、PET和先进MRI检查，如磁共振波谱和弥散加权成像（DWI）。

影像学功效

- 对于RP后早期PSA持续/复发患者，影像学检查的使用取决于术前的病变风险组、Gleason分期和分级、PSA以及复发后的PSA倍增时间（PSADT）。术前较低血清PSA水平的低风险和中度风险组具有阳性骨扫描或CT扫描的风险非常低。
- 影像学检查的频率应根据个体风险、年龄、PSADT、Gleason评分和总体健康状况进行确定。
- 在PSA<10ng/mL的无症状患者中，传统骨扫描阳性较罕见。随PSADT下降，骨转移或死亡的相对风险增加。当PSADT≤8个月时看起来似乎是一个转折点，应更频繁地进行骨显像检查。

放射照相平片

- 放射照相平片可以用于评估骨骼中有症状的区域。但是，常规的X线平片不能检测骨病灶，除非骨矿物质含量的丢失或增加达50%。
- CT或MRI检查可能更有助于评估骨折风险，因为相比X线平片下成骨细胞病变可能掩盖皮质受累，这些方法允许更准确地评估皮质受累。

超声检查



- 超声检查使用高频声波对身体的小区域进行成像。
 - ▶ 标准的超声成像提供解剖信息。
 - ▶ 可以使用多普勒超声技术评估血管流量。
- 使用直肠内超声引导经直肠的前列腺穿刺活检。
- 疑似RP后复发的患者可以考虑直肠内超声检查。
- 可用于前列腺成像以及区分前列腺癌和前列腺炎的先进超声技术正在评估中。

骨扫描

- 术语“骨扫描”指的是传统的锝-99m-MDP骨扫描，其中锝在被骨摄取后，骨发生转换，然后用单光子发射CT（SPECT）平面成像或3-D成像技术的 γ 照相机对骨进行成像。
 - ▶ 摄取增加的部位暗示骨转换加快，有可能指示转移性疾病。
 - ▶ 骨转移性疾病可基于活动的总体模式或结合解剖成像进行诊断。
- 骨扫描适用于高危骨转移患者的初始评估。
- 当PSA没有降到不可检出水平以下，或RP后检测不到PSA水平但随后检出PSA并在以后两次或更多次测定中上升时，可考虑使用骨扫描评估前列腺切除术后患者。
- 如果患者适合附加局部治疗或全身治疗，放疗后PSA水平升高或DRE阳性，可考虑进行骨扫描。

下一页：(@PROS-B#2)

- 骨扫描有助于监测转移性前列腺癌，以确定全身治疗的临床益处。然而，与治疗前基线扫描相比，在初始治疗后骨扫描中看到的新病变可能不指示疾病进展。
- PSA下降情况下的新病灶或软组织反应，在该部位的疼痛没有进展，可能指示骨扫描闪耀（flare）或成骨细胞愈合反应。为此，有必要在8-12周后进行验证性的骨扫描以确定是不是从闪耀出现真正的进展。另外出现新的病变倾向进展。如果扫描病灶稳定，继续原方案治疗是合理的。骨闪耀是常见的，特别是在新的激素治疗开始的时候，用新的药物，恩杂鲁胺和阿比特龙治疗的患者中近一半可观察到。类似的闪耀现象（flare phenomenon）可能存在于其他影像检查，例如CT或PET/CT成像。
- 在全身治疗期间可定期获得转移性前列腺癌或非转移性前列腺癌患者的骨扫描和软组织成像（CT或MRI），以评估临床获益。
- 如果有症状，应进行骨扫描，并且每6-12个月进行一次，以监测ADT。是否需要软组织成像检查仍不清楚。在CRPC中，8至12周的成像间隔显得合理。
- PET/CT检测M0期CRPC骨转移
 - ▶ F-18氟化钠PET/CT或PET/MRI用于骨转移性疾病的检测，比标准骨扫描成像具有更高的敏感性，但特异性较低。
 - ▶ 平片、CT、MRI或F-18氟化钠PET/CT或PET/MRI，C-11胆碱PET/CT或PET/MRI或F-18PET/CT或PET/MRI可在骨扫描后用于进一步评估不明确的病变。
- 早期发现骨转移疾病可能导致更早使用更新和更昂贵的治疗，这可能不能改善肿瘤结局或总体生存率。

计算机断层扫描

- CT提供高水平的解剖细节，可检测大体囊外病变、淋巴结转移性疾病、和/或内脏转移性病变。
- CT本身通常不足以评估前列腺。
- CT可以使用或不使用口服和静脉造影剂，应优化CT技术，以最大限度地提高诊断实用程序，同时尽量减少患者受到的辐射剂量。
- CT可用于骨盆和/或腹部的检查以进行初步评估（@PROS-2），并作为复发或进展检查的一部分（参见@PROS-12、@PROS-13、@PROS-14、@PROS-15、@PROS-16、@PROS-17、@PROS-18）。

核磁共振成像

- MRI检查的优势包括高软组织对比度和表征、多参数图像采集、多平面成像能力、评估功能的先进计算方法。
 - ▶ MRI检查可以使用或不使用静脉造影剂给药。
 - ▶ 可以使用直肠内线圈增强骨盆MR图像的分辨率。
- 标准MRI技术可用于骨盆和/或腹部的检查以进行初步评估（@PROS-2），并作为复发或进展检查的一部分（参见@PROS-12、@PROS-13、@PROS-14、@PROS-15、@PROS-16、@PROS-17、@PROS-18）。
- RP后患者PSA没有降到不可检出水平以下，或RP后无法检测的PSA变成可以检测并在以后两次或更多次测定中上升时，或患者适合额外局部治疗并且放疗后PSA水平升高或DRE阳性，可以考虑进行MRI检查。MRI-US融合活检可提高更高级别（分级分组 ≥ 2 ）癌症的检测。
- 多参数MRI（mpMRI）可用于前列腺癌的分期和特征化。mpMRI影像指的是除解剖T2加权像以外，如DWI或弥散或动态对比增强（DCE）像，至少一个以上序列取得的影像。

上一页：(@PROS-B#1)



下一页: (@PROS-B#3)

•mpMRI可被用于更好地进行动态监测下患者的风险分层。此外,mpMRI可以检测大型和低分化前列腺癌(分级分组 ≥ 2)和和包膜外扩展(T分期)。研究证实mpMRI在盆腔淋巴结评估方面与CT扫描相当。

正电子发射断层扫描(PET)

•F-18氟脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT不应常规用于前列腺癌分期,因为关于FDG-PET/CT在前列腺癌患者中使用的数据有限。

•使用除F-18 FDG以外的示踪剂进行PET/CT或PET/MRI成像对小体积复发或转移性前列腺癌分期是一个迅速发展的领域,其中大多数数据来自单个机构系列或登记研究。FDA对某些试验的解除和补偿使得不可能进行临床试验来评估它们的效用和对肿瘤结局的影响。

•PET/CT或PET/MRI用于检测生化复发性疾病。

▶11C-胆碱或18F-氟脱氧葡萄糖PET/CT或PET/MRI可用于骨和软组织小体积病变的检测。

▶由于假阳性率显著,在可行的情况下建议进行组织学确认。

▶由于PET/CT或PET/MRI设备、协议、解释和机构的高度变异性为PET/CT或PET/MRI的应用和解释提供了挑战。

▶表2(见讨论)提供了PET/CT或PET/MRI成像示踪剂在前列腺癌术后复发或放疗复发研究的概述。

▶PET/CT或PET/MRI结果可以改变治疗,但不能改变肿瘤结局

▶当一个预后最差的危险组的患者转移到更危险组时,即使治疗对疾病没有影响,两个危险组的平均预后也会改善。这种现象被称为Will Rogers效应,其中两组的改善结果可能被错误地归因于治疗上的改善,但是仅仅是风险组分配的改善。例如,F-18氟化钠PET/CT可以将一些患者归类为M1b,这些患者先前使用骨扫描(在迁移阶段)被归类为M0。治疗效果没有任何变化,M1b和M0组的总体生存率都会提高。在ADT中加入多西他赛或阿比特龙的随机临床试验中,M0和M1期的定义基于CT和常规放射性核素骨扫描。结果提示,M1组的总生存提高,而M0组的无进展生存率提高,总生存没有提高。因此使用F-18氟化钠PET/CT诊断为M1组的一组患者,可能不能从使用的强化治疗的这些试验中受益,但可以从针对M0组的较不强的治疗中获得相同的总生存率。在临床试验中使用适当的分期来提高治疗的疗效是必要的,而不是使用分期迁移来做出妥协假设。

上一页: (@PROS-B#2)

•NCCN前列腺癌指南专家组和NCCN前列腺癌早期检测专家组(见<NCCN前列腺癌早期检测指南>)仍在关注前列腺癌的过度诊断和过度治疗。专家组建议患者及其所有医生(如泌尿科医生、放射肿瘤科医生、肿瘤科医生、初级保健医生)应审慎地根据患者前列腺癌风险状况、年龄及健康状况,考虑是否进行动态监测。

•《NCCN前列腺癌指南》区分了动态监测和观察。两者均包括至少每6个月监测1次,但是动态监测可包括监测性前列腺活检。动态监测的患者中,病变进展的证据将提示转换为潜在治愈的治疗,而观察的患者持续监测直到出现症状或即将出现时(如PSA > 100ng/mL),然后可以开始姑息性ADT治疗。

•对于极低风险前列腺癌以及预期寿命 ≥ 20 年的患者,低风险前列腺癌以及预期寿命 ≥ 10 年的患者,首选动态监测。对于低风险前列腺癌以及预期寿命 < 10年的患者,首选观察。见风险组标准 (@PROS-2)。

•预后良好的中度风险前列腺癌患者(见风险组标准 (@PROS-2))可考虑动态监测。见讨论部分。动态监测包括对疾病进程的动态监测,以期在发现癌症进展时能及时采取以根治为目的的干预措施。

•下列情况下可能发生癌症进展:

▶重复前列腺活检时发现为Gleason4级或5级癌症

▶大量前列腺活检样本或较大范围的前列腺活检显示为癌症。

•观察包括病程监测,动态监测包括对疾病进程的动态监测,以期在症状出现、检查结果改变或PSA水平提示即将出现症状时能及前提供姑息治疗。

•对适合明确治疗、且选择动态监测的临床局限性前列腺癌患者应当定期随访。对年轻人的随访要比对老年人更为严格。随访应当包括:

▶考虑mpMRI和/或前列腺活检来确定动态监测的候选患者;

▶PSA不短于每6个月一次,除非有临床指征

▶DRE不短于每12个月一次,除非有临床指征

▶重复前列腺活检大于12个月,除非有临床症状

▶重复mpMRI检查超过12个月,除非有临床症状

▶如果初次活检的针数<10针或评估结果不一致(例如阳性活检侧的对侧面可触及肿瘤),应在确诊后6个月内重复前列腺针吸活检

▶MRI-US融合活检可改进更高级别(分级 ≥ 2)癌症的检测。

▶如果前列腺检查出现变化,若MRI提示更具侵袭性的病变或PSA升高,但并没有参数非常可靠地检测前列腺癌进展,应当考虑重复进行前列腺活检。

▶由于PSA的动态变化可能并非像检测参数一样能可靠地确定疾病进展,应当每年进行前列腺活检检查,以对疾病进展进行评估。

▶当患者的预期寿命少于10年或适合观察时,不适合进行活检复查。

▶PSADT似乎不能可靠地确定进展性前列腺癌是否仍可治愈。尽管mpMRI不被推荐进行常规使用,但是如果PSA水平升高和系统的前列腺活检为阴性,可以考虑使用多参数MRI排除前位癌。

下一页: (@PROS-C#2)

**•动态监测的优点:**

- ▶ 大约2/3符合动态监测的患者将避免治疗
- ▶ 避免根治性治疗中可能出现的一些不必要的副作用
- ▶ 较少影响到生活质量/正常活动
- ▶ 减少对于小的惰性癌症进行不必要治疗的风险

•动态监测的缺点:

- ▶ 可能错过治愈机会, 尽管这种可能非常低
- ▶ 大约1/3的患者将需要治疗, 但是延迟看来并未对治愈率产生影响
- ▶ 定期mpMRI随访和前列腺活检可能是必要的

•观察的优点:

- ▶ 避免不必要的明确治疗以及早期开始和/或持续ADT治疗所引起的可能副作用。

•观察的缺点:

- ▶ 存在不出现症状、或PSA水平不升高的情况下发生尿潴留或病理性骨折的风险。

[上一页: \(@PROS-C#1\)](#)

根治性放射治疗的一般原则

- 应使用高度适形的RT技术治疗局限期前列腺癌。
- 光子或质子束辐射都有效地实现高度适形放射治疗, 具有可接受和相似生化控制和长期副作用特性 (参见讨论部分)。
- 在随机对照研究中发现, 在NCCN指南中定义为中等、高/非常高风险组, 近距离放疗加入EBRT+ADT对比EBRT+ADT, 具有更好的生化控制, 但具有更高的毒性。
- 理想情况下, 应每日进行前列腺定位检查以增强治疗的精确性, 可以用以下任一种技术: 使用CT的IGRT技术, 超声, 植入金属标记, 或电磁靶向/跟踪。直肠内球囊可用于改善前列腺固定。由于解剖几何形状或其他患者相关因素引起的副作用, 例如药物使用和/或并发症, 前面提到的技术不足以提高肿瘤治愈率和/或减少副作用时, 可以使用直肠周围间隔材料。患者有直肠侵犯或可见T3和后部侵犯时, 不应该进行直肠周围间隔物植入术。
- 可以考虑根据临床方案制定不同的分割方式和剂量 (参见表1)。剂量增加已被证明在中高危人群中, 生化控制效果最好。
- SBRT在具有适当技术、物理师和临床专家的情况下是可以接受的。
- 线性二次方程模型的生物有效剂量 (BED) 对于极端低分割(SBRT/SABR)放疗可能不准确
- 对于近距离放疗
 - ▶ 存在极大或极小前列腺、膀胱出口梗阻症状 (IPSS较高) 或之前接受过TRUS的患者, 植入更为困难, 可能承受更高副作用。新辅助ADT可被用来将前列腺缩小到可接受的大小, 但可能引起毒性增加以及某些患者尽管接受新辅助ADT前列腺也不出现缩小。ADT潜在更高的毒性风险必须对靶区减小可能的益处进行权衡。
 - ▶ 植入后应必须进行剂量测定, 以记录植入物质量。

不同风险组的放射治疗**•极低风险组**

- ▶ NCCN指南分为极低风险组的患者鼓励积极动态监测

•低风险组

- ▶ NCCN指南分为极低风险组的患者鼓励积极动态监测
- ▶ 预防性淋巴结放疗不应常规进行。ADT或抗雄激素治疗不应常规使用。

•良好的中风险组

- ▶ 不常规进行预防性淋巴结放疗, 也不常规使用ADT或抗雄激素治疗。如果额外的风险评估表明肿瘤侵袭性较强, 预防性淋巴结放疗和/或ADT使用是合理的。

[下一页: \(@PROS-D#2\)](#)

•不良的中风险组

- ▶ 如果额外的风险评估表明肿瘤具有侵袭性行为, 则可考虑预防性淋巴结照射。ADT应该被使用, 除非额外的风险评估表明肿瘤行为不那么具有侵袭性, 或者如果药物禁忌。联合EBRT和近距离放疗时ADT的持续时间减少。当较长疗程的EBRT可能导致医疗或社会困难时, 近距离治疗结合ADT (没EBRT), 或SBRT结合ADT是可以考虑。

•高风险组

- ▶ 可以考虑预防性淋巴结照射。除非药物禁忌, 否则需要ADT。EBRT联合近距离放疗可缩短ADT时间。当提供较长疗程的EBRT会带来医疗或社会困难时, 可以考虑将近距离治疗与ADT (没有EBRT) 或SBRT与ADT相结合。

•极高风险组

- ▶ 应该考虑预防性淋巴结照射。除非药物禁忌, 否则需要ADT。

•局部复发组

- ▶ 应该进行淋巴结照射。临床阳性的淋巴结应根据剂量-体积直方图参数进行剂量升级。除非药物禁忌, ADT是必需的。另外加上阿比特龙和泼尼松或阿比特龙与甲基



强的松龙（2B类）可以考虑。

•小体积转移性疾病

- ▶ 放射治疗没有放射禁忌症的小体积去势初始转移性前列腺癌患者的一种选择，ADT也是必要的治疗，除非有禁忌症。
- ▶ 本推荐是根据STAMPEDE 阶段3的随机试验，将2061例男性患者随机分为接受或未接受放射治疗两组。放疗组在总的无失败生存方面具有优势，但是OS无统计学意义。
- ▶ 伴有转移的患者，在给予原发灶放射治疗时，要尽量减少毒性。
- ▶ 治疗区域淋巴结和原发肿瘤的结果仍不明确，淋巴结的治疗应在临床实验中进行。
- ▶ STAMPEDE中超过生物有效剂量当量的剂量增加的两种处方剂量（55Gy/20次或6Gy*6次）都不推荐，因为在局限性疾病中，已知的剂量强化毒性增加却未改善疾病总生存率。
- ▶ 在临床试验之外，不建议行近距离放射治疗，是因为其安全性及有效性尚未确定。

•大体积转移性疾病

- ▶ 前列腺癌放射治疗不应该用于大体积的转移性疾病的背景之外的临床试验，姑息性治疗除外。
- ▶ 本推荐是给予两个随机试验：HORRAD和STAMPEDE，无论哪个都未显示出全身系统治疗与放射治疗相结合可疑改善总生存。

上一页：(@PROS-D#1)

下一页：(@PROS-D#3)

表1：可接受的有效性和毒性的方案。个体患者的最佳治疗方案需要评估身体情况、排尿症状和治疗的毒性。考虑合理的肿瘤原则和适当的BED评估，可以使用另外的分割方案。

| 治疗方案 | NCCN风险分组 (√表明给予放疗是合理的方案) | | | | | |
|---|--------------------------|----|----------------|----------------|-------------|--------|
| | 极低组/低组 | 低组 | 良好/预后好的中风险组/低组 | 不良/预后差的中风险组/低组 | 高和极高风险组/低组 | 淋巴结阳性组 |
| 外照射放疗 | | | | | | |
| 72-80Gy, 2Gy/F | √ | √ | √ | √+4 ADT | √+1.5-3年ADT | √+ ADT |
| 75.6-81.0Gy,1.8Gy/F | √ | √ | √ | √+4月ADT | √+1.5-3年ADT | √+ ADT |
| 70.2Gy,2.7Gy/F | √ | √ | √ | √+4月ADT | √+1.5-3年ADT | √+ ADT |
| 70Gy,2.5Gy/F | √ | √ | √ | √+4月ADT | √+1.5-3年ADT | √+ ADT |
| 60Gy,3Gy/F | √ | √ | √ | √+4月ADT | √+1.5-3年ADT | √+ ADT |
| 51.6Gy,4.3Gy/F | √ | √ | √ | | | |
| 37Gy,7.4Gy/F | √ | √ | √ | | | |
| 40Gy,8Gy/F | √ | √ | √ | | | |
| 36.25Gy,7.25Gy/F | √ | √ | √ | | | |
| 单纯近距离放疗 | | | | | | |
| 碘125植入, 145Gy | √ | √ | √ | | | |
| 钷103植入, 125Gy | √ | √ | √ | | | |
| 铯植入, 115Gy | √ | √ | √ | | | |
| HDR 27Gy: 13.5Gy 植入两种粒子 | √ | √ | √ | | | |
| HDR 38Gy: 9.5Gy*2次, 植入两种粒子 | √ | √ | √ | | | |
| EBRT 结合近距离放疗 (EBRT 45-50.4 Gy, 1.8-2.0 Gy/F除非特别说明) | | | | | | |
| 碘125补量110-115Gy | | | | √+4月ADT | √+1-3年ADT | |
| 钷103补量90-100Gy | | | | √+4月ADT | √+1-3年ADT | |
| 铯补量85Gy | | | | √+4月ADT | √+1-3年ADT | |
| HDR补量21.5Gy: 10.75Gy*2次 | | | | √+4月ADT | √+1-3年ADT | |
| EBRT 37.5Gy, 2.5Gy/F + 单个HDR 12-15Gy: | | | | √+4月ADT | √+1-3年ADT | |



上一页: (@PROS-D#2)

下一页: (@PROS-D#4)

补救近距离放疗

•永久性LDR或临时HDR近距离放疗可以被用来治疗EBRT或主要近距离放疗后病理确诊的局部复发的患者。受试者应根据NCCN高危分层组进行重新分组的影像学检查,以排除区域淋巴结转移或远处转移。应该劝告病人,与近距离治疗作为先前主要治疗相比,补救性近距离治疗显著增加了泌尿、性和肠道毒性。

前列腺切除术后放疗

•专家组建议使用列线图 and 考虑年龄和合并症、临床和病理信息、PSA水平和PSA倍增时间,以个体化治疗讨论。专家组还建议参考美国放射治疗及肿瘤学会(ASTRO)的AUA指南。对于存在不良病理学特征或可检出PSA,并且没有出现癌症扩散的多数患者,证据支持采用辅助性/补救性放疗。

•辅助RT的指征包括pT3期、切缘阳性、或精囊受累。通常在RP后1年内并且在手术副作用均已得到改善/稳定后进行辅助RT。切缘阳性的患者可能获益最大。

•补救放疗的指征包括出现不可检测的PSA变成可检测水平并且在两次测定时增加或者在RP后PSA仍保持可检测水平。当治疗前PSA水平较低且PSADT较长时,治疗更有效。

•前列腺切除术后辅助/补救性放疗按标准分次的推荐处方剂量为64-72Gy。经活检证实的大体复发可能需要更高的剂量。

•基于前瞻性随机对照研究结果,在挽救治疗中,与单纯放疗相比,放疗联合两年的抗雄激素治疗,每日150毫克的比卡鲁胺治疗,均显示出明显提高总生存和无转移生存率(RTOG9601)。前瞻性随机对照结果显示(GETUG-16),与单独放疗组相比,接受6个月的ADT治疗组改善了5年生化及临床进展。

•不断改进的核医学成像技术可用于PSA水平低至0.5ng/ml的疾病的发现(见讨论)

•列线图和肿瘤的分子检测可用于预测RP治疗后具有不良因素患者的转移风险和前列腺癌特异性死亡率的风险。

•定义的靶区包括前列腺床,在某些患者中根据临床医生考虑可能包括整个盆腔。

寡转移及姑息性放疗

•8Gy的单次放疗对任何骨骼部位的疼痛缓解的效果与长疗程放疗一样,但再放疗率更高。

•可采用镭-89和钐-153(加或不加局部外照射治疗)来缓解广泛性骨转移症状。

•寡转移肿瘤想要获得持久的局部控制可以考虑采用SBRT,并鼓励参加临床试验。

•转移性前列腺癌原发部位的治疗可减轻肿瘤引起的梗阻症状。根据临床情况使用外照射剂量方案或传统的姑息性方案(例如,30Gy/10F或37.5Gy/15F)。

上一页: (@PROS-D#3)

下一页: (@PROS-D#5)

放射性药物治疗

•镭-223是一种发射 α 射线的放射性药物,已被证明能够延长有骨转移症状但没有内脏转移的去势后复发前列腺癌(CRPC)患者的生存期。单用镭-223尚未显示能够延长内脏转移或大于3-4cm巨块型淋巴结病变患者的生存期。镭-223不同于 β 粒子发射药物,如钐-153和镭-89,后者仅被用于姑息治疗,没有生存优势。镭-223导致双链DNA断裂,具有短半径的活性。3-4级血液学毒性(2%出现中性粒细胞减少,3%出现血小板减少,6%出现贫血)的发生频率较低。

•镭-223由获得适当授权机构(通常为核医学或放射治疗部门)进行静脉给药,每月一次,连续6个月。

•给予初始剂量前,患者必须满足中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 10g/dL$ 。

•给予后续剂量前,患者必须满足中性粒细胞绝对计数 $\geq 1 \times 10^9/L$,血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ (按标签,尽管这在实践中可能过低)。如果延迟6-8周给药后,患者的血细胞计数仍没有恢复至上述这些水平,镭-223治疗应当中断。

•导致的非血液学副作用通常较温和,包括恶心、腹泻和呕吐。这些症状很可能与镭-223主要通过粪便排泄途径进行清除相关。

•因为有可能增加骨髓抑制的风险,镭-223除用于临床试验外,不适宜与化疗药物联合使用。

•与地诺单抗或唑来膦酸的联用不影响镭-223对于生存期的有益作用。

上一页: (@PROS-D#4)

盆腔淋巴结切除术:

•扩大PLND发现转移的可能性大约是局限PLND的两倍。扩大PLND能够给出更为完整的分期,可能治愈一些存在微小转移病变的患者,因此在实施PLND时首选扩大PLND。

•扩大PLND手术包括切除所有带淋巴结的组织,其区域边界前为髂外静脉,侧为盆腔侧壁,中为膀胱壁,后为盆腔底部,远侧为库珀氏韧带,近侧为髂内动脉。

•列线图显示的淋巴结转移可能性 $< 2\%$ 的患者可不实施PLND。虽然这样会遗漏一些存在淋巴结转移的患者。

•PLND可安全地采用开放手术、腹腔镜、或机器人技术来完成。

根治性前列腺切除术:

•对于存在可完全手术切除的临床局限性前列腺癌、预期寿命 ≥ 10 年,且不存在可能禁忌采取择期手术的严重合并症的患者都适合采用根治性前列腺切除术(RP)。

•患者流量大的医学中心内经验丰富的外科医生通常可提供更好的手术治疗。

•腹腔镜和机器人辅助PR是经常采用的方法。对于经验丰富的医生,这些方法可取得与开放式手术相当的效果。



- RP常出现大量失血，但可以通过腹腔镜或者辅助机器人或者小心处置背静脉丛和前列腺周边血管可减少出血。
- 通过保留超出前列腺尖部的尿道以及避免伤及远端括约肌结构控尿功能，可以减少尿失禁的发生。保留膀胱颈可减少尿失禁风险。吻合口狭窄造成长期尿失禁风险增加。
- 术后勃起功能的恢复与RP时年龄、术前勃起功能、以及海绵体神经的保留程度直接相关。利用神经移植来替代切除的神经并未显示出未来受益。早期恢复勃起功能可能会改善后期恢复。
- 补救性RP是EBRT、近距离放疗或冷冻疗法后局部复发但无转移的合适患者的治疗方案；但其并发症发生率（如尿失禁、勃起功能丧失、吻合口狭窄）很高，手术应在补救性RP方面具有丰富经验的外科医生进行。

雄激素去势治疗原则

ADT用于临床局限期(N0M0)疾病患者

- 强烈不推荐前列腺癌根治术前行新辅助ADT治疗，除非临床试验。
- ADT不应作为局限期前列腺癌的单一的治疗手段，除非有根治性治疗的禁忌症，如生存期 ≤ 5 年，或伴随其他基础疾病。在这种情况下，如果伴有高风险或极高风险的疾病，ADT可能是一种可接受的替代方法。
- 在放射治疗前、放射治疗中、和/或放射治疗后给予患者ADT治疗（新辅助、同步和/或辅助ADT）可延长适合放射治疗患者的生存率。可选择：
 - ◇ 单独的LHRH激动剂
 - ▶ 戈舍瑞林，组氨瑞林，亮丙瑞林，曲普瑞林
 - ◇ LHRH激动剂（如上）加第一代抗雄激素药
 - ▶ 尼鲁米特、氟他米特或比卡鲁胺
 - ◇ LHRH拮抗剂
 - ▶ 地加瑞克
- 短期（4-6个月）和长期（2-3年）新辅助/同期和/或辅助ADT研究均采用完全雄激素阻断。是否有必要加入抗雄激素仍需要进一步研究。
- 到目前为止，在单纯采用高剂量（150mg）抗雄激素比卡鲁胺进行的最大规模的随机临床实验中，疾病的复发时间推迟但生存期没有改善，需要更长期的随访。

ADT用于临床局限性(N1M0)疾病患者

- N1M0的前列腺癌患者，预计生存期 > 5 年，可以给予EBRT和新辅助，同步和/或辅助ADT治疗。治疗方案同N0M0患者（见上文），或者也可以给予患者单独ADT或与阿比特龙联用。给予阿比特龙的同时需要同时给予类固醇激素，可以使泼尼松5mg口服，每日一次，也可给予甲强龙4mg口服，每日两次，取决于阿比特龙的用法（阿比特龙和甲强龙为2B类推荐），阿比特龙与任何一种类固醇都不应在阿比特龙进展后服用其他类固醇激素。
- 阿比特龙和泼尼松可以在低脂饮食后给予250mg/日，作为隔夜禁食后1000mg/日剂量的替代品，这种剂量的成本节约会降低成本且提高依从性。Szmulewitz RZ,Peer CJ, Ibraheem A, et al. Prospective International Randomized Phase II, Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone, In Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol 2018;36:1389-1395.
- 单独ADT或联合阿比特龙的选择有：
 - ◇ 睾丸切除术
 - ◇ 单独的LHRH激动剂
 - ▶ 戈舍瑞林，组氨瑞林，亮丙瑞林，曲普瑞林
 - ◇ LHRH激动剂（如上）加第一代抗雄激素药
 - ▶ 尼鲁米特、氟他米特或比卡鲁胺
 - ◇ LHRH拮抗剂
 - ▶ 地加瑞克（2B类）
 - ◇ 睾丸切除术+阿比特龙
 - ◇ LHRH激动剂（如上）加阿比特龙
 - ◇ LHRH拮抗剂（如上）加阿比特龙
- 在一项随机试验中，前列腺癌根治术后伴淋巴结阳性的患者，与接收延迟ADT的患者相比，立即和连续使用ADT可显著提高总生存率。因此，此类患者应考虑立即进行LHRH激动剂、LHRH拮抗剂（LHRH拮抗剂为2B类推荐）或睾丸切除术。连续性ADT的许多副作用随着时间的推移而累积在ADT上。

下一页: (@PROS-F#2)

ADT用于M0前列腺癌根治术后或EBRT治疗后PSA持续或复发 (ADT用于去势治疗敏感的M0前列腺癌)

- 对于PSA水平升高作为唯一癌症证据的患者，其使用ADT的时机受到PSA变化速度、患者焦虑程度、ADT的短期和长期副作用、以及患者潜在并发症的影响。
- 这些患者中多数有很好的15年预后，但绝对PSA水平、PSA水平变化速率（PSADT）、以及明确治疗时的初始分期、分级和PSA水平为估计预后的最佳指标。
- 较早使用ADT可能优于延迟使用ADT，虽然早期和晚期的定义（即PSA水平为多少）仍存在争议。由于早期使用ADT的益处尚不明确，治疗应个体化直至完成确定的研究。对于PSADT较短（或PSA快速变化）但预期寿命长的患者，应当鼓励其尽早接受ADT治疗。
- 一些患者在生化失败后适合补救治疗，包括手术失败后的放疗、根治性前列腺切除术、或放疗失败后的冷冻手术。（@PROC-12），（@PROC-13）。
- PSA倍增时间较长（ > 12 个月）和年龄较大的患者完全适合进行观察。
- 选择ADT的患者应考虑间歇性ADT。一项比较间歇性ADT和连续性ADT的三期试验显示，间歇性ADT在生存期上不逊于连续性ADT，而间歇性ADT组具有较好的生活质量。



量。间歇性ADT组中死于前列腺癌的患者比连续性ADT组多7%，但是这被连续性ADT组中更多非前列腺癌死亡所抵消。一项无计划亚组分析显示，连续组中Gleason总分8-10的前列腺癌患者中位总体生存期为8年，比间歇组（6.8年）长14个月。

•ADT选择

- ▶ M0 前列腺癌根治术后 PSA持续/复发
 - ◆ EBRT+/- 新辅助、同步、和/或辅助ADT（见临床局限期N0M0期的ADT治疗）
- ▶ M0 EBRT PSA持续/复发，解救性EBRT后进展行超声活检阴性或M0 PSA持续/复发
 - ◆ 睾丸切除术
 - ◆ 单独使用LHRH激动剂
 - ◆ 戈舍瑞林，组氨瑞林，亮丙瑞林，曲普瑞林

LHRH激动剂（见上文）+一线抗雄激素治疗

- ◆ 尼鲁米特，氟他胺，比卡鲁胺
- ▶ LHRH拮抗剂
 - ◆ 地加瑞克

ADT用于的去势治疗敏感的转移性肿瘤

•ADT是转移性前列腺癌患者的金标准。

•一项三期试验对间歇性ADT和连续性ADT进行了比较，但该研究不能证明生存方面的非劣效性。然而，停止ADT治疗后3个月，间歇性ADT组中对于勃起功能和心理健康的生活质量测量均优于连续性ADT组。

•此外，三项对随机对照试验的荟萃分析未显示出间歇性ADT和连续ADT的生存率之间的差异。

•使用间歇性ADT时，要求密切监测PSA和睾酮水平以及进行影像学检查，尤其是在停止治疗期间，并且患者可能需要在出现疾病进展征兆时转为连续性ADT治疗。

•M1期去势治疗敏感肿瘤的治疗选择包括：

- ▶ 睾丸切除±多西他赛
- ▶ 单独的LHRH激动剂（对于承重骨转移，为了防止睾酮急剧增加而出现相关症状，第一代抗雄激素治疗应当给予至少7天。）
 - ◆ 戈舍瑞林，组氨瑞林，亮丙瑞林，曲普瑞林
- ▶ LHRH激动剂（如上）加第一代抗雄激素
 - ◆ 尼鲁米特，氟他胺，比卡鲁胺
- ▶ LHRH拮抗剂
 - ◆ 地加瑞克
- ▶ 睾丸切除+阿比特龙、恩杂鲁胺或多拉米胺
- ▶ LHRH激动剂（如上）加上阿比特龙、恩杂鲁胺或多拉米胺
- ▶ LHRH拮抗剂（如上）加上阿比特龙、恩杂鲁胺或多拉米胺

•阿比特龙联合泼尼松可以在低脂早餐后给予250mg/日，或每日1000mg，空腹服用。此方法可以减少治疗成本并且提高患者的依从性。Szmulewitz RZ,Peer CJ, Ibraheem A, et al. respective International Randomized Phase II Study of Low-Dose, Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone, In Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol 2018;36:1389-1395.

[上一页：\(@PROS-F#1\)](#)

[下一页：\(@PROS-F#3\)](#)

•两项随机3期临床试验结果显示在去势的男性转移性前列腺癌中，阿比特龙+强的松+ADT治疗组生存优于单纯ADT组。阿比特龙+强的松组不良反应发生率较高但性质一般比较温和，而且很大程度上和盐皮质激素过量相关（如高血压、低钾血症、水肿），激素效应（如疲劳、潮热）和肝毒性。心脏不良事件、严重高血压和肝毒性增加与阿比特龙有关。

•一项双盲随机3期临床试验结果显示在去势的男性转移性前列腺癌中，阿帕鲁胺+ADT治疗组生存优于单纯ADT组。不良反应阿帕鲁胺（apalutamide）比安慰剂更多见，包括皮疹、甲状腺功能减退和缺血性心脏病。

•一项开放性随机3期临床试验结果显示在去势的男性转移性前列腺癌中，恩杂鲁胺+ADT治疗组生存优于单纯ADT组。在一项单独的双盲随机3期临床试验中，与安慰剂对比，恩杂鲁胺降低了转移进展的风险和死亡率。与恩杂鲁胺相关的不良反应包括疲劳、癫痫和高血压。

二线激素治疗

•雄激素受体激活和自分泌/旁分泌雄激素合成是前列腺癌在ADT治疗期间复发（CRPC）的潜在机制。因此，应用附加治疗时继续使用LHRH激动剂或拮抗剂，将睾酮维持在去势水平（<50ng/d）。

•一旦肿瘤开始对初始ADT治疗耐受，有多种可改善临床获益的治疗方案。根据患者是否具有影像学检查的转移证据，即M0,CRPC（非转移性）对M1 CRPC（转移性），以及是否存在症状，来确定可供患者采用的选择。

•当患者没有症状或有轻微症状时，给予二线激素治疗，包括

- ▶ 二代抗雄激素治疗
 - ◇ 阿帕鲁他胺（M0和PSADT≤10mo）
 - ◇ 多拉米胺（M0和PSADT≤10mo）



◇ 恩杂鲁胺 (M0和PSADT≤10mo或M1)

▶ 雄激素代谢抑制剂

◇ 阿比特龙+泼尼松 (只用于M1)

◇ 阿比特龙+甲强龙 (只用于M1)

▶ 其他二线激素治疗 (M0或M1)

◇ 酮康唑

◇ 酮康唑±氢化可的松

◇ 一代抗雄激素 (尼鲁米特, 氟他胺, 比卡鲁胺)

◇ DES或其他雌激素

◇ 抗雄激素撤退

•阿比特龙应同时联合类固醇激素, 泼尼松5mg 口服 2次/日或甲强龙4mg 口服 每日两次, 取决于阿比特龙的用法。在使用阿比特龙期间疾病进展后, 不应再使用其他类固醇激素。

•阿比特龙联合泼尼松可以在低脂早餐后给予250mg/日, 或每日1000mg, 空腹服用。此方法可以减少治疗成本并且提高患者的依从性。 Szmulewitz RZ,Peer CJ, Ibraheem A, et al. respective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone. In Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol 2018;36:1389-1395.

•如果在阿比特龙进展后, 则不应后续实验酮康唑+氢化可的松的方案。

•DES在任何剂量下都有心血管和血栓栓塞的副作用, 但发生频率是剂量和药性依赖性。DES应该以1mg/d开始, 必要时加量, 使血清睾酮达到去势水平 (<50ng/dL)。局部或胃肠外给药的其它雌激素副作用可能较少, 但数据有限。

•对于一项M0 CRPC和PSADT≤10月的患者的3期研究显示, 阿帕鲁胺 (240mg/天) 与安慰剂相比, 改善无转移生存 (40.5月比16.2月)。在第一个中期分析中, 总生存没有显著差异。不良反应包括皮疹 (24%比5.5%)、骨折 (11%比6.5%) 和甲状腺功能减退 (8%比2%)。接受阿帕鲁胺治疗的患者应使用骨骼支撑治疗。

•对一项M0 CRPC和PSADT≤10月的患者的3期研究表明, 恩扎鲁胺 (160mg/天) 与安慰剂相比, 改善无转移生存 (36.6月比14.7月)。在第一个中期分析中, 总生存没有显著差异。不良反应包括跌倒和非病理性骨折 (17%比8%)、高血压 (12%比5%), 主要心血管不良事件 (5%比3%) 和精神疾病损害障碍 (5%比2%)。接受恩扎鲁胺治疗的患者应使用骨骼支撑治疗。

上一页: (@PROS-F#2)

下一页: (@PROS-F#4)

•一项针对M0 CRPC和PSADT≤10个月患者的3期研究显示, 与安慰剂对比, darolutamide (600毫克, 每日两次) 改善了无转移生存这个主要终点 (40.4个月vs. 18.4个月)。总生存率的提高在第一次中期分析中就被观察到了 (死亡风险比(HR)=0.71; 95%可信区间(CI): 0.50-0.99; P=0.045), 尽管这些数据尚不完全 (两组患者的中位生存期均未达到)。治疗组常见的不良事件包括疲劳 (12.1% vs. 8.7%)、肢体疼痛 (5.8% vs. 3.2%) 和皮疹 (2.9% vs. 0.9%)。darolutamide组与安慰剂组的骨折发生率相近 (4.2% vs. 3.6%)

•在一项在多西他赛化疗前M1CRPC情况下进行的随机对照试验中, 与单用强的松相比, 阿比特龙 (每日1000mg, 空腹服用) 联合低剂量强的松 (每次5mg, 每日2次) 能够改善影像学无进展生存期 (rPFS)、至开始化疗的时间、至疼痛出现或恶化的时间和至体能状态下降的时间。总体生存率有改善的趋势。这种情况下阿比特龙+强的松的使用为1类推荐。使用阿比特龙时需要监测的副作用包括: 高血压、低血钾、周围水肿、心房颤动、充血性心力衰竭、肝损伤和疲劳, 以及ADT和长期使用皮质类固醇的已知副作用。

•在一项针对未接受过多西他赛治疗的患者的三期研究中, 恩杂鲁胺 (160mg/天) 治疗得到rPFS和总体生存期的显著改善, 恩杂鲁胺在该情况中的使用被列为1类推荐。使用恩杂鲁胺需要长期监测的副作用包括: 疲劳、腹泻、潮热、头痛和癫痫 (使用恩杂鲁胺的发病率报告为0.9%)。

•阿比特龙和恩杂鲁胺在未接受过多西他赛治疗情况下的随机临床试验均在M1 CRPC没有症状或轻微症状的患者中进行。相比多西他赛, 这些药物在该类患者中的疼痛缓解作用尚不明确。但是, 两种药物均对曾接受过多西他赛治疗的患者具有姑息性疗效。这种情况下阿比特龙和恩杂鲁胺均被批准使用, 并且为1类推荐, 这两种药物都适用于不适合使用多西他赛的患者

•对于多西他赛治疗过的M1 CRPC患者, 随机对照临床试验发现恩杂鲁胺和阿比特龙+强的松能够延长生存期。因此, 每种药物均为1类推荐。

•两项随机临床试验 (STRIVE和TERRAIN) 显示, 在未接受过治疗的M1 CRPC患者, 对比比卡鲁胺50mg/d, 恩杂鲁胺160mg/d改善无病进展期, 因此, 恩杂鲁胺可能是这类患者的首选。然而, 考虑到药物的不同副作用特征和恩扎鲁胺增加的成本, 在一些患者中仍然可以考虑比卡鲁胺

•关于这些药物在多西紫杉醇前或多西他赛后序贯使用, 尚缺乏基于证据的指导。

ADT用于需要接受治疗患者

LHRH激动剂或拮抗剂或切除术用于局部疾病观察到进展的患者 (LHRH拮抗剂为2B类推荐)

优化ADT

•LHRH激动剂或拮抗剂 (药物去势) 和双侧睾丸切除术 (手术去势) 两者同样有效。

•对于存在转移性病变的患者, 未证实联合雄激素阻断 (药物或手术去势联合一种抗雄激素药物) 更优于单纯去势药物。

•对于明显转移且有可能因初期单纯使用LHRH激动剂治疗引起睾酮急剧增加而出现相关症状的患者, 抗雄激素治疗应当与初始LHRH治疗同时开始, 或者提前开始, 并应当持续这种联合治疗至少7天。

•抗雄激素单药治疗的有效性似乎不及药物或手术去势, 因此不被推荐。

•无临床资料支持使用非那雄胺或度他雄胺联合雄激素阻断。

•对于使用药物或手术去势后没有出现血清睾酮充分抑制 (低于50ng/dL) 的患者, 可考虑采用其它激素治疗 (采用雄激素、抗雄激素, 或甾体激素), 但是临床获益不明。血清睾酮实现“去势”的最佳水平尚未确定。

上一页: (@PROS-F#3)

下一页: (@PROS-F#5)



监护/监测

- ADT可产生各种不良影响，包括潮热、性欲减退和勃起功能障碍、阴茎和睾丸萎缩、肌肉萎缩和肌无力、疲劳、抑郁、脱发、骨质疏松、较高的临床骨折发生率、肥胖、胰岛素抵抗、血脂改变以及较高的糖尿病和心血管疾病风险。治疗前应告知患者以及医生这些风险的信息。
- 建议按照美国国家骨质疏松症基金会（www.nof.org）对普通人群的指南来筛查和治疗骨质疏松症。国家骨质疏松症基金会指南包括如下各项建议：1) 补充钙（每日1000-1200mg从食物和添加物）和维生素D3（每日400-1000IU），以及2) 当男性年龄≥50岁，股骨颈、髌部、腰椎按照DEXA算法低骨量（总分在-1.0到-2.5，骨质减少），且髌骨骨折的10年可能性≥3%或严重骨质疏松症相关性骨折的10年可能性≥20%时，便应给予额外治疗。可利用世界卫生组织最近发布的名为FRAX®的算法来评估骨折风险。按照FRAX®算法，ADT应视为引起“继发性骨质疏松症”。增加骨密度（骨折风险的一个信号）的治疗方案包括：地诺单抗（每半年60mgSQ）、唑来膦酸（每年5mg静注）和阿屈膦酸盐（每周70mg口服）。
- 对于FRAX®筛查结果显示骨折风险增加的患者，开始治疗前应进行基线DEXA扫描。国际临床骨密度协会建议治疗一年后进行一次随访DEXA扫描，尽管对于监测药物治疗有效性的最佳方法尚未有一致性意见。不推荐使用骨代谢的生化标记物监测疗效。25-羟维生素D的血清水平和每日平均膳食摄入维生素D的量将有助于营养学家制定针对具体患者的维生素D补充方案。当前尚无针对维生素D水平监测频率的指南。但对需要DEXA扫描进行监测的患者，同时检测血清维生素D水平还是有意义的。
- 地诺单抗（每半年60mgSQ）、唑来膦酸（每年60mg静注）和阿屈膦酸盐（每周70mg口服）可在ADT治疗前列腺癌期间增加骨矿物质密度（这是骨折风险的指标）。如果绝对骨折风险需要采用药物治疗，建议采用地诺单抗、唑来膦酸或阿屈膦酸盐来治疗。
- 建议对接受ADT的男性患者进行筛查和干预，以预防/治疗糖尿病和心血管病。这些疾病常见于老年人中，目前尚不确定接受ADT的患者与普通人群在糖尿病和心血管病的筛查、预防和治疗策略上是否存在差别。

上一页：(@PROS-F#4)

- 基于ECOG3805（CHAARTED）试验的结果，大体积、未接受过ADT和转移性病变更应考虑ADT和多西他赛。在这项研究中，790位患者被随机分配6个周期的多西他赛治疗（75mg/m²），每3周没有用地塞米松+ADT对比单用ADT。在大体积病变患者（定义为4处或更多处骨转移，包括一处轴外骨骼病变或内脏转移）的多数子集中，观察到总体生存期出现17个月的改善（HR0.60；P=0.0006）。使用多西他赛后，PSA反应、至临床进展时间和至复发时间出现改善。6个周期多西他赛的毒性包括疲劳、神经病变、口腔炎、腹泻和有或无发热的中性粒细胞减少。白细胞生长因子的使用应遵循基于中性粒细胞减少发热的NCCN指南。多西他赛不应提供给无转移前列腺癌或小体积转移性前列腺癌患者，因为在ECOG研究或类似欧洲（GETUG-AFU15）试验中，该亚组的生存期均未出现改善。

M1期CRPC的系统治疗

• 化疗

▶ 多西他赛+同期类固醇药物

◇ 同期类固醇药物包括：每天泼尼松或化疗当天使用地塞米松

▶ 卡巴他赛+同期类固醇药物

◇ 同期类固醇药物包括：每天泼尼松或化疗当天使用地塞米松

- 根据在有症状mCRPC患者中进行的3期临床试验的数据，将每3周一次的多西他赛+同期类固醇药物治疗作为优先考虑的一线化疗选择。在不适合使用以多西他赛为基础的治疗方案的有症状患者中对镭-223进行了研究，结果显示改善患者的总体生存期。研究发现阿比特龙和恩杂鲁胺能够延长多西他赛治疗后进展患者的生存期。米托蒽醌和强的松有可能提供姑息治疗，但还没有被证明能够延长存活期。（见@PROS-F）。
- 只有每3周用药一次的多西他赛方案能对改善生存期有益。应当根据对受益和毒性的评估来决定治疗的持续时间。在确定多西他赛化疗方案生存优势的枢纽临床试验中，如果没有出现疾病进展以及禁忌用药的毒性，患者可接受最多10个疗程的治疗。
- 基于近期研究结果，考虑到卡巴他赛在mCRPC中的临床活性，不适合多西紫杉醇或不能耐受多西紫杉醇的患者应考虑联用卡巴他赛和同期类固醇药物。与多西紫杉醇相比，卡巴他赛的周围神经病变发生率较低，特别是在20mg/m²（12% Vs 25%），可能适用于预先存在轻度周围神经病变的患者。目前的数据不支持卡巴他赛有比多西紫杉醇更好的疗效。
- PSA升高不应当用作疾病进展的唯一标准。有效性评估应当结合临床和影像学标准。
- 一项3期的临床研究（TROPIC）显示：与米托蒽醌联合泼尼松相比，卡巴他赛25mg/m²联合类固醇治疗可以延长OS、PFS以及PSA的反应和放疗的有效性，卡巴他赛20mg/m²组的毒性较小，粒细胞减少性发热、腹泻和疲劳的频率较低。最新的一项临床试验（PROSELICA）比较卡巴他赛25mg/m²每3周和20mg/m²每3周的给药方案。卡巴他赛20mg/m²组的毒性较小，粒细胞减少性发热、腹泻和疲劳的频率较低。与25mg/m²组相比，20mg/m²卡巴他赛组PSA反应率明显降低，但影像学检查缓解率没有明显降低，无进展生存期和总生存期也没有明显缩短（13.4 VS 14.5个月）。对于先前尽管使用多西紫杉醇但是疾病仍然进展的mCRPC患者，卡巴他赛起始剂量可以是20mg/m²或25mg/m²。卡巴他赛25mg/m²与类固醇药物联用适用于体质较好，愿意接受更积极治疗的患者。
- 对于在之前的多西他赛治疗中未表现出明确进展证据的患者，可尝试再度采用多西他赛进行治疗。
- 到目前为止，没有证实任何化疗方案可在卡巴他赛治疗后改善生存期或生活质量，应当鼓励患者参与临床试验。在临床试验中，几种全身性药物显示出姑息和影像学检查获益。

下一页：(@PROS-G#2)

- 围绕难治性CRPC超说明书化疗药物使用的治疗决定应基于合并症和功能状态以及知情同意后个体化。
- 已经证明联合用药的获益不优于单药序贯治疗，并且联合用药的毒性更高。
- 有关生长因子支持的建议，请参阅<NCCN骨髓生长因子指南>。
- 免疫治疗
 - ▶ 无症状或微小症状的mCRPC可能会考虑免疫治疗
 - ▶ Sipuleucel-T
 - ◇ 仅用于无症状或轻微症状，无肝转移，预期寿命>6个月，ECOG评分0-1分。
 - ◇ Sipuleucel-T不推荐用于小细胞/神经内分泌型前列腺癌患者



◇ 在一项3期临床试验显示，Sipuleucel-T组将平均生存期从21.7个月延长到25.8个月，这将会减少22%的死亡危险。

◇ Sipuleucel-T耐受性良好；常见并发症包括寒战、发热和头痛。

▶ 帕姆单抗（用于MSI-H 或dMMR）

◇ 仅作为对M1 CRPC至少一线系统治疗后进展的后续治疗。

骨相关事件的预防

• 在有骨转移的去势后复发前列腺癌患者中，地诺单抗和唑来膦酸已被证明可以防止疾病相关的骨骼并发症，其中包括骨折、脊髓压迫或骨需要手术或放疗。

• 与唑来膦酸相比，地诺单抗被证明在预防骨骼相关事件上有优势。

• 一项3期临床研究关于评估唑来膦酸在开始ADT治疗骨转移患者中的作用，结果为阴性。

• 药物的选择可能取决于潜在的合并症、患者以前是否用过唑来膦酸、治疗逻辑、和/或费用的考虑。

▶ 地诺单抗（首选）是皮下注射给药，每4周一次。虽然不需要肾功能监测，但不建议将地诺单抗用于肌酐清除率<30mL/min的患者。若肌酐清除率<60mL/min，则严重低血钙的风险增加。即使对于肾功能正常的患者，使用地诺单抗者低血钙的发生率是使用唑来膦酸者的两倍，使用地诺单抗的所有患者应定期监测血钙水平，并用维生素D和钙剂治疗。

▶ 唑来膦酸静脉滴注，每3-4周一次或每12周一次。剂量取决于每次给药前测定的血清肌酐浓度，剂量必须根据肾功能受损程度调整。肌酐清除率<30mL/min则不建议使用唑来膦酸。

• 两种药物的使用者中均出现颌骨坏死，拔牙、口腔卫生不佳或使用牙科器械的患者的颌骨坏死风险更大。在开始唑来膦酸或地诺单抗治疗前，应推荐患者进行牙科评估。如果需要侵入性牙科手术，骨靶向治疗应延迟，直到牙科医师表明患者已从该牙科手术中完全恢复。

• 地诺单抗或唑来膦酸治疗的最佳持续时间仍不明。

• 地诺单抗用于以前采用唑来膦酸治疗患者的毒性谱不明。

上一页：(@PROS-G#1)

美国癌症联合会（AJCC）

前列腺癌TNM分期系统（第8版，2017）

表1 T, N, M定义

临床T（cT）

| T | 原发肿瘤 |
|------------|---|
| Tx: | 原发肿瘤无法评估 |
| T0: | 没有原发肿瘤证据 |
| T1: | 不能被扪及的临床隐性肿瘤 |
| | T1a: 在5%或更少的切除组织中偶然的肿瘤病理发现 |
| | T1b: 在5%以上的切除组织中偶然的肿瘤病理发现 |
| | T1c: 单侧或双侧穿刺活检证实的肿瘤，但不能扪及 |
| T2: | 可以扪及，局限于前列腺内的肿瘤 |
| | T2a: 肿瘤限于单侧的二分之一或更少 |
| | T2b: 肿瘤侵犯超过单侧的二分之一，但仅限于单侧 |
| | T2c: 肿瘤侵犯两侧 |
| T3: | 肿瘤不固定或者没有侵犯邻近组织结构 |
| | T3a: 包膜外扩展（单侧或双侧） |
| | T3b: 肿瘤侵犯精囊 |
| T4: | 肿瘤固定或侵犯除精囊外的其它临近组织结构：外括约肌，直肠，膀胱，肛提肌，和/或盆壁 |

病理T（pT）



| | | |
|------------|-------------|--|
| T | 原发肿瘤 | |
| T2 | | 局限于器官内 |
| T3: | | 前列腺外扩展 |
| | T3a: | 前列腺外扩展或显微镜下可见侵及膀胱颈 |
| | T3b: | 侵犯精囊 |
| T4: | | 肿瘤固定或侵犯除精囊外的其它临近组织结构: 外括约肌, 直肠, 膀胱, 肛提肌, 和/或盆壁 |

注释*: 没有病理T1分期

注释: 阳性的外科切缘应由R1描述符表示, 指示残留的显微病变。

| | |
|------------|-----------|
| N | 区域淋巴结 |
| Nx: | 区域淋巴结无法评估 |
| N0: | 无阳性区域淋巴结 |
| N1: | 区域淋巴结转移 |

| | | |
|------------|-------------|---------------|
| M | 远处转移 | |
| M0: | | 无远处转移 |
| M1: | | 远处转移 |
| | M1a: | 非区域淋巴结的转移 |
| | M1b: | 骨转移 |
| | M1c: | 有或无骨病变的其他部位转移 |

注释*: 当存在多个转移部位时, 使用最新的分类。M1c是最新的。

表2 AJCC预后分组*



| 组 | T | N | M | PSA | Grade分组 |
|-------|--------|-----|----|-----------|---------|
| I期 | cT1a-c | N0 | M0 | PSA<10 | 1 |
| | cT2a | N0 | M0 | PSA<10 | 1 |
| | pT2 | N0 | M0 | PSA<10 | 1 |
| IIA期 | cT1a-c | N0 | M0 | 10≤PSA<20 | 1 |
| | cT2a | N0 | M0 | 10≤PSA<20 | 1 |
| | pT2 | N0 | M0 | 10≤PSA<20 | 1 |
| | cT2b | N0 | M0 | PSA<20 | 1 |
| | cT2c | N0 | M0 | PSA<20 | 1 |
| IIIB期 | T1-2 | N0 | M0 | PSA<20 | 2 |
| IIIC期 | T1-2 | N0 | M0 | PSA<20 | 3 |
| | T1-2 | N0 | M0 | PSA<20 | 4 |
| IIIA期 | T1-2 | N0 | M0 | PSA≥20 | 1-4 |
| IIIB期 | T3-4 | N0 | M0 | 任何PSA | 1-4 |
| IIIC期 | 任何T | N0 | M0 | 任何PSA | 5 |
| IVA期 | 任何T | N1 | M0 | 任何PSA | 任何Grade |
| IVB期 | 任何T | 任何N | M1 | 任何PSA | 任何Grade |

注释*：当PSA或等级组不可用时，分组应根据T类别和/或PSA或Grade分组来确定。

组织病理学分型

这种分类适用于腺癌和鳞状细胞癌，不适用于前列腺肉瘤或移行细胞癌。用于描述前列腺腺癌变异的形容词包括粘液性、印戒细胞、导管、腺鳞和神经内分泌小细胞癌。应当以组织学方法确认。

病理组织学分级 (G)

最近Gleason评分已经合并到Grade分组里。

| Grade分组 | Gleason分数 | Gleason模式 |
|---------|-----------|-------------|
| 1 | ≤6 | ≤3+3 |
| 2 | 7 | 3+4 |
| 3 | 7 | 4+3 |
| 4 | 8 | 4+4,3+5,5+3 |
| 5 | 9或10 | 4+5,5+4,5+5 |