

高危前列腺癌:以根治性手术为核心的综合治疗策略

袁建林¹ 秦军¹

[摘要] 高危前列腺癌的生物行为难以预测,目前仍然是前列腺癌治疗的难点。以根治性前列腺切除术为核心的综合治疗策略能够获得良好的治疗效果。术前对其危险因素进行分层评估,有利于筛选合适的患者进行个体化治疗,进一步改善患者的预后。

[关键词] 前列腺癌;高危;根治性手术;综合治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2014.09.001

[中图分类号] R737.25 [文献标识码] A

Radical surgery as the core of comprehensive strategy for the treatment of high-risk prostate cancer

YUAN Jianlin QIN Jun

(Department of Urology, Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an, 710032, China)

Corresponding author: YUAN Jianlin, E-mail: jianliny@fmmu.edu.cn

Abstract The biological behavior of high-risk prostate cancer is difficult to predict, thus the treatment of prostate cancer is still needed to overcome. Radical prostatectomy as the core of comprehensive treatment strategies can obtain good therapeutic effect. The risk factors were stratified to preoperative evaluation in order to select the appropriate patients for individualized treatment and further improve the prognosis of the patients.

Key words prostate cancer; high-risk; radical surgery; comprehensive treatment

前列腺癌是危害男性健康最重要的问题之一,在男性恶性肿瘤中的发病率位居世界第2位。根据血清PSA、Gleason评分及临床分期,前列腺癌可分为低危、中危及高危。血清PSA作为筛查前列腺癌的重要手段广泛应用于临床后,高危前列腺癌在新发病例中所占比例有所下降。高危前列腺癌的生物行为难以预测,目前仍是前列腺癌治疗的难点,以根治性手术为核心的综合治疗策略能够使更多的高危前列腺癌患者受益。

1 高危前列腺癌的定义

高危前列腺癌是一种潜在致命性疾病,约占新发前列腺癌的15%。目前有关高危前列腺癌的定义尚不统一。美国泌尿外科学会(AUA)采用了由D'Amico提出的定义标准,即前列腺特异性抗原(PSA)≥20 ng/ml,或Gleason评分为8~10分,或临床分期≥T_{2c}^[1]。但欧洲泌尿外科学会(EAU)和美国国立癌症综合网络(NCCN)^[2]采用的标准为PSA≥20 ng/ml,或Gleason评分8~10分,或临床分期≥T₃。2014版《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》采用的标准与AUA相同。由于缺乏PSA筛查,国内局限性前列腺癌患者大部分属于

高危患者。

2 高危前列腺癌的手术治疗

既往对于高危前列腺癌患者,泌尿科医师常建议采用内分泌治疗、放射治疗或二者联合治疗。之所以不选择根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP),并不是因为放射治疗或内分泌治疗的疗效更好,而是认为单独应用RP达不到治愈的目的,而且先前的研究结果显示,行RP后,发生尿失禁和勃起功能障碍等手术期并发症的概率也相对较高。

近10年来,随着对高危前列腺癌研究的深入,特别是解剖性根治性前列腺切除术的开展,手术并发症大大降低,患者生存率明显提高,手术治疗重新成为关注的热点。作为一线治疗措施,RP能够达到减小肿瘤体积和局部控制肿瘤的目的。切除的标本可以进行病理学检测,进行预后评估,从而筛选出可能从辅助治疗中获益的患者进行个体化治疗。EAU和AUA指南均推荐RP联合扩大盆腔淋巴结清扫(extended pelvic lymph node dissection, ePLND)作为高危前列腺癌的一种合理的治疗方法,单纯手术或联合辅助治疗能够获得良好的肿瘤控制效果,术后随访10年,总的肿瘤特异性生存率高达91%。

¹第四军医大学西京医院泌尿外科(西安,710032)
通信作者:袁建林, E-mail: jianliny@fmmu.edu.cn

大量的回顾性研究表明,根治性前列腺切除术在治疗高危前列腺癌中占据重要地位,术后病理检查证实 13%~27% 存在分期高估^[3~5]。Hsu 等^[4]指出,cT₃ 的前列腺癌患者接受根治性前列腺切除术后 10 年无生化复发生存率为 51.1%,肿瘤特异性生存率为 91.6%,总生存率为 77.0%;最终证实病理分期为 T₂ (pT₂) 者占 23.5%,pT_{3b~4} 者占 20%;Kaplan-Meier 分析结果显示,pT_{3a} 和 pT_{3b~4} 之间无生化进展生存率($P=0.0001$)和无临床进展生存率($P=0.0106$)差异均有统计学意义,而 pT_{3a} 和 pT₂ 之间不存在这样的差异性。因此,即使术后病理检查证实为 pT_{3a} 的高危患者,仍能从根治性前列腺切除术中获益。由此可见,对于预期寿命>10 年、未侵犯精囊的 cT₃ 患者,根治性前列腺切除术是我们推荐的治疗手段,保证了最佳的无生化复发率及无病生存期。

虽然目前没有随机对照临床试验资料比较 RP 与放射治疗对高危前列腺癌的疗效,但大样本的回顾性研究结果显示前列腺癌根治性手术对于高危前列腺癌的控制效果与外放射治疗联合内分泌治疗相当。RP 和放射治疗联合内分泌治疗的 8 年无转移性进展几率分别为 97% 和 93%,10 年肿瘤特异性生存率均为 92%^[6]。但是需要指出,放射治疗联合内分泌治疗的全因死亡风险要高于 RP,因此,在选择治疗方式时应该考虑内分泌治疗导致心血管意外致死等非肿瘤死亡的风险。

3 提高高危前列腺癌的手术效果

随着对前列腺周围解剖结构认识的深入和手术技术的改进,通过精细操作,已经能够做到在保证切缘阴性的同时,降低高危前列腺癌患者围术期并发症及远期功能损伤的概率,这是提高 RP 效果的最基本的要求。除此以外,还有一些影响 RP 手术效果的问题值得关注。

3.1 优化病人的选择

高危前列腺癌其实是一系列不同性质前列腺癌的集合,对同一种治疗方法的反应可能存在显著区别,预后也不完全相同。由于并非所有的原发肿瘤都能够被完全切除,有些高危前列腺癌患者就无法从手术治疗获益,而局部病理条件良好的患者,单纯通过手术治疗就能获好的预后。因此,即使同属高危前列腺癌,也应该根据病人的临床和病理特征制定个体化的治疗方案。既往 Joniau 等^[7]通过分析 cT_{3a} 前列腺根治术的临床资料,将术后组织病理学类型与 Gleason 评分和 PSA 水平相结合,提出对 T_{3a} 期的分析量表,有助于局部进展型前列腺癌评估和根治手术的选择。

最近一项研究提出标本局限性前列腺癌,即 pT₂~pT_{3a},切缘阴性和淋巴结阴性者 RP 术后预后良好,其 10 年无生化复发生存率和肿瘤特异性

生存率均显著高于非标本局限前列腺癌。在 1 366 例高危前列腺癌患者中,37% 术后病理为标本局限性,对于其中只有一项术前高危因素者,这一比例上升至 45%,而具备所有三项高危因素者,则只有 9% 局限于前列腺。进一步通过列线图,对年龄、PSA、临床分期和活检 Gleason 评分进行分析预测标本局限性前列腺癌,其准确性可达 72%^[8]。另一项欧洲多中心研究根据危险因素的数目和项目的不同,将接受 RP 治疗的高危前列腺癌患者分为预后良好、中等和不良三个层次,组间前列腺癌特异性生存率、总生存率、临床无进展生存率等均有显著差异,预后不良组中接受辅助性放疗或内分泌治疗者明显增加。因此,根据常规高危因素或临床常规检查结果有可能建立一个预测模型,指导临床医生进行患者筛选,以便进行针对性个体化治疗。

3.2 盆腔淋巴结清扫

高危前列腺癌的淋巴结转移率为 8%~48%,淋巴结转移范围与疾病预后密切相关。目前大部分的研究更倾向对淋巴结转移风险高于 7% 的中危及所有高危患者,在开展根治性前列腺切除术的同时,常规行 ePLND^[9]。Joslyn 等^[10]指出,对于至少切除 4 个淋巴结(无论是否存在淋巴结转移)或 10 个以上淋巴结(无淋巴结转移)的患者,其肿瘤特异性病死率低于未行盆腔淋巴结清扫术者;淋巴结转移与肿瘤特异性病死率密切相关,>1 个淋巴结转移患者的肿瘤特异性病死率远高于仅有 1 个淋巴结转移者或无淋巴结转移者($P=0.04$)。对于淋巴结阳性的前列腺癌患者,手术治疗能明显延长生存期。国内也有学者指出,盆腔淋巴结清扫术有助于前列腺癌准确分期,且不延长手术时间^[11]。

各种指南均提出,在施行 RP 的同时应该进行 ePLND,清扫的范围不仅包括髂外和闭孔神经周围淋巴结、髂内血管内侧和外侧区域淋巴结,还应该向上清扫至髂总与输尿管交叉处以及骶前淋巴结,大约能够清除 75% 的潜在转移淋巴结。扩大淋巴清扫的淋巴结平均数应该在 20 枚。为了提高淋巴清扫病理诊断,清扫出的淋巴结应该分区送病理检查。对预后影响的淋巴结病理包括:任一转移淋巴结的直径、淋巴结外浸润、阳性淋巴结数目和密度等。对于高危前列腺癌,ePLND 能够发现更多的标准清扫范围之外的转移性淋巴结。而当淋巴结转移时,癌症进展时间与阳性淋巴结的数量显著相关。因此,虽然 ePLND 的并发症随着清扫范围的增加而增加,但是与标准的淋巴结清扫相比,ePLND 的意义不仅仅在于能够获得更为精确的肿瘤分期,同时还可以去除微小的转移灶,对疾病进展和长期的疾病无进展生存有益。

但是随之而来的,也是我们必须面对的一个问题就是:在出现淋巴结转移时,是否应该继续进行

RP? 以往观点认为淋巴结阳性的前列腺癌已发展成为全身性疾病,局部切除前列腺无助于改善患者预后,大多数泌尿外科医师不情愿为有淋巴转移患者做 RP 手术,甚至术中淋巴结冰冻活检阳性者就中止手术,从而转为内分泌治疗、放疗或二者联合治疗。然而,Engel 等^[12]发现,对于淋巴结阳性的高危前列腺癌患者,选择放弃 RP 者其 5 年和 10 年总生存率为 60% 和 28%,而选择完成 RP 者,则分别为 84% 和 64%。证实高危前列腺癌患者即使出现淋巴结转移,RP 仍然可能具有生存优势。当然,考虑到回顾性研究固有的内在选择性偏倚,这一结论仍需随机对照研究进行验证,临床应用仍需慎重。

3.3 RP 联合内分泌治疗

Shelley 等^[13]进行的荟萃分析指出,与单独接受根治性前列腺切除术者相比,新辅助内分泌治疗使肿瘤更局限于前列腺包膜内($P < 0.0001$),显著降低淋巴结转移率($P < 0.02$)及切缘阳性率($P < 0.00001$),但无益于患者的疾病无进展生存期及总生存率。Scolieri 等^[14]也得出了类似的结论,此外,新辅助内分泌治疗对于减少手术时间、术中出血及住院时间也无明显优势。对于手术本身而言,新辅助内分泌治疗破坏了前列腺周围组织的正常解剖层次,肿瘤组织的坏死造成局部粘连严重,增加了手术难度,术后并发症发生率升高。因此,无论 EAU,还是 AUA 都不推荐 RP 之前进行新辅助内分泌治疗。

相反,RP 术后辅助性内分泌治疗则能够增加无生化复发和无进展生存的几率。Messing 等^[15,16]进行的前瞻性随机对照临床研究中,RP 加上盆腔淋巴结清扫术后早期应用辅助内分泌治疗,即持续的药物或手术去势,对于淋巴结阳性患者,能够减少复发,提高疾病特异性生存率、无进展生存率和总体生存率。根据这个前瞻性随机研究结果,RP 后有淋巴结转移的患者接受早期辅助内分泌治疗可明显获益。Wirth 等^[17]的随机对照临床试验中,入组 RP 后 309 例分期 $> T_3$,无淋巴结侵犯,无远处转移的前列腺癌患者,给予试验组氟他胺(flutamide)750 mg,发现氟他胺组的无复发生存率有显著提高,而总体生存率在治疗组与观察随访组并无差异。在一项评估比卡鲁胺(bicalutamide)150 mg 辅助内分泌治疗的耐受性及疗效的研究中,对于高危前列腺癌患者,根治术后口服比卡鲁胺 150 mg/d,能够减少客观无进展生存率,但不能提高总体生存率^[18]。

3.4 RP 联合放疗

pT₃ 前列腺癌的局部复发率高达 30%,RP 术后辅助放疗主要针对 pT₃ 及切缘阳性患者。辅助放疗使患者受益的同时,也不可避免地带来包括放

射性直肠炎等在内的并发症,那么辅助放疗应从何时开始,是临床医生常感到困惑的问题。

对于 pT₃ 前列腺癌患者,术后即刻放疗及 PSA 值超过 0.5 $\mu\text{g/L}$ 后的挽救性放疗均为可供选择的治疗方案。然而大多数临床医生会选择监测 PSA 值达到阈值后才采用放射治疗,这样的治疗策略会让患者面临更高的转移与死亡风险。研究指出,与延迟放疗相比,术后即刻放疗可以显著改善高危前列腺癌患者的无复发生存率及总生存率^[19~21],也就是说,即使术后随访尚未监测到 PSA 值升高,术后辅助放疗依然可以起到理想的治疗效果。此外,虽然延迟放疗组的近期收益高于即刻放疗组,但其远期转移及病死率远高于后者。研究进一步指出,延迟放疗组患者最初的生活质量虽然高于即刻放疗组,但由于后期治疗负担显著加重,其生活质量反而不如即刻放疗组。

3.5 RP 联合化疗

在 TAX2501 研究中,77 例有高度复发危险的患者术后接受 6 个月多西他赛化疗,中位随访 28 个月,4 例死于前列腺癌,60.5% 患者进展,中位无进展生存期 15.7 个月,而 Kattan 诺模图预测仅为 10 个月^[22]。Febbo 等^[23]在 RP 术前用 6 个月多西他赛作为新辅助化疗,治疗 19 例高危前列腺癌,58% 患者 PSA 下降 $\geq 50\%$,68% 用 MRI 观察发现肿瘤缩小 $\geq 25\%$,无一例病理完全缓解。Chi 等进行的一项多中心 II 期临床研究,72 例临床局限性高危前列腺癌患者入组,术前接受 6 个月内内分泌治疗加多西他赛治疗,4 例因毒性退出,64 例完成治疗,2 例达病理完全缓解,中位随访 43 个月,30% 患者复发。作者认为内分泌治疗联合多西他赛作为 RP 术前的新辅助治疗是可行的,提高了无复发生存率^[24]。以多西他赛为主的新辅助化疗是高危局部进展型前列腺癌综合治疗的一个新的尝试。RP 术前或放疗前静脉应用多西他赛 36 mg/ m^2 ,每周 1 次,连续 3 周,并同时口服雌激素 140 mg,每天 3 次,连续 3 天,每 28 天为一周期。结果显示 2 年无进展生存率 45%,且具有安全有效、耐受性好的特点。术前新辅助化疗可降低 PSA,减小肿瘤体积,少数患者可获得病理上完全缓解,毒副反应可以耐受。但现有研究样本较小,无随机对照研究,无资料显示可延长期生存率。

4 结语

高危前列腺癌患者更可能出现较差的病理学特征以及局部治疗的失败,这种独特类型的前列腺癌目前仍是临床治疗的难点。随着前列腺癌局部治疗研究的深入以及手术技术的改进,特别是机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术等解剖性入路根治手术的发展,以根治手术为核心的综合治疗策略在高危前列腺癌的临床诊疗中将扮演越来越重要的

的角色,术前对其危险因素进行分层评估,有利于筛选合适的患者进行个体化治疗,改善预后。

[参考文献]

- 1 D'Amico V A, Whittington R, Malkowicz B S, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer[J]. *Jama*, 1998, 280: 969—974.
- 2 Scardino P. Update: NCCN prostate cancer Clinical Practice Guidelines [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2005, 3(Suppl 1): S29—33.
- 3 Ward J F, Slezak J M, Blute M L, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT₃) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome[J]. *BJU Int*, 2005, 95: 751—756.
- 4 Hsu C Y, Joniau S, Oyen R, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T_{3a} prostate cancer: a single-institution experience[J]. *Eur Urol*, 2007, 51: 121—128.
- 5 Zelefsky M J, Eastham J A, Cronin A M, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 1508—1513.
- 6 Boorjian S A, Karnes R J, Viterbo R, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer[J]. *Cancer*, 2011, 117(13): 2883—2891.
- 7 Joniau S G, Van Baelen A A, Hsu C Y, et al. Complications and functional results of surgery for locally advanced prostate cancer[J]. *Adv Urol*, 2012; 2012: 706309.
- 8 Kenneth A, Iczkowski M, Scott Lucia. Frequency of positive surgical margin at prostatectomy and its effect on patient outcome[J]. *Prostate Cancer*, 2011; 2011: 673021.
- 9 Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2006, 98: 788—793.
- 10 Joslyn S A, Konety B R. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer[J]. *Urology*, 2006, 68: 121—125.
- 11 肖文军,叶定伟,姚旭东,等. 前列腺癌根治术中盆腔淋巴结清扫的意义及并发症防治[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31: 770—773.
- 12 Engel J D, Kao W W, Williams S B, et al. Oncologic outcome of robot-assisted laparoscopic prostatectomy in the high-risk setting[J]. *J Endourol*, 2010, 24(12): 1963—1966.
- 13 Shelley DM, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(1): 9—17.
- 14 Scolieri M J, Ahman A, Resnick M I. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? [J]. *J Urol*, 2000, 164: 1465—1472.
- 15 Messing M E, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(24): 1781—1788.
- 16 Messing M E, 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.
- 17 Wirth P M, Weissbach L, Marx J F, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2004, 45: 267—270.
- 18 McLeod G D, Iversen P, See A W, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2006, 97(2): 247—254.
- 19 Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) [J]. *Lancet*, 2005, 366: 572—578.
- 20 Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT₃ prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP09/95[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 2924—2930.
- 21 Thompson I M, Tangen C M, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T₃N₀M₀ prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial[J]. *J Urol*, 2009, 181: 956—962.
- 22 Kibel A S, Rosenbaum E, Kattan M W, et al. Adjuvant weekly docetaxel for patients with high risk prostate cancer after radical prostatectomy: a multi-institutional pilot study[J]. *J Urol*, 2007, 177: 1777—1781.
- 23 Febbo P G, Richie J P, George D J, et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 5233—5240.
- 24 Chi K N, Chin J L, Winquist E, et al. Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer [J]. *J Urol*, 2008, 180: 565—570.

(收稿日期: 2014-07-30)