

AUA 2023 热点速递:前列腺癌临床诊疗进展

倪栋¹ 章小平¹

[摘要] 2023 年 4 月 28 日—5 月 1 日,美国泌尿外科协会(AUA)年会在美国芝加哥召开,展示了泌尿外科领域的最新进展。本文就会议聚焦的前列腺癌诊断、手术、综合性治疗以及指南更新等方面做简要介绍。

[关键词] 前列腺癌;早期检测;PSMA-PET;临床试验

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.06.012

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Highlights from AUA 2023: the clinical advances in the diagnosis and treatment of prostate cancer

NI Dong ZHANG Xiaoping

(Department of Urology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZHANG Xiaoping, E-mail: xzhang@hust.edu.cn

Abstract The American Urological Association (AUA) Annual Meeting was held in Chicago, USA, from April 28th to May 1st, 2023, showcasing the recent advancements in the field of urology. This article provides a brief overview of the conference's focus on prostate cancer diagnosis, surgery, systemic treatment and guideline updates.

Key words prostate cancer; early detection; PSMA-PET; clinical trial

1 2023 年 AUA 前列腺癌早期检测指南更新

来自于美国密歇根大学的 John Tomas Wei 教授就 AUA 指南更新做了学术报告,重点关注前列腺癌的早期检测^[1-2]。前列腺癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,2023 年美国预计有近 30 万男性确诊前列腺癌,并有近 3.5 万人死于前列腺癌。因此,早期诊断和治疗前列腺癌具有非常重要的临床意义。2023 年版 AUA 前列腺癌早期检测指南提供了更新的推荐意见,其中对筛查的推荐有了进一步完善,新增了与肿瘤标志物、磁共振(MRI)和活检技术相关的推荐,主要包含 4 个方面内容:筛查、初次活检、重复穿刺以及活检技术。

在筛查方面,更新点主要在于新指南推荐临床医生与患者进行共同决策。对于 45~50 岁患者可以进行前列腺癌筛查并提供前列腺特异性抗原(PSA)的基线值;而对于具有风险因素(非洲裔血统、胚系突变以及前列腺癌家族史)患者推荐筛查年龄从 40~45 岁开始,对于 50~69 岁的患者推荐定期前列腺筛查每 2~4 年 1 次。新指南同时推荐初次穿刺活检要基于多参数 MRI、分级分组 2+ 的风险以及辅助肿瘤标志物等条件综合分析。对于

重复穿刺,指南推荐对于 50~59 岁初次活检阴性后,患者进行每 2~4 年的筛查或者基于患者风险因素进行个体化筛查,强调风险评估不能仅仅依靠 PSA,需要结合游离 PSA 占比、PSA 密度、年龄、种族、家族史、初次穿刺以及初次 MRI 结果综合评估。对于活检技术,新指南推荐在条件许可时应将 MRI 和超声图像配准后进行融合穿刺,靶病灶应至少获取 2 针的组织样本。而基于现有证据,穿刺途径(经会阴或经直肠)无优劣之分。

2 前列腺特异性膜抗原(PSMA)在前列腺癌诊疗中的应用

临床上 PSMA-PET 在前列腺癌诊断中的应用越来越普及,本次会议聚焦了 PSMA-PET 在肿瘤危险分层、淋巴结清扫决策以及生化复发患者转移灶定向治疗等方面中的作用。

PSMA-PET 在前列腺癌分期中与传统影像比较,对淋巴结和转移的检测具有更高的准确性。虽然当前指南仍然没有推荐在根治性前列腺切除术前常规进行 PSMA-PET 检查,但会议报告显示,相比于传统影像学分期,PSMA-PET 分期为 cN₀M₀ 的患者具有更低的生化复发率^[3]。该报告回顾性分析 3978 例 cN₀M₀ 接受前列腺根治术的患者,分为传统影像组(3518 例)和 PSMA-PET 组(460 例),比较发现 PSMA-PET 组患者具有更高的术前

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院泌尿外科(武汉,430022)

通信作者:章小平,E-mail:xzhang@hust.edu.cn

PSA 水平(8.5 ng/mL vs 6.4 ng/mL)以及更高的组织学分级分组(3+, 57% vs 11%),然而 2 组之间的生化复发率却无显著性差异。在多因素回归模型中,去除 PSA、临床分期、穿刺活检分级分组的影响之后,PSMA-PET 组相比于传统影像组具有更低的生化复发率($OR = 0.61, P = 0.01$)。因此讲者认为,PSMA-PET 能够提供更加准确的危险分层,从而使患者在治疗中更多获益。

来自美国纽约的 Karim A Touijer 教授则阐述了在 PSMA 时代前列腺根治术中扩大盆腔淋巴结清扫(PLND)的作用和意义^[4]。既往研究已显示,在前列腺癌根治术 PLND 中,阳性淋巴结(pN+)的数量和清扫获得总淋巴数量呈强正相关^[5]。2021 年 Touijer 等^[6]发表了一项评估局限 PLND 与扩大 PLND 的随机对照试验的结果。这是一项结果无统计学差异的研究,2 组生化复发时间比较差异无统计学意义($HR = 0.99, 95\% CI: 0.84 \sim 1.17, P = 0.9$),亚组分析未能确定哪个亚组可能从该手术中获益。讲者认为阴性结果可能是研究设计的偏倚,尤其是对照组的设置。鉴于 PSMA-PET/CT 的发展和推广,检测的准确性优于传统影像,是否可以仅依靠 PSMA-PET 结果来指导进行 PLND 手术? 讲者认为到目前为止,答案似乎是否定的。2020 年对 11 项研究进行的系统回顾和荟萃分析显示,68Ga-PSMA 对肿瘤检测的敏感性报道宽泛,结果范围为 33%~100%,而对阳性淋巴结的敏感性则为 24%~96%^[7]。此外,PSMA PET/CT 对于检测 <5 mm 的微小转移灶的能力较差,这进一步增加了研究的复杂性。报告认为,PSMA-PET/CT 已经能够在经典的扩大 PLND 模板之外检测到高亮示踪剂的淋巴结,并在多达一半的病例中都可能存在,这些淋巴结可能包括以前在传统影像中显示较差的直肠系膜淋巴结转移。最后,讲者认为 PSMA-PET/CT 能够改善 PLND 的分期能力,但是目前尚不能取代 PLND。

临床中 PSMA-PET 也应用于对前列腺癌根治术后 PSA 持续不降,或者生化复发的重新分期。由于前列腺癌转移灶的定向治疗对无进展生存的作用仍然存在争议,因此来自意大利米兰的 Daniele Robesti 教授报告的研究旨在评估 PSMA-PET 阳性患者中,转移灶定向治疗对无进展生存是否具有积极作用^[8]。该研究回顾性地选取了 2016—2022 年进行 PSMA PET/CT 评估的 361 例根治性前列腺切除术生化复发患者。根据 PSMA-PET 结果将患者分为阴性组($n = 135$)和阳性组($n = 226$)。通过 Cox 回归分析去除了 PSMA PET 时的 PSA 水平、阳性病灶数和同步使用激素治疗的影响后,评估了 PSMA-PET 结果及其与转移灶定向治疗之间对临床复发的影响。自生化复

发以来,PSMA-PET 扫描为阴性和阳性患者的 3 年临床无复发生存率分别为 72%和 42%。Cox 回归模型分析显示,与 PSMA-PET 阴性相比,阳性患者在随访期间进展风险升高 2 倍($HR = 2.09, P = 0.003$)。与 PSMA PET 阴性患者相比,未接受转移灶定向治疗的阳性患者临床复发的风险更高($HR = 2.66, 97.5\% CI: 1.52 \sim 4.66$),而接受转移灶定向治疗的阳性患者的风险虽高,但幅度较小($HR = 1.74, 97.5\% CI: 1.00 \sim 3.02$)。最后,Kaplan-Meier 分析中,3 年临床无复发生存率分别为:阴性患者 73%,阳性并接受转移灶定向治疗的患者 51%,阳性未接受转移灶定向治疗的患者仅 29%。因此讲者认为 PSMA-PET 阴性是随访期间发生转移的保护因素。在 PSMA-PET 阳性患者中,转移灶定向治疗显著改善了无进展生存,但是预后仍然差于 PSMA PET 阴性的患者。

3 前列腺癌药物临床试验进展

前列腺癌药物临床试验对于改善前列腺癌患者的预后、实现个体化治疗以及指导临床决策等方面都具有非常重要的意义。药物临床试验为患者提供了更多治疗选择,并推动了前列腺癌治疗领域的进步。本文聚焦并简要介绍 2023 年 AUA 年会报道针对转移去势敏感性前列腺癌(mCSPC)和根治性治疗后生化复发(BCR)的高危前列腺癌的两项临床试验。

3.1 新型内分泌治疗药物对 mCSPC 的疗效比较

新型内分泌治疗药物的出现极大地提高了前列腺癌患者总体的治疗效果。第 2 代雄激素受体抑制剂如阿帕他胺恩杂鲁胺,以及雄激素合成的抑制剂阿比特龙,是目前临床常用的新型内分泌治疗药物,在美国已经获批与 ADT 联用应用于转 mCSPC 患者。先前的研究已经证明,改善的 PSA 反应与延长总生存期和降低去势抵抗发展率相关。来自美国巴尔的摩的 Benjamin Lowentritt 教授呈现了对接受阿帕鲁胺、恩扎鲁胺或醋酸阿比特龙治疗的 mCSPC 患者的 PSA 反应,和进展为去势抵抗时间的分析结果^[9]。该研究的目的是描述接受阿帕他胺、恩杂鲁胺和醋酸阿比特龙治疗的 mCSPC 患者的“真实世界”经验,重点关注 PSA 反应和去势抵抗结果的发展。

该报告研究队列共包括 1739 例患者,其中包括 589 例阿帕他胺患者、597 例恩杂鲁胺患者和 553 例醋酸阿比特龙患者。3 组患者的平均年龄均为 76 岁。与阿帕他胺和恩扎鲁胺组比较,醋酸阿比特龙组的基线 PSA 水平较高(24 ng/mL vs 19 ng/mL)。治疗 12 个月后 PSA 下降 90%的比例在阿帕他胺组为 72%,恩杂鲁胺组为 62%,阿比特龙组为 55%。PSA 降低至 <0.2 ng/mL 的患者比例在阿帕他胺组为 81%,恩杂鲁胺组为 63%,阿比特龙组为

58%。在治疗 24 个月后,进展为去势抵抗前列腺癌的比例为:阿帕他胺组 34%,恩杂鲁胺组 39%,阿比特龙组 45%。这是首个描述在美国社区泌尿科医疗实践中接受新型内分泌治疗的 mCSPC 患者真实世界中 PSA 反应和转变为去势抵抗的观察性研究之一。尽管观察到了 3 个药物组患者之间不同的 PSA 反应和转变为去势抵抗的时间,但未来需要进行能够调整基线患者差异、消除混杂因素的研究来确认这些初步结果。

3.2 PRESTO 研究

前列腺癌生化复发是前列腺根治性治疗后,可能因肿瘤残留、远处微转移灶以及微小淋巴结转移灶等原因导致的肿瘤复发。发生生化复发患者进展为远处转移病灶风险增加,前列腺癌疾病特异性死亡率和总体死亡率上升。PRESTO 是一项随机、开放标签的 III 期临床试验,研究对象是生化复发前列腺癌患者,PSA 倍增时间小于 9 个月,影像学检测无远处转移^[10]。患者分为单纯 ADT(对照组)、ADT+阿帕他胺(试验组)、ADT+阿帕他胺+阿比特龙组(试验组)。该试验的主要目标是血清前列腺特异抗原的无进展生存期(PSA-PFS),定义为治疗期间达到最低水平后上升 2 ng/mL 或在治疗结束后 PSA 水平增加超过 0.2 ng/mL,并在重复测量中得到确认(间隔超过 2 周)。次要目标包括安全性评估、睾酮恢复时间、36 个月的 PSA-PFS 生存率、无转移生存期(MFS)、去势抵抗时间、短期和长期患者自述的生活质量。结果显示,PSA-PFS 在 ADT+阿帕他胺组以及 ADT+阿帕他胺+阿比特龙组明显延长,每组的睾酮恢复时间接近。在安全性方面,ADT+阿帕他胺+阿比特龙组 2 级以上不良反应发生率最高。不良反应中高血壓最为常见。该报告认为,阿帕他胺联合 ADT 治疗 1 年可显著延长 PSA-PFS,对睾酮恢复时间没有不良影响,且安全性与先前的研究一致。阿帕他胺+阿比特龙的治疗并无明显获益,且毒性增加。目前该研究正在进行随访,将评估患者自述的结果、去势抵抗的时间和 MFS 等信息。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wei JT, Barocas D, Carlsson S, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part I: Prostate Cancer Screening [J]. J Urol, 2023; 101097JU0000000000003491.
- [2] Wei JT, Barocas D, Carlsson S, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part II:

Considerations for a Prostate Biopsy[J]. J Urol, 2023; 101097JU0000000000003492.

- [3] Scuderi S. The Prognostic Impact of Preoperative PSMA-PET on Early Oncological Outcomes in Prostate Cancer Patients Treated With Radical Prostatectomy: Results of a Multi-center Analysis [R]. Chicago: American Urological Association (AUA) Annual Meeting 2023 Podium Session.
- [4] Touijer KA. Role and Extent of Pelvic Lymph Node Dissection in PSMA Era [R]. Chicago: American Urological Association (AUA) Annual Meeting 2023 Arab Association of Urology Forum session.
- [5] Masterson TA, Bianco FJ Jr, Vickers AJ, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer [J]. J Urol, 2006, 175(4): 1320-1324; discussion 1324-1325.
- [6] Touijer KA, Sjoberg DD, Benfante N, et al. Limited Versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial [J]. Eur Urol Oncol, 2021, 4(4): 532-539
- [7] Luiting HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB, et al. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature [J]. BJU Int, 2020, 125(2): 206-214.
- [8] Robesti D. The Prognostic Role of 68ga-PSMA PET/CT and the Impact of Metastasis-Directed Therapy on Cancer Progression in Men With Biochemical Recurrence From Prostate Cancer: Results From a Large, Single Institution Series [R]. Chicago: American Urological Association (AUA) Annual Meeting 2023 Moderated Poster Session.
- [9] Lowentritt B. PSA Response and Time-to-Castration Resistance among Patients with Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer Initiated on Apalutamide, Enzalutamide, or Abiraterone [R]. Chicago: American Urological Association (AUA) Annual Meeting 2023 Moderated Poster Session.
- [10] Eggen S. Updated Progression-Free Survival from PRESTO: a Phase 3 Randomized Study of Androgen Annihilation for High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer (AFT-19) [R]. Chicago: American Urological Association (AUA) Annual Meeting 2023 Podium Session.

(收稿日期:2023-05-10)