

• 专家论坛 •



许传亮,教授,主任医师,医学博士,博士生导师,曾在德国洪堡大学 Charité 医学院做博士后工作现任海军军医大学(第二军医大学)附属长海医院泌尿外科主任,亚洲泌尿外科学会科学委员会副主席,中华医学会泌尿外科分会尿控学组副组长,中国医促会泌尿生殖专业委员会副主任委员,全军医学会泌尿外科专业委员会常委兼秘书长,上海市医学会泌尿外科分会副主任委员。《中国外科年鉴》副主编,“International Journal of Urology”、《中华泌尿外科杂志》、《临床泌尿外科杂志》、《中华腔镜泌尿外科杂志》、《现代泌尿外科杂志》、《现代泌尿生殖肿瘤杂志》、《上海医学》编委。以泌尿系肿瘤的诊治、微创泌尿外科技术和尿控为主攻方向,致力于膀胱癌、前列腺癌的早期诊断标志开发和风险评估及晚期进展机制与综合治疗的研究。作为主要完成人获国家科技进步二等奖、上海市科技进步一等奖和军队医疗成果一等奖等省部级以上奖励 8 项。近 5 年,以第一申请人获得国家科技部“重大新药创制”专项课题、国家自然科学基金、国家“863”子课题、上海科委优秀学术带头人和上海教委重大创新项目等科研项目 11 项;并作为骨干参与“973”项目 1 项。以第一作者或通讯作者发表在 Nature Genetics(IF 35.5)、Clinical Cancer Research、Mol Cancer Ther 等 SCI 期刊论文 35 篇。获国家专利 10 项,其中发明专利 5 项。主编《膀胱疾病 60 问》,参编《机器人泌尿外科学》、《机器人手术操作规范与指南(泌尿外科分册)》、《现代前列腺病学》等专著 5 部,参与《中国泌尿外科疾病诊治指南》中膀胱癌、前列腺增生症、膀胱过度活动症、压力性尿失禁等 4 个常见泌尿疾病的编写,副主译《微创泌尿外科肿瘤治疗学》1 部。曾入选上海市青年科技启明星、浦江人才计划、曙光人才计划,上海市卫生系统优秀学科带头人(新百人计划),上海市科委优秀学术带头人,获上海市卫生系统银蛇奖二等奖和总后勤部科技新星,荣立军队个人三等功及上海卫生局先进工作者并行政记大功各 1 次。

寡转移前列腺癌手术治疗的相关问题

许传亮¹ 常易凡¹ 孙颖浩¹

[摘要] 对于寡转移前列腺癌,越来越多的研究提出行原发灶手术切除可获得相比单纯内分泌治疗更优的生存期和更高的生活质量。近年来,国际指南的更新反映了前列腺癌手术治疗的指正逐渐放宽,这为寡转移前列腺癌的外科治疗提供了额外的治疗思路。然而,现有研究证据仍限于临床研究阶段,寡转移前列腺癌的影像学诊断尚存在较大发展空间,寡转移前列腺癌的概念与定义尚未得到统一,手术治疗的适应证与治疗时机亦不明确,期待后续前瞻性随机对照研究提供更高等级的临床证据。

[关键词] 寡转移前列腺癌;前列腺癌根治术;影像学诊断

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.09.001

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A

Radical prostatectomy for oligometastatic prostate cancer: perspectives and limitations

XU Chuanliang CHANG Yifan SUN Yinghao

(Department of Urology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai, 200433, China)

Corresponding author: SUN Yinghao, E-mail: sunyhsmmu@126.com

Abstract As for oligometastatic prostate cancer, a growing number of studies have indicated that performing radical prostatectomy of the primary tumor may yield better survival and higher quality of life compared with androgen deprivation therapy alone. Update of international guidelines in recent years have reflected a broadened spectrum of indications of radical prostatectomy, providing additional treatment strategies for oligometastatic prostate cancer. However, current evidence is limited to clinical investigations, and novel imaging technology of oligo-

¹海军军医大学附属长海医院泌尿外科(上海,200433)

通信作者:孙颖浩,E-mail:sunyhsmmu@126.com

metastatic prostate cancer is still on the rise. Conceptions and definition of oligometastatic prostate cancer itself is still inconsistent, and the indications and timing of performing radical prostatectomy in such case scenario remain unclear. Further prospective randomized controlled clinical studies are required for higher level clinical evidence for future applications.

Key words oligometastatic prostate cancer; radical prostatectomy; imaging

在全球范围内,前列腺癌(PCa)是发病率第 4 位的恶性肿瘤,位居男性恶性肿瘤发病率第 2 位^[1]。前列腺癌根治术(RP)发展至今已有超过 100 年历史,如今机器人辅助腹腔镜下前列腺癌根治术(RALP)已渐成治疗器官局限性前列腺癌的国际主流术式,术后 5 年生存率可高达 99%^[2]。然而,对于非器官局限性前列腺癌,包括术前影像学提示区域淋巴结阳性(cN+),以及转移性前列腺癌患者(非区域淋巴结、骨或内脏转移),EAU、AUA 及 NCCN 指南均未将根治手术作为推荐初始治疗方案。内分泌治疗(ADT)在转移性前列腺癌治疗中具有里程碑意义,有效延长了晚期前列腺癌患者的生存期,并改善了其生活质量。尽管 ADT 总体上被认为是安全且疗效显著的,但其潜在的不良事件亦不应被忽略。Taylor 等^[3]对现有文献的回顾性综述指出,ADT 可增加 23% 的骨折风险,其中椎体骨折风险可增加 40%;另外,心血管事件和产生糖尿病、胰岛素抵抗的风险亦显著升高。尽管上述不良事件的总体发生率较低,但应得到泌尿外科医生的重视。Tzelepi 等^[4]对接受 ADT+多西他赛辅助化疗 1 年的进展期或转移性前列腺癌患者行原发灶肿瘤摘除后发现,高达 90.6%(29/32)的患者前列腺原发灶内仍含有相当程度的侵袭性肿瘤细胞残余,同时伴有上皮与实质细胞 CYP17、SRD5A1 等分子表达的升高及相关信号通路的激活,提示 ADT 与辅助化疗均无法将转移性前列腺癌原发灶的侵袭性细胞完全清除,因此,对转移性前列腺癌的原发灶进行治疗具有探索价值与临床意义。

1 寡转移前列腺癌手术治疗的意

对转移性恶性肿瘤原发灶进行手术治疗虽无法提供治愈疾病的目的,但可降低全身肿瘤负荷,缓解局部症状,并提高后续放化疗敏感性,达到延长生存期及疾病无进展时间,提高生活质量的目的,这一“减瘤”手术的概念在非小细胞肺癌^[5]、胃癌^[6]、卵巢癌^[7]、乳腺癌^[8]、肾癌^[9]等多种恶性肿瘤方面已陆续开展了高质量的随机多中心研究及分子生物学研究,形成了如上共识,并已被纳入诊疗常规。虽然目前为晚期前列腺癌患者提供“减瘤”手术似乎仍是一个新兴概念,但在 PCa 精准外科治疗飞速发展的今天,RP 的适应证正在日益拓宽,如对于术前诊断淋巴结阳性的患者,已有越来越多的研究提出给予 RP+ADT 相比单纯 ADT 可降

低肿瘤复发率,提供额外获益^[10,11]。2015 年 EAU 诊疗指南更新了 RP 适应证的相关内容,提出对于局灶进展期(cT_{3b~4} N₀)或术前淋巴结阳性的高选择性前列腺癌患者,在多学科团队联合诊疗的背景下亦可考虑行根治性前列腺切除术,但转移性前列腺癌尚未纳入国际指南推荐的 RP 适应证。

Hellman 和 Weichselbaum^[12]认为,当转移灶的个数较为有限时,患者往往处于恶性肿瘤多步骤、序贯性发展过程中介于局限性疾病与广泛转移之间的一个具有特别临床意义的病程阶段,即所谓“寡转移癌”的概念,而这部分患者处于既需要全身治疗也需要局灶性治疗的阶段^[13]。现有研究表明器官局限性前列腺癌与广泛进展期前列腺癌存在显著不同的分子生物学特征^[14,15],但这一特征尚未针对转移灶数目的不同亚组进行进一步验证^[16]。在回顾性临床研究方面,Singh 等^[17]指出,当 PCa 转移灶的个数 ≤ 5 时,患者的生存期与总研究样本及无转移的患者亚群比较无明显差异,而显著优于转移灶 > 5 的患者人群($P=0.02$),且亚组间的 Gleason 评分差异无统计学意义($P=0.65$),进一步表明转移灶的个数与患者预后的相关性,提高了学界对寡转移前列腺癌的关注。后续研究也多以转移灶个数 ≤ 5 为阈值,同时区域淋巴结阴性(N₀)作为判定寡转移前列腺癌的标准。虽然 Singh 等^[17]的研究亦表明对于仅有骨转移(尤其是仅有椎体转移)的患者,其生存期优于骨转移合并内脏转移的患者,但由于研究总样本量较小及可能的选择偏倚,差异无统计学意义。尽管如此,亦有学者提出寡转移前列腺癌的概念仅应局限于 M_{1a~b} 期,而伴有内脏转移灶者无论数目多寡均不应视为寡转移前列腺癌。寡转移前列腺癌的标准定义有待后续前瞻性随机研究进一步探索。

2 寡转移前列腺癌行手术治疗

目前有 2 项针对寡转移前列腺癌行根治术治疗的前瞻性随机对照研究正在进行中^[16]。其中,英国的 TRoMbone 研究(ISRCTN15704862)将骨寡转移前列腺癌患者随机分配至常规治疗+根治术与常规治疗组,以期获得 5 年生存率的主要随访数据;另有一项德国的 g-RAMPP 研究(NCT02454543)则针对骨转移灶数目为 1~5 个且无内脏转移的 PCa 患者进行 RP+ADT 与单纯 ADT 的随机分组,预计将在 2020 年获得肿瘤特异性生存时间的随访数据。现有的回顾性研究表明,

为年龄较轻、一般状况较好、且肿瘤负荷较低的寡转移灶前列腺癌患者行原发病灶的根治性手术切除可获得更好的预后及合理的围术期并发症发生率。Culp等^[18]对2004~2010年接受原发灶手术治疗的SEER数据库的M_{1a~c}期患者进行回顾性分析,结果表明接受RP的患者5年总体生存率(OS)(67.4% vs. 22.5%)及疾病特异性生存率(DSS)(75.8% vs. 48.7%)均显著高于观察组($P<0.001$);但观察组的基线数据,包括平均年龄、术前PSA、术前分期等相比手术组差异有统计学意义,且未进行倾向性得分校正。Heidenreich等^[19]纳入23例骨转移灶 ≤ 3 个、且对新辅助内分泌治疗反应良好的患者样本,研究结果表明减瘤性前列腺癌根治术可降低局部病灶的复发风险与并发症的发生率,支持了多学科手术治疗寡转移前列腺癌的可行性。Gandaglia等^[20]对普遍未经新辅助ADT治疗的11例寡骨转移前列腺癌患者(新辅助ADT比例仅2例)行RP+扩大淋巴结清扫及术后辅助ADT治疗,表明出现严重术后并发症的比例较低(18%),中期随访数据提示7年无临床进展率及肿瘤特异性存活率分别可达45%与82%。Sooriakumaran等^[21]则通过多中心回顾性研究表明对M_{1a~b}期的寡转移前列腺癌行原发灶根治术总体上是安全可行的,其中切缘阳性率(53.8%)、术后淋巴漏(8.5%)与切口感染(4.7%)的发生率与器官局限性开放前列腺癌根治术相比稍高,但尚在可接受范围内,术后尿控等功能恢复与文献报道的高危前列腺癌相仿^[19]。Antwi等^[22]、Gratzke等^[23]及Satkunasivam等^[24]研究亦表明接受根治术的转移性前列腺癌患者其总体生存期、无进展生存期等围术期指标均优于未手术组。可见,对于寡转移灶前列腺癌行原发灶根治术正逐渐受到重视和接受,但手术治疗的适应证尚未得到明确及统一。

3 寡转移前列腺癌的诊断方法

对前列腺癌分期、分级与转移灶的准确性与定量诊断是为患者提供最优临床决策的可靠依据,也可为整合研究数据、获得更高等级的循证医学结论提供指导标准。目前临床上对PCa转移灶的诊断主要依靠核素骨扫描、CT、MRI及PET-CT等影像学方法,但传统骨扫描及以胆碱为对比剂的PET-CT扫描仍无法获得满意的诊断准确率^[25]。近年来,随着影像学技术的高速发展,特别是新型对比剂(如¹⁸F-FACBC)和以前列腺特异膜抗原(PSMA)为靶点的分子特异性对比剂(如⁶⁸Ga-PSMA-11、¹⁸F-DCFPyL等)^[26]的出现,显著提高了前列腺癌转移灶的检出率。van Leeuwen等^[27]研究表明对于RP后PSA升高但常规影像学未提示转移灶的患者,行⁶⁸Ga-PSMA PET-CT可实现

54%的转移灶检出率。相关新型影像学技术的运用为提高转移性前列腺癌的诊断准确性提供了技术支持,使患者得以在疾病的更早期得到确诊与临床干预。

4 寡转移前列腺癌行原发灶手术治疗的理论基础

目前认为,前列腺癌原发灶与转移灶间存在如下关联性:①原发灶通过释放循环肿瘤细胞(CTC)造成远处转移。现有多个研究提示实体肿瘤可通过向循环系统释放循环肿瘤细胞造成远处靶器官的肿瘤播散转移。Kim等^[28]提出的肿瘤自我种植模型(self-seeding model)认为,肿瘤细胞的进展与转移存在多向性,不仅原发灶可通过释放CTC引起远处转移,远处转移细胞集落形成后可进一步释放细胞因子、化学因子等与原发灶产生信号通路相互作用,并进一步促进与CTC的种植,因此切除原发灶后可降低新转移灶的发生概率^[29]。②原发灶造成肿瘤信号通路表达增加,影响肿瘤细胞的上皮-间质转化,干扰机体免疫功能,引起宿主免疫抑制激活在肿瘤增殖、血管生成、肿瘤侵袭、细胞代谢等方面均有潜在作用的Src激酶家族^[16];当切除原发灶肿瘤后,相应的信号通路表达亦随之被抑制,达到延缓疾病进展,增加抗雄治疗敏感性、并减少新发转移灶形成的治疗效果。相关机制的阐明为寡转移前列腺癌行原发灶手术治疗提供了理论基础。

5 现有研究的局限性

尽管现有研究结论对于寡转移前列腺癌行手术治疗提供的益处给予了较为积极的评价,但目前的研究尚存在一定的局限性,不同研究间也存在较大的选择偏倚,这主要体现在:①寡转移前列腺癌的定义尚未形成共识:在转移灶个数方面,大部分研究将寡转移灶个数限定为 ≤ 3 、 ≤ 4 、 ≤ 5 ,但 ≤ 10 亦有报道,而在转移灶性质方面,不同研究对M_{1a~c}的患者进行入组,而部分研究对转移灶类型与位置未予明确。②基线数据差异:相比对照组,纳入手术治疗组的患者其年龄、治疗前PSA、临床分期分级、既往接受治疗等基线指标可存在差异具有统计学意义的,而并非所有研究都行倾向性分析(propensity score analysis)对组间的基线误差进行校正;对于接受根治性前列腺切除术前后是否行ADT或放疗,现有研究间亦存在较大差异,如Heidenreich等^[19]的治疗组患者均给予术前6个月,术后长达2年的(新)辅助内分泌治疗,而Gandaglia等^[20]研究的入组患者中仅18%行术前ADT。③对转移灶的影像学诊断方法存在差异:不同的研究可能选择骨扫描、MRI、CT、活检或使用不同造影剂的PET-CT等,这些影像学成像方法对骨及软组织转移的成像准确性各有不同,势必产生对转移灶性质及个数判断的误差。④术中淋

巴结清扫的差异:通过对比现有文献结果,可发现不同中心进行术中淋巴结清扫的范围,以及对各淋巴结解剖位置的认识尚存在差异。⑤术后对转移灶的特异性治疗,以及全身 ADT 与化疗的方法和时机尚未形成共识。这些因素均有可能影响术后复发时间及总体生存率,使研究间的不一致性与偏移增大,进而影响临床决策。

6 总结与展望

现有研究表明,针对寡转移前列腺癌原发灶的手术治疗结合 ADT 相比单纯进行 ADT 治疗可显著提高患者总体生存率、延长疾病进展时间,推迟因原发灶进展造成的局部症状,并提高对系统性治疗的敏感性,改善患者生活质量。对寡转移前列腺癌行局灶手术切除的理念应得到肯定,但现有研究证据仍限于临床研究阶段,且部分研究尚存在一定的局限性,期待后续前瞻性随机对照研究提供更高等级的临床证据,并进一步明确寡转移灶前列腺癌行根治性切除的适应证。对于初始内分泌治疗不敏感的寡转移前列腺癌患者,手术治疗相比放疗是否能带来更多获益、是否应在病程发展的早期优先考虑手术治疗,尚须进一步研究。

[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(5): E359-386.
- 2 Hayat M J, Howlader N, Reichman M E, et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analysis from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program[J]. *Oncologist*, 2007, 12(1): 20-37.
- 3 Taylor L G, Canfield S E, Du X L. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer[J]. *Cancer*, 2009, 115(11): 2388-2399.
- 4 Tzelepi V, Efstathiou E, Wen S, et al. Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(18): 2574-2581.
- 5 Gomez D R, Blumenschein G R, Lee J J, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1672-1682.
- 6 Glehen O, Mohamed F, Gilly F N. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia[J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(4): 219-228.
- 7 Bristow R E, Tomacruz R S, Armstrong D K, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1248-1259.
- 8 Group E B C T C. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 1998, 352(9132): 930-942.
- 9 Flanigan R C, Salmon S E, Blumenstein B A, et al. Nephrectomy followed by interferon alpha-2b compared with interferon alpha-2b alone for metastatic renal-cell cancer[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(23): 1655-1659.
- 10 Wiegand L R, Hernandez M, Pisters L L, et al. Surgical management of lymph-node-positive prostate cancer: improves symptomatic control[J]. *BJU Int*, 2011, 107(8): 1238-1242.
- 11 Moschini M, Briganti A, Murphy C R, et al. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(2): 193-196.
- 12 Hellman S, Weichselbaum R R. Oligometastases[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(1): 8-10.
- 13 Tran P T, Antonarakis E S. Altering the Natural History of Oligometastatic Prostate Cancer With Local Therapies: Reality Versus Illusion[J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(1): 21-24.
- 14 Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, et al. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(8): 1234-1240.
- 15 Cifuentes F F, Valenzuela R H, Contreras H R, et al. Surgical cytoreduction of the primary tumor reduces metastatic progression in a mouse model of prostate cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(6): 2837-2844.
- 16 Metcalfe M J, Smaldone M C, Lin D W, et al. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: A review[J]. *Urol Oncol*, 2017, 35(4): 125-134.
- 17 Singh D, Yi W S, Brasacchio R A, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(1): 3-10.
- 18 Culp S H, Schellhammer P F, Williams M B. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(6): 1058-1066.
- 19 Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study[J]. *J Urol*, 2015, 193(3): 832-838.
- 20 Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, et al. Radical Prostatectomy in Men with Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up[J]. *Eur Urol*, 2017, 72(2): 289-292.
- 21 Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C, et al. A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation[J]. *Eur Urol*,

- 2016,69(5):788-794.
- 22 Antwi S, Everson T M. Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: A population-based, propensity score analysis[J]. *Cancer Epidemiol*, 2014, 38(4):435-441.
- 23 Gratzke C, Engel J, Stief C G. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(3):602-603.
- 24 Satkunasivam R, Kim A E, Desai M, et al. Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis[J]. *J Urol*, 2015, 194(2):378-385.
- 25 Lindenberg M L, Turkbey B, Mena E, et al. Imaging Locally Advanced, Recurrent, and Metastatic Prostate Cancer: A Review[J]. *JAMA Oncol*, 2017.
- 26 Tosoian J J, Gorin M A, Ross A E, et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations [J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(1):15-25.
- 27 van Leeuwen P J, Stricker P, Hruby G, et al. (68)Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment[J]. *BJU Int*, 2016, 117(5):732-739.
- 28 Kim M Y, Oskarsson T, Acharyya S, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells [J]. *Cell*, 2009, 139(7):1315-1326.
- 29 Zabell J R, Adejoro O, Jarosek S L, et al. Impact of initial local therapy on survival in men later receiving chemotherapy for prostate cancer: a population-based, propensity-weighted multivariable analysis[J]. *World J Urol*, 2016, 34(10):1397-1403.

(收稿日期:2017-08-15)

优先刊登创新性研究文章

为了推进泌尿外科学技术的发展,本刊将优先刊登重要基金资助或国家重大课题的研究成果(包括阶段性研究成果)、新药物和新设备的临床应用、技术改进、单中心研究、多中心研究等创新性研究文章。创新性研究文章可申请进入绿色通道刊发。投递该类文章时,请附基金课题证明文件,在文章左下角注明基金类型及其编号,并写一份“关于本文创新性研究情况说明”,经所在科室主任签字后与证明材料复印件一并寄往编辑部。编辑部初审通过后,文章进入“审稿绿色通道”处理。经专家审定文章确有创新性,编辑部将安排网络或纸质刊优先出版。

《临床泌尿外科杂志》编辑部