

局部进展期前列腺癌的治疗策略

张大宏¹

[摘要] 随着诊疗技术的进步,局部进展期前列腺癌(locally advanced prostate cancer, LAPC)患者的标准治疗模式目前仍处于探索当中。选择根治性手术(达芬奇机器人辅助)、放疗、内分泌治疗、局部治疗等诸多方法中的两种或两种以上方法联合的多模式治疗方法近年来均取得了不同进展,在肿瘤控制率、患者生存期上各有特色,同时对并发症的控制、对生活质量的改善亦有改善。本文就 LAPC 的诊治现状作一述评。

[关键词] 前列腺肿瘤;局部进展期;治疗

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2015.03.001

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A

Treatment strategy for locally advanced prostate cancer

ZHANG Dahong

(Department of Urology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou, 310014, China)

Corresponding author: ZHANG Dahong, E-mail: zhangdahong88@126.com

Abstract With advances in medical technology, the standard treatment modalities in patients with locally advanced prostate cancer is under the station of exploring yet, chooseing two or more treatment methods such as radical surgery (Da Vinci robot-assisted), radiotherapy, endocrine therapy, topical treatment or combined multi-mode treatment methods have made different progress in recent years. It has their own characteristics in the tumor control rate and survival time of patients, while the complication was controlled and the impact on quality of life also was improved.

Key words prostate cancer; locally advanced; treatment

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是泌尿系统三大肿瘤之一。尽管亚洲 PCa 的发病率远低于欧美国家,但近年来增长速度已超过欧美国家,尤其是我国北京、上海等发达城市。而且,我国前列腺特异抗原(PSA)检查尚未完全普及,PCa 发病隐匿,因此,初诊患者中 30%~40% 为局部进展期 PCa(locally advanced prostate cancer, LAPC)。对于这部分患者,目前的治疗方案尚无统一标准,疗效也参差不齐。本文现就 LAPC 的诊治现状作一述评,以期制定更合理的治疗方案及控制病情的发展提供帮助。

1 LAPC 的定义

目前,LAPC 的诊断标准及治疗方法尚未完善,而临床分期和治疗与患者预后密切相关,故对 LAPC 分期的深入研究,有助于提高患者的诊断准确率。我国泌尿外科疾病诊断治疗指南中将 $T_{3-4}N_0M_0$ 、 $T_{1-4}N_1M_0$ 、 $pT_3N_0M_0$ 称为 LAPC^[2],而美国癌症协会指南已经把局部晚期 PCa 分为高危($T_{3a}N_0M_0$)和极高危($T_{3b-4}N_0M_0$)两类,对于术前明确有淋巴结转移的 PCa 归结为转移性 PCa 范畴^[3]。事实上,LAPC 的分期是一种临床分期,主

要是依靠 PSA 值测定和影像学检查,但目前 B 超、CT 以及 MRI 检查均未能明确给出确切的肿瘤累犯的边界,给术前分期造成疑惑。目前国外较多采用的是 Partin 表来评估 PCa 的分期^[4],并预测其预后情况。

2 LAPC 的治疗

2.1 以前列腺癌根治术(RP)为主的多模式治疗

近年来,随着对临床治疗模式的深入研究,越来越多的证据显示 RP 有利于改善 LAPC 的预后^[5]。既往认为 LAPC 进行 RP 后存在较高的尿失禁、勃起功能障碍、围术期并发症,当前的研究已不支持这一观点。近年来以机器人辅助的腹腔镜 RP 逐步开展,手术创伤小且有助提高术后器官功能恢复, T_3 期患者大部分可保留尿控,部分性功能可保留^[6]。Joniau 等^[7]研究了 139 例 T_3 期肿瘤连续随访 8 年的资料,认为行 RP 可有效控制局部肿瘤负荷,明确肿瘤分期,为后续治疗和预后判断提供依据,同时并未明显增加并发症的发生。

LAPC 患者行 RP 时成功的关键在于完全切除肿瘤组织,尽量避免切缘阳性。对于分期较晚的 PCa 手术,为提高局部肿瘤的控制率,应注意以下几点:①利用术中冷冻切片明确膀胱颈部的切缘,尽量切除膀胱颈部的可疑肿瘤组织。若膀胱颈部

¹ 浙江省人民医院泌尿外科(杭州,310014)

通信作者:张大宏,E-mail: zhangdahong88@126.com

切开过大,吻合时先行膀胱颈部成形,同时用 3-0 倒刺缝线连续缝合直肠前壁的狄氏筋膜和膀胱颈部后缘组织,以达到减张、减少术后尿漏的目的。术中需注意观察双侧输尿管开口情况,必要时可植入双-J 管引流。②因肿瘤较晚期,患者双侧输精管及精囊腺可能受侵犯,其与周围组织的界限不清晰,术中可能会迷失方向以致直肠损伤,因此,术中必须找到狄氏筋膜并打开,沿着直肠前壁表面的脂肪层面游离较为安全。③通过术中冷冻切片明确尿道残端切缘状态,精确切除前列腺尖部组织。④对于神经血管束,因为肿瘤突破包膜时往往首先通过较薄弱的神经周围间隙向外扩散,有资料显示前列腺表面的后外侧缘阳性的标本中,60% 同侧神经血管束中含有肿瘤细胞,因此,对于神经血管束处理的原则是“能保则保,不能保则切除干净”。

LAPC 属于高危 PCa,手术过程中需要进行淋巴结清扫,尤其是那些淋巴结转移机会很大的高危患者。但是,对其清扫的解剖学范围还没有达成共识。如果手术切除范围不明确,导致淋巴结分期不准确和肿瘤病灶残留,会大大降低手术效果,术后局部复发和转移的几率将增大。我们认为,如果患者术前检查评估没有明显的淋巴结转移征象,则行标准的盆腔淋巴结清扫;如果术前已有迹象表明有盆腔淋巴结转移,只有扩大淋巴结清扫才符合前列腺区域淋巴结的解剖学分布,切除理论上有可能被侵犯的所有淋巴结,达到手术治疗的根治目的^[8]。

近十多年来,随着微创外科技术的发展,机器人辅助腹腔镜 RP 的开展越来越普遍,此种术式越来越多的替代了传统开放手术和腹腔镜 RP。由于新一代达芬奇机器人手术系统在传统腹腔镜基础上又具备了放大 15~20 倍的 3D 腔镜立体画面,有了更为直观的操作感觉,机器人辅助腹腔镜手术的解剖更为精细,创伤可能相对降低,对于肿瘤组织的切除也可能更为精准。达芬奇机器人手术系统的这些优势也为高危 PCa 的手术治疗提供了更有力的技术支持。虽然不同危险度的 PCa 患者的年龄、肿瘤体积和前列腺体积均有差异,但在达芬奇机器人手术系统的支持下,有经验的手术医生针对高危 PCa 患者进行 RARP 治疗,可能会取得与非高危 PCa 患者相似的手术结果。对于机器人辅助的局部进展期 PCa 根治手术,我们的经验是:①各个穿刺孔布局要合理,穿刺孔不能低于脐部水平,穿刺孔间距在 8 cm 以上,否则各个机械臂容易触碰和相互干扰。②一般需清扫双侧盆腔淋巴结,可以选择先行前列腺切除后再行淋巴结清扫。③锐性切开盆筋膜,逐步推开肛提肌肌束,尤其主张缝合阴茎背静脉复合体,以避免出血而使用双极电凝烧灼损伤尿道外括约肌。④对于双侧的 NVB,因为解剖更精细,可能保留的更多,但要注意切缘

阳性的问题,尤其是前列腺尖部的处理,必须沿着前列腺筋膜向前游离直至前列腺尿道部离断。⑤尿道残端和膀胱颈部的吻合因为机器人手臂自由度更高而变得相对容易,吻合也更致密,但因为没有了力反馈,必须在直视下轻柔操作,否则容易撕裂缝线和尿道黏膜。

RP 联合外放疗:RP 后辅助外放射治疗适用于肿瘤包膜外侵犯、精囊侵犯、盆腔淋巴结转移以及切缘阳性的患者,外放射治疗可使残存病灶进一步清除。三维适形放疗、调强放疗可以更精确地将高剂量射线传送到肿瘤局部而不增加对周围组织的毒性。全盆腔放疗对有盆腔淋巴结转移者是一种有效的治疗,局部目标野的高剂量照射和盆腔余部的低剂量照射可提高局部控制率和微转移疾病。目前已有一系列的临床试验^[9~11]证实了 LAPC 患者行 RP 后辅助放射治疗能够显著提高临床无进展生存率,并能推迟抗雄激素治疗的起始时间。

RP 联合内分泌治疗:此种方法包括了 RP 前的新辅助内分泌治疗和术后的辅助内分泌治疗。LAPC 很可能伴随前列腺包膜外的侵犯和盆腔淋巴结的转移,这无形中增加了手术的难度和术后切缘阳性的概率,新辅助内分泌治疗能缩小前列腺及肿瘤体积,降低肿瘤临床分期和手术切缘阳性率,进而使更多的患者有机会接受手术治疗。新辅助内分泌治疗一般采用 MAB 方案(去势+抗雄),持续时间 3~9 个月不等。Silberstein 等^[12]对 34 例 LAPC 患者进行了平均 13.1 年的治疗随访,发现在 RP 前行新辅助治疗的患者较单纯行 RP 的患者有更低的生化复发率和远处转移。RP 后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、微小转移病灶,提高长期存活率。其适应证为:①根治术后切缘阳性;②术后病理检查淋巴结阳性;③局部晚期 PCa;④伴有高危因素的局限性 PCa。辅助内分泌治疗方法可以采用 MAB 方案(去势+抗雄),也可以单独采用抗雄治疗,持续时间 18 个月以上。Spahn 等^[13]研究了 RP 后给予连续性雄激素阻断的内分泌方法治疗的 550 例高危 PCa 患者,其中 173 例在观察 67 个月后发现 5 年生存率和肿瘤控制率均有明显提高。

2.2 外放疗联合内分泌治疗

RT 联合 HT 的方法也较为常见,联合治疗的目的首先是通过消灭微转移灶而降低远处转移的风险,其次可通过增强放射治疗诱导的细胞程序性死亡而减少局部复发。它具有疗效好、适应证广、并发症少的优点。美国 Lilleby 等^[14]对 91 例局部晚期 PCa 患者以及国内罗华春等^[15]对 87 例局部晚期 PCa 患者进行外放疗联合内分泌治疗,分别随访 12 个月和 76.8 个月,认为虽然外放疗+内分泌治疗可能增加了某些不良反应症状(尿失禁、肠

道功能紊乱等),但是在总体生存率、无疾病进展生存期、PSA 的生化复发率等方面的临床获益相对较大。随访结果显示此种方法对患者的生活质量影响较小,大部分患者均能耐受。

2.3 近距离照射(或联合外放疗)联合内分泌治疗

此种方法主要适合于不能耐受根治术的高龄 PCa 患者。对于前列腺体积超过 60 ml 的 PCa 患者先行新辅助内分泌治疗以缩小体积。对于明确有前列腺包膜外累犯或者有盆腔淋巴结转移者,先行外放疗,再行近距离照射治疗,以减少并发症。目前使用较多的是碘(^{125}I)和钯(^{103}Pd),可以经会阴或直肠两种方法植入,其并发症主要是尿路和直肠的刺激症状。美国 Ishiyama 等^[16]报道了对 178 例高危和极高危(但没有淋巴结转移)的 PCa 患者采用近距离照射治疗及外放疗联合内分泌治疗;国内吴浩明等^[17]对 27 例局部晚期 PCa 患者采用经直肠穿刺 ^{125}I 粒子植入联合间隙性内分泌方法治疗局部晚期 PCa,均取得了有效延缓 PCa 的疾病进程,同时无严重尿道、直肠、勃起功能障碍等并发症的发生。

2.4 局部治疗

PCa 的局部治疗目前尚处实验性探索阶段,其方法包括冷冻治疗(CSAP)、高能聚焦超声治疗(HIFU)和组织内肿瘤射频消融治疗(RITA)。相比 RP 及放疗,冷冻治疗花费较少且不需要大量复杂的设备,有显而易见的优势,对于年龄较大,合并有其他并发疾病的患者,尤其对于不愿或不能耐受 RP、放疗并发症的患者,冷冻治疗是极佳的选择。John 等^[18]发现 LAPC 患者行冷冻治疗相比其他治疗仍可取得相当或略优的结果,而对于放疗失败者,冷冻治疗或许是一项微创且有效的补救疗法;而 Uchida 等^[19]发现 HIFU 和 Pastore 等^[20]报道的 RITA 则可作为一种姑息性、补救性的局部治疗措施而改善患者的生活质量。

3 小结

目前临床上治疗 LAPC 主要集中在 HT、RT 及 RP 三个方面,以根治术为主的多模式治疗和放疗联合内分泌治疗的应用较多。经合理选择的 LAPC 患者,RP 可能会受益,分化良好的 T₃ 期患者和 T₁、T₂ 期患者在生化控制和生存率上基本相同,肿瘤局部并发症及生活质量也能得到改善。而对于切缘阳性或淋巴结转移的患者,建议采用 RP 后联合 RT 和 HT 治疗。

【参考文献】

- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer*[J]. *J Clin*, 2014, 64: 9—29.
- 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等主编. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014:.
- Mohler J L, Kantoff P W, Armstrong A J, et al. Prostate cancer, version 2, 2014[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(5): 686—718.
- Augustin H, Sun M, Isbarn H, et al. Decision curve analysis to compare 3 versions of Partin Tables to predict final pathologic stage[J]. *Urol Oncol*, 2012, 30(4): 396—401.
- Isbarn H, Huland H, Graefen M. Results of radical prostatectomy in newly diagnosed prostate cancer—long-term survival rates in locally advanced and high risk cancers[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2013, 110(29-30): 497—503.
- Luigi M, Elisabetta N, Vittorio B, et al. Radical prostatectomy in high-risk prostate cancer: incidence of specimen-confined disease (pT₂-pT_{3a} N₀ R₀) and outcomes[J]. *Urologia*, 2014, 81(2): 125—132.
- 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.
- Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, et al. More Extensive Pelvic Lymph Node Dissection Improves Survival in Patients with Node-positive Prostate Cancer[J]. *Eur Urol*, 2014 May 29. pii: S0302-2838(14)00421-7.
- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2006, 296(19): 2329—2335.
- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) [J]. *Lancet*, 2012, 380(9858): 2018—2027.
- Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III post-operative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18): 2924—2930.
- Silberstein J L, Poon S A, Sjoberg D D, et al. Long term oncologic outcomes of a Phase II trial of neoadjuvant chemohormonal therapy followed by radical prostatectomy for patients with clinically localized, high-risk prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2014 Feb 19. doi: 10.1111/bju.12676.
- Spahn M, Briganti A, Capitanio U, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy followed by adjuvant androgen deprivation in patients with clinical high risk prostate cancer and pT3 surgical margin positive disease [J]. *J Urol*, 2012, 188(1): 84—90.
- Lilleby W, Stensvold A, Dahl A A. Intensity-modulated radiotherapy to the pelvis and androgen deprivation in men with locally advanced prostate cancer: a study of adverse effects and their relation to quality of life[J]. *J Prostate*, 2013, 73(10): 1038—1047.

- for a retroperitoneal approach in selected patients[J]. J Endourol, 2007, 21(7): 754—759.
- 13 Pattaras J G, Moore R G, Landman J, et al. Incidence of postoperative adhesion formation after transperitoneal genitourinary laparoscopic surgery [J]. Urology, 2002, 59(1): 37—41.
 - 14 McAllister M, Bhayani S B, Ong A, et al. Vena caval transection during retroperitoneoscopic nephrectomy: report of the complication and review of the literature [J]. J Urol, 2004, 172(1): 183—185.
 - 15 Fan X, Xu K, Lin T, et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. BJU Int, 2013, 111(4): 611—621.
 - 16 Ren T, Liu Y, Zhao X, et al. Transperitoneal approach versus retroperitoneal approach: a meta-analysis of laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91978.
 - 17 Miller D C, Schonlau M, Litwin M S, et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy[J]. Cancer, 2008, 112(3): 511—520.
 - 18 Thompson R H, Boorjian S A, Lohse C M, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy[J]. J Urol, 2008;179(2):468—73.
 - 19 Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, et al. Nephron-sparing Techniques Independently Decrease the Risk of Cardiovascular Events Relative to Radical Nephrectomy in Patients with a T1a-T1b Renal Mass and Normal Preoperative Renal Function[J/OL]. Eur Urol, 2014. pii: S0302—2838(14)00964—6.
 - 20 Dash A, Vickers A J, Schachter L R, et al. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm[J]. BJU Int, 2006, 97(5): 939—945.
 - 21 Leibovich B C, Blute M, Cheville J C, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy[J]. J Urol, 2004, 171(3):1066—1070.
 - 22 Mitchell R E, Gilbert S M, Murphy A M, et al. Partial nephrectomy and radical nephrectomy offer similar cancer outcomes in renal cortical tumors 4 cm or larger [J]. Urology, 2006; 67(2): 260—264.
 - 23 Deklaj T, Lifshitz D A, Shikanov S A, et al. Laparoscopic radical versus laparoscopic partial nephrectomy for clinical T_{1b}N₀M₀ renal tumors: comparison of perioperative, pathological, and functional outcomes[J]. J Endourol, 2010, 24(10): 1603—1607.
 - 24 Simmons M N, Chung B I, Gill I S. Perioperative efficacy of laparoscopic partial nephrectomy for tumors larger than 4 cm[J]. Eur Urol, 2009, 55(1): 199—207.
 - 25 Nouralizadeh A, Simforoosh N, Tabibi A, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for tumours >4 cm compared with smaller tumours: Perioperative results[J]. Int Urol Nephrol, 2011, 43(2): 371—376.
 - 26 Lifshitz D A, Shikanov S A, Deklaj T, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for tumors larger than 4 cm: A comparative study[J]. J Endourol, 2010, 24(1): 49—55.
 - 27 Benway B M, Bhayani S B, Rogers C G, et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes[J]. J Urol, 2009, 182(3): 866—872.
 - 28 Jeong W, Park S Y, Lorenzo E I, et al. Laparoscopic partial nephrectomy versus robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy[J]. J Endourol, 2009, 23(9): 1457—1460.
 - 29 Choi J D, Park J W, Lee H W, et al. A comparison of surgical and functional outcomes of robot-assisted versus pure laparoscopic partial nephrectomy[J]. JSLs, 2013, 17(2): 292—299.

(收稿日期:2014-11-17)

(上接第 195 页)

- 15 Luo H C, Cheng L P, Cheng H H, et al. Long-term quality of life outcomes in patients with locally advanced prostate cancer after intensity-modulated radiotherapy combined with androgen deprivation[J]. Med Oncol, 2014, 31(6): 991.
- 16 Ishiyama H, Satoh T, Kitano M, et al. High-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy combined with long-term hormonal therapy for high-risk and very high-risk prostate cancer: outcomes after 5-year follow-up[J]. J Radiat Res, 2014, 55(3): 509—517.
- 17 吴浩明, 吕军, 胡卫列, 等. 经直肠穿刺¹²⁵I 粒子植入联合内分泌治疗局部晚期前列腺癌的临床疗效[J]. 中华男科学杂志, 2013, 19(7): 617—621.
- 18 John F W, Christopher J D, Christopher W, et al. Cryoablation for locally advanced clinical stage T3 prostate cancer: a report from the Cryo-On-Line Database (COLD) Registry[J]. BJU Int, 2014, 113: 714—718.
- 19 Uchida T, Tomonaga T, Kim H, et al. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer[J]. J Urol, 2015, 193(1): 103—110.
- 20 Pastore A L, Palleschi G, Silvestri L, et al. Prospective randomized study of radiofrequency versus ultrasound scalpels on functional outcomes of laparoscopic radical prostatectomy[J]. J Endourol, 2013, 27(8): 989—993.

(收稿日期:2014-12-28)