

前列腺癌根治术后辅助内分泌治疗热点问题 和专家共识

中华医学会泌尿外科学分会前列腺癌联盟

一、前列腺癌根治术后辅助内分泌治疗的优势和进展

(一) 前列腺癌是我国近年来发病率上升最快的肿瘤之一

在全球前列腺癌是男性第二常见的恶性肿瘤, 根据 GLOBOCAN 的数据, 2012 年全球新发前列腺癌大约有 110 万例, 占男性新发癌症的 15%, 其中近 70% (759 000 例) 的新发前列腺癌是在发达国家; 估计死亡约 307 000 例, 占男性癌症引起死亡的 6.6%, 位居癌症引起死亡的第 5 位^[1]。在美国前列腺癌的发病率已经超过肺癌, 成为第 1 位危害男性健康的肿瘤, 病死率居第 2 位。据美国癌症协会估计, 美国 2014 年前列腺癌发病人数达到 233 000 例, 占男性所有恶性肿瘤的 27%, 但死亡人数有轻微下降, 从 2010 年的 32 050 例降低到 2013 年的 29 480 例^[2]。根据我国癌症中心的数据, 前列腺癌自 2008 年起成为我国男性泌尿系统中发病率最高的肿瘤, 2009 年的发病率达到 9.92/10 万, 在男性恶性肿瘤发病率排名中居第 6 位; 死亡率达到 4.19/10 万, 在所有男性恶性肿瘤中居第 9 位^[3-4]。根据 2012 年世界范围的调查结果, 也可看出前列腺癌在中国的发病率显著上升, 1988—1994 年中国每年前列腺癌发病率的增长率为 2.1%, 而 1994—2002 年, 前列腺癌发病率每年增长 13.4%^[5]。今年发表的文献也显示了国内前列腺癌发病率在迅速上升^[6-7]。

(二) 前列腺癌行单纯根治性手术的局限性

文献报道术前诊断为 T₁ 及 T₂ 期的前列腺癌患者, 25% ~ 58% 术后分期为 T₃^[8]。如果出现根治术后切缘阳性, 往往提示肿瘤未能完整切除。Wright 等^[9]报道, 根治术后切缘阳性显著增加前列腺癌患者特异性死亡风险近 2.6 倍 (风险比 2.55, 95% CI

2.02 ~ 3.21); 术后随访也表明切缘阳性是前列腺癌根治术后预后评估的一个独立重要的相关因素。Stephenson 等^[10]报道根治术后切缘阳性增加患者生化复发风险, 并且增加了患者的焦虑情绪及后续全身治疗的必要性。根据国外文献报道, 16.9% ~ 31.2% 前列腺癌患者在诊断时为高危; 一项对于 8 234 位欧洲泌尿外科医生的网络调查显示: 对于高危前列腺癌, 60% 的受访者倾向于施行前列腺癌根治性手术。但有以下高危因素的患者: Gleason 评分 8 分以上, 或者前列腺外侵犯 (T₃/T₄ 或淋巴结累及), 治疗失败率可高达 50%^[11-13]。

(三) 前列腺癌辅助内分泌治疗的定义、目的及进展

辅助内分泌治疗是指前列腺癌根治性切除术后或根治性放疗后, 辅以内分泌治疗。辅助内分泌治疗的目的是治疗切缘残余病灶、残余的阳性淋巴结及微小转移病灶, 提高长期存活率^[14]。

1988 年至 1993 年, 美国东部肿瘤协作组针对临床分期 ≤ T₂ 的前列腺癌行根治性前列腺切除术加盆腔淋巴结清扫术, 对术后病理证实盆腔淋巴结转移者行早期或延迟去势治疗 (ADT) 随机对照 III 期临床研究。入组 98 例, pT₁N₁ 7 例, pT_{2b}N₁ 91 例。随机分为早期 ADT 组与延迟 ADT 组。早期 ADT 组 47 例, 术后 12 周内开始 ADT (戈舍瑞林 3.6 mg, 皮下注射, 每 28 天 1 次, 或双侧睾丸切除术); 延迟 ADT 组 51 例, 术后定期随访直至出现明确的临床肿瘤复发或转移后再开始 ADT。Messing 等^[15]于 2006 年报道了中位随访 11.9 年后的结果: 前列腺癌根治性切除术后给予即刻辅助内分泌治疗显著延长总生存期 2.6 年 (13.9 与 11.3 年, P = 0.04), 显著延长前列腺癌特异性生存期 (未达到与 12.3 年, P = 0.000 4), 也显著延长疾病无进展生存期 (13.9 与 2.4 年, P < 0.000 1)。患者在接受 ADT 后会出现潮热等不良反应, 但可以耐受。治疗过程中没有因不良反应而终止治疗者。

二、前列腺癌根治术后辅助内分泌治疗的热点问题

随着我国前列腺癌诊断水平的不断提高,越来越多的患者在早期被发现,前列腺癌患者接受根治术的机会大大增加。目前,前列腺癌根治术后辅助内分泌治疗中遇到的主要问题有以下 4 点:①辅助内分泌治疗的适应证是什么?②辅助内分泌治疗何时开始?③辅助内分泌治疗的方案如何选择?④辅助内分泌治疗使用多久?因而前列腺癌根治术后如何规范地进行辅助内分泌治疗已经成为临床医生关注的热点。

(一)关于辅助内分泌治疗的适应证

中华医学会泌尿外科学分会(CUA)前列腺癌指南 2014 版建议为:①根治术后病理切缘阳性;②术后病理淋巴结阳性(pN_+);③术后病理证实为 T_3 期(pT_3)或 $\leq T_2$ 期但伴高危因素(Gleason > 7 , PSA $> 20 \mu\text{g/L}$);④局限性前列腺癌若伴有以下高危因素(Gleason > 7 , PSA $> 20 \mu\text{g/L}$),在根治性放疗后可进行辅助内分泌治疗;⑤局部晚期的前列腺癌放疗后可进行辅助内分泌治疗^[14]。

EAU 指南 2015 版建议为:根治性前列腺切除术后辅助内分泌治疗是淋巴结阳性患者的标准推荐。对于中危前列腺癌患者,推荐采用放疗联合短期(4~6 个月)辅助内分泌治疗。对于高危局限性前列腺癌患者,推荐放疗联合长期(2~3 年)辅助内分泌治疗。对于局部晚期前列腺癌患者,推荐放疗必须联合长期(2~3 年)辅助内分泌治疗。对于临床提示淋巴结阳性的前列腺癌患者,推荐外放疗时联合即刻长期辅助内分泌治疗^[16]。

NCCN 指南推荐高危、极高危以及有淋巴结转移的前列腺癌患者应给予辅助内分泌治疗^[17-18]。

专家共识:基于目前的循证医学证据以及国内外指南推荐,建议前列腺癌根治术后淋巴结阳性的患者以及放疗后的高危患者,应接受即刻辅助内分泌治疗;对于切缘阳性和精囊侵犯的患者尚存在一定的争议,多数专家认为需即刻进行辅助内分泌治疗;根治术后中危患者辅助内分泌治疗争议较大,多数认为应接受延迟内分泌治疗。

(二)关于即刻辅助内分泌治疗的定义

对于即刻辅助内分泌治疗,目前指南中缺乏明确的定义,根据现有的大规模 III 期临床研究设计,均指在 PSA 复发前。临床研究中即刻辅助内分泌治疗均指根治术后不超过 2~3 个月^[15,19]。

专家共识:基于目前的循证医学证据及国内外

指南推荐,即刻辅助内分泌治疗缺乏明确的定义,专家缺乏统一的意见;基于目前的临床研究,即刻辅助内分泌治疗指根治术后 2~3 个月。

(三)关于辅助内分泌治疗的方案

基于目前临床研究和荟萃分析结果,联合雄激素阻断(CAB)的疗效显著优于单独去势治疗,患者死亡风险下降达 20% 左右^[20-23]。

专家共识:对于辅助内分泌的最佳治疗方案尚存在一定的争议,但基于晚期前列腺癌内分泌治疗的 Meta 分析发现,合用非类固醇类抗雄激素药物的 CAB 治疗与单纯去势相比可延长总生存期 3~6 个月,平均 5 年生存率提高 2.9%;而合用比卡鲁胺的 CAB 治疗相对于单独去势可使局部晚期或晚期前列腺癌患者的死亡风险降低 10%~20%,并可延长无进展生存期;建议有条件的患者首选 CAB 治疗,即非甾体类抗雄激素药物联合去势治疗;单纯药物去势治疗也可作为临床选择之一,一般不推荐单纯抗雄激素治疗。

(四)关于辅助内分泌治疗的使用时间

现有循证医学证据支持辅助内分泌治疗长期使用,但诸多临床研究报道辅助内分泌治疗的时间均不尽相同^[15,24-25]。CUA 前列腺癌诊断治疗指南推荐前列腺癌辅助内分泌治疗的时间最少应为 18 个月^[14],NCCN 前列腺癌指南以及 EAU 前列腺癌指南 2015 版均推荐 2~3 年的 ADT 治疗^[16-18]。

专家共识:综合循证医学证据以及国内外指南推荐,专家建议辅助内分泌治疗至少为 18 个月。考虑到切缘阳性和精囊侵犯是预后不良因素,对于术后该类患者的辅助内分泌治疗时间应参照高危前列腺癌患者。

三、总结与展望

根据国家癌症中心的数据,前列腺癌自 2008 年起成为泌尿系统中发病率最高的肿瘤。对于前列腺癌患者,单纯根治性治疗有一定的局限性,部分患者易复发。前列腺癌的内分泌治疗开创了恶性实体肿瘤内分泌治疗的先河,至今已有 70 余年的历史,是前列腺癌各种治疗方法中可重复性最好、使用时间最长并沿用至今的一种治疗方式。已有诸多循证医学证据证实了长期辅助内分泌治疗能给前列腺癌患者带来显著获益。但是仍有一些问题或争议,需要更多的临床研究加以证实。

执笔专家:周利群 魏强

参与讨论和审定专家(按单位汉语拼音排序):第二军医大学长海医院泌尿外科(孙颖浩),北京大学第一医院泌尿外

科(周利群),北京医院泌尿外科(王建业),广州军区武汉总医院泌尿外科(潘铁军),华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科(叶章群),上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科(黄翼然),四川大学华西医院泌尿外科(魏强),西安交通大学附属第一医院泌尿外科(贺大林),浙江大学医学院附属第一医院泌尿外科(谢立平),中国医科大学附属第一医院泌尿外科(孔垂泽),中国医学科学院北京协和医院泌尿外科(李汉忠),中山大学附属第三医院泌尿外科(高新),中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科(黄健)

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136:E359-386.
- [2] Siegel R, Ma JM, Zou ZH, et al. Cancer Statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64:9-29.
- [3] 韩苏军,张思维,陈万青,等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. *临床肿瘤杂志*, 2013, 18: 330-334.
- [4] 赫捷,陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京:军事医学科学出版社,2012.
- [5] Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. *Eur Urol*, 2012, 61:1079-1092.
- [6] 高玉仁,戴志红,庞学成,等. 大连市前列腺癌流行趋势分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30:448-451.
- [7] 胡文斌,张婷,秦威,等. 江苏省昆山市 2006-2013 年前列腺癌发病分析[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24:363-366.
- [8] Sato Y, Fukuhara H, Suzuki M, et al. Long-term results of radical prostatectomy with immediate adjuvant androgen deprivation therapy for pT3N0 prostate cancer[J]. *BMC Urol*, 2014, 14:13-18.
- [9] Wright JL, Dalkin BL, Yrue LD, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality [J]. *J Urol*, 2010, 183:2213-2218.
- [10] Stephenson AJ, Eggener SE, Hernandez AV, et al. Do margins matter? The influence of positive surgical margins on prostate cancer-specific mortality[J]. *Eur Urol*, 2014, 65:675-680.
- [11] Bach C, Pisipati S, Daneshwar D, et al. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2014, 11: 342-351.
- [12] Ploussard G, Paule B, Salomon L, et al. Pilot trial of adjuvant paclitaxel plus androgen deprivation for patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: results on toxicity, side effects and quality-of-life[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2010, 13, 97-101.
- [13] Surcel CI, Sooriakumaran P, Briganti A, et al. Preferences in the management of high-risk prostate cancer among urologists in Europe: results of a web-based survey[J]. *BJU Int*, 2015, 115: 571-579.
- [14] 那彦群,孙颖浩,徐勇,等. 前列腺癌诊断治疗指南[M]//那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南: 2014 版. 北京:人民卫生出版社,2013:61-89.
- [15] Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7:472-479.
- [16] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU Guidelines in Oncology: Prostate Cancer (2015) [EB/OL]. [2015-04-20]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidelines.asp#site.
- [17] Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al. Prostate cancer, version 2. 2014[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12:686-718.
- [18] Mohler JL, Kawachi MH, Rosenfeld S, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer(2015) [EB/OL]. [2015-04-20]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidelines.asp#site.
- [19] Bolla M, Tienhoven GV, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk; 10-year results of an EORTC randomised study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 1066-1073.
- [20] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2000, 355: 1491-1498.
- [21] Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 95: 361-376.
- [22] Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival[J]. *Cancer*, 2009, 115: 3437-3445.
- [23] Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2004, 93:1177-1182.
- [24] Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 320-327.
- [25] Droff TB, Flaig TB, Tangen CM, et al. Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2040-2045.

(收稿日期:2015-04-29)

(本文编辑:霍红梅)