

# 前列腺癌诊断治疗指南

## 一、前列腺癌流行病学

前列腺癌发病率有明显的地理和种族差异,澳大利亚/新西兰、加勒比海及斯堪的纳维亚地区最高,亚洲及北非地区较低<sup>[1-7]</sup>。世界范围内,前列腺癌发病率在男性所有恶性肿瘤中位居第二<sup>[1]</sup>。在美国前列腺癌的发病率已经超过肺癌,成为第一位危害男性健康的肿瘤,据美国癌症协会估计,美国2013年前列腺癌发患者数将达到238 590人,占男性中所有恶性肿瘤的28%,但死亡人数有轻微下降,从2010年的32 050人降低到2013年的29 720人<sup>[2]</sup>。在欧洲,2008年的新发前列腺癌病例大约有382 000人,2008年造成90 000余名患者死亡<sup>[3]</sup>。

亚洲前列腺癌的发病率远远低于欧美国家,但近年来呈现上升趋势,且增长比欧美发达国家更为迅速。来自全国肿瘤防治研究办公室/全国肿瘤登记中心收集全国30个登记处的数据显示,1988-1992年的前列腺癌发生率为1.96/10万人口,1993-1997年为3.09/10万人口,1998-2002年为4.36/10万人口<sup>[5]</sup>。根据国家癌症中心的最新数据,前列腺癌自2008年起成为泌尿系统中发病率最高的肿瘤,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排第6位;死亡率达到4.19/10万,在所有男性恶性肿瘤中排第9位<sup>[6,7]</sup>。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出现了显著上升,1988-1994年期间中国每年前列腺癌发病率的增长率为2.1%,而到了1994-2002年间,前列腺癌发病率每年增长13.4%<sup>[1]</sup>。

值得注意的是我国前列腺癌发病率在城乡

## 目 录

一、前列腺癌流行病学·····	61
二、前列腺癌的诊断·····	62
三、前列腺癌的治疗·····	67
四、前列腺癌的随访·····	75
五、前列腺癌治愈性治疗后 复发的诊治·····	78
六、去势抵抗性前列腺癌的 治疗·····	80
七、前列腺癌骨转移的诊断和 治疗·····	81

之间存在较大差异,特别是大城市的发病率更高。2008年、2009年城市人口与农村人口前列腺癌发病率之比分别为3.7:1和4.4:1,而2009年北京、上海、广州的前列腺癌发病率更是分别达到19.30/10万、32.23/10万和17.57/10万<sup>[6,7]</sup>。

前列腺癌患者主要是老年男性,新诊断患者中位年龄为72岁,高峰年龄为75~79岁。在我国,小于60岁的男性前列腺癌发病率较低,超过60岁发病率明显增长<sup>[4]</sup>。在美国,大于70%的前列腺癌患者年龄都超过65岁,50岁以下的患者很少见,但是在大于50岁的患者中,发病率和死亡率就呈指数增长。年龄小于39岁的个体,患前列腺癌的可能性为0.005%,40~59岁年龄段增至2.2%(1/45),60~79岁年龄段增至13.7%(1/7)。

引起前列腺癌的危险因素尚未明确,已经被确认的包括年龄,种族和遗传性。如果一个一级亲属(兄弟或父亲)患有前列腺癌,其本人患前列腺癌的危险性会增加1倍以上。2个或2个以上一级亲属患前列腺癌,相对危险性会增至5~11倍。有前列腺癌阳性家族史的患者比那些无家族史患者的确诊年龄大约早6~7年。前列腺癌患者群中一部分亚人群(大约9%)为真正的遗传性前列腺癌,指的是3个或3个以上亲属患病或至少2个为早期发病(55岁以前)。

前列腺癌的发病风险与单核苷酸多态性(SNP)相关,通过全基因组关联研究(GWAS)现在已发现50余个与前列腺癌风险相关的SNP,并且这一数量将随着基因测序技术的普及而进一步增加<sup>[8]</sup>。有研究指出,在之前发现的SNP中,存在任意5个或以上的SNP的男性与不含任何SNP的男性相比,患前列腺癌的优势比为9.46<sup>[9]</sup>。针对中国人群前列腺癌患者进行的全基因组关联研究发现9q31.2(rs817826)和19q13.4(rs103294)两个SNP与中国人群前列腺癌相关,证实了中国人群与欧美人群前列腺癌遗传易感性的差异<sup>[10]</sup>,这两个SNP有望未来用于中国人前列腺癌风险预测。

外源性因素会影响从潜伏型前列腺癌到临床型前列腺癌的进程。这些因素的确认仍然在讨论中,但高动物脂肪饮食是一个重要的危险因素<sup>[11,12]</sup>。其他危险因素包括维生素E、硒、木脂素类、异黄酮的摄入不足。番茄中含有的番茄红素是很强的抗氧化剂,是前列腺癌潜在的保护因

素。阳光暴露与前列腺癌发病率呈负相关,阳光可增加活性维生素D的含量,因此可能成为前列腺癌的保护因子。此外,在前列腺癌低发的亚洲地区,绿茶的饮用量相对较高,绿茶可能为前列腺癌的预防因子。

总之,遗传是前列腺癌发展成临床型的重要因素,而外源性因素对这种危险可能有重要的影响。但是现在仍尚无足够的证据证实生活方式的改变(降低动物脂肪摄入及增加水果、谷类、蔬菜、红酒的摄入量)会降低发病风险。

## 二、前列腺癌的诊断

### (一) 前列腺癌的症状

早期前列腺癌通常没有症状,但肿瘤阻塞尿道或侵犯膀胱颈时,则会发生下尿路症状,严重者可能出现急性尿潴留、血尿、尿失禁。骨转移时会引起骨骼疼痛、病理性骨折、贫血、脊髓压迫等症状,甚至导致下肢瘫痪。

### (二) 前列腺癌的诊断

直肠指检联合PSA检查是目前公认的早期疑似前列腺癌最佳方法。临床上通过前列腺系统性穿刺活检取得组织病理学诊断方能得以确诊。少数患者是在前列腺增生手术后病理中偶然发现前列腺癌。以下是推荐的前列腺癌诊断方法:

1. 直肠指检(digital rectal examination, DRE) 大多数前列腺癌起源于前列腺的外周带,DRE对前列腺癌的早期诊断和分期都有重要价值。考虑到DRE可能影响PSA值,应在抽血检查PSA后进行DRE。

2. 前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)检查 PSA作为单一检测指标,与DRE、经直肠前列腺超声(transrectal ultrasonography, TRUS)比较,具有更高的前列腺癌阳性诊断预测率。

(1) PSA检查时机:美国泌尿外科学会(AUA)和美国临床肿瘤学会(ASCO)建议50岁以上男性每年应接受例行DRE和PSA检查。对于有前列腺癌家族史的男性人群,应该从45岁开始进行每年一次的检查。

国内专家共识是对50岁以上有下尿路症状的男性常规进行PSA和DRE检查,对于有前列

腺癌家族史的男性人群,应该从 45 岁开始定期检查。对 DRE 异常、影像学异常或有临床征象(如骨痛、骨折等)等的男性应进行 PSA 检查。

有一些因素会影响到血清 PSA 的水平,有报道称直肠或尿道内检查可导致血清 PSA 的升高,因此 PSA 检查应在射精 24 小时后,膀胱镜检查、导尿等操作后 48 小时,前列腺的直肠指诊后 1 周,前列腺穿刺后 1 个月进行,PSA 检测时应无急性前列腺炎、尿潴留等疾病。

(2) PSA 结果的判定:目前国内外比较一致的观点是血清总 PSA (tPSA) $>4.0\text{ng/ml}$  为异常。对初次 PSA 异常者建议复查。当 tPSA 介于  $4\sim 10\text{ng/ml}$  时,发生前列腺癌的可能性大约 25% 左右(欧美国家资料),中国人前列腺癌发病率低,国内一组数据显示血清总 PSA  $4\sim 10\text{ng/ml}$  的前列腺穿刺阳性率为 15.9%。血清 PSA 受年龄和前列腺大小等因素的影响,有数据显示我国人口血清 PSA 平均值范围均低于西方国家人口,甚至也低于亚洲其他国家人群<sup>[13]</sup>。数据显示,年龄特异性 tPSA 值分别为:40~49 岁为  $0\sim 2.15\text{ng/ml}$ ,50~59 岁为  $0\sim 3.20\text{ng/ml}$ ,60~69 岁为  $0\sim 4.1\text{ng/ml}$ ,70~79 岁为  $0\sim 5.37\text{ng/ml}$ <sup>[14]</sup>。我国前列腺增生(BPH)患者年龄特异性 tPSA 值各年龄段分别为:40~49 岁为  $0\sim 1.5\text{ng/ml}$ ,50~59 岁为  $0\sim 3.0\text{ng/ml}$ ,60~69 岁为  $0\sim 4.5\text{ng/ml}$ ,70~79 岁为  $0\sim 5.5\text{ng/ml}$ , $\geq 80$  岁为  $0\sim 8.0\text{ng/ml}$ 。这构成了进行前列腺癌判定的灰区(PSA  $4\sim 10\text{ng/ml}$ ),在这一灰区内推荐参考以下 PSA 相关变数:

1) 游离 PSA (free PSA, fPSA):fPSA 和 tPSA 作为常规同时检测。多数研究表明 fPSA 是提高 tPSA 水平处于灰区的前列腺癌检出率的有效方法。当血清 tPSA 介于  $4\sim 10\text{ng/ml}$  时,fPSA 水平与前列腺癌的发生率呈负相关。研究表明如患者 tPSA 在上述范围,fPSA/tPSA $<0.1$ ,则该患者发生前列腺癌的可能性高达 56%;相反,fPSA/tPSA $>0.25$ ,发生前列腺癌的可能性只有 8%,f/tPSA $>0.16$  时前列腺穿刺阳性率为 11.6%,如果 f/tPSA $<0.16$  时前列腺穿刺阳性率为 17.4%<sup>[13]</sup>。因此国内推荐 fPSA/tPSA $>0.16$  为正常参考值(或临界值)。

2) PSA 密度(PSA density, PSAD):即血清总 PSA 值与前列腺体积的比值。前列腺体积是经直肠超声测定计算得出,PSAD 正常值  $<0.15$ 。PSAD 有助于区分前列腺增生症和前列腺癌造成的 PSA

升高。当患者 PSA 在正常值高限或轻度增高时,用 PSAD 可指导医师决定是否进行活检或随访<sup>[15]</sup>。

3) PSA 速率(PSA velocity,简称 PSAV):即连续观察血清 PSA 水平的变化,前列腺癌的 PSAV 显著高于前列腺增生和正常人。其正常值为  $<0.75\text{ng/ml/年}$ 。如果 PSAV $>0.75\text{ng/ml/年}$ ,应怀疑前列腺癌的可能。PSAV 比较适用于 PSA 值较低的年轻患者。在 2 年内至少检测 3 次 PSA:PSAV 计算公式: $[(\text{PSA}_2-\text{PSA}_1)+(\text{PSA}_3-\text{PSA}_2)]/2$ 。

3. 经直肠超声检查(transrectal ultrasonography, TRUS) TRUS 典型的前列腺癌的征象是在外周带的低回声结节,而且通过超声可以初步判断肿瘤的体积大小。但 TRUS 对前列腺癌诊断特异性较低,发现一个前列腺低回声病灶要与正常前列腺、BPH、PIN、急性或慢性前列腺炎、前列腺梗死等鉴别。而且很多前列腺肿瘤表现为等回声,在超声上不能发现。

4. 前列腺穿刺活检 前列腺系统性穿刺活检是诊断前列腺癌最可靠的检查。因此,推荐经直肠 B 超引导下的前列腺系统穿刺。前列腺穿刺是一种有创的检查方法,为了提高诊断率,减少合并症建议使用冠状、矢状面实时双画面成像的 B 超设备,使用带有双穿刺通道的探头。

(1) 前列腺穿刺时机:前列腺穿刺出血可能影响影像学临床分期,因此,前列腺穿刺活检应在 MRI 之后进行。

(2) 前列腺穿刺指征

- 1) 直肠指检发现前列腺结节,任何 PSA 值。
- 2) B 超,CT 或 MRI 发现异常影像,任何 PSA 值。
- 3) PSA $>10\text{ng/ml}$ ,任何 f/t PSA 和 PSAD 值。
- 4) PSA  $4\sim 10\text{ng/ml}$ ,f/t PSA 异常或 PSAD 值异常。

注:PSA $4\sim 10\text{ng/ml}$ ,如 f/t PSA、PSAD 值、影像学正常,应严密随访。

(3) 经直肠前列腺穿刺术前准备:穿刺前通常需要预防性口服抗生素 3 天,并进行肠道准备<sup>[53]</sup>。

(4) 前列腺穿刺针数:研究结果表明,10 针以上穿刺的诊断阳性率明显高于 10 针以下,并不明显增加并发症。有人建议根据 PSA 水平和患者具体情况采取不同穿刺针数的个体化穿刺方案可能提高阳性率<sup>[16]</sup>。通过对目前已发表数据的总结显示,初始的饱和穿刺检测前列腺癌的效果比逐步穿刺的效果好,同时也并未增加相关并发症

肿 的出现率<sup>[17]</sup>。

瘤

(5) 重复穿刺:第一次前列腺穿刺阴性结果,在以下 1)~4) 情况需要重复穿刺:

1) 第一次穿刺病理发现非典型性增生或高级别 PIN。

2) PSA>10ng/ml,任何 f/t PSA 或 PSAD。

3) PSA 4~10ng/ml,复查 f/t PSA 或 PSAD 值异常或直肠指检或影像学异常。

4) PSA 4~10ng/ml,复查 f/t PSA、PSAD、直肠指检、影像学均正常。严密随访,每 3 个月复查 PSA。如 PSA 连续 2 次 >10ng/ml 或 PSAV>0.75/ml/年,应再穿刺。

5) 重复穿刺的时机:2 次穿刺间隔时间尚有争议,目前多为 1~3 个月。

6) 重复穿刺次数:对 2 次穿刺阴性结果,属上述 1)~4) 情况者,推荐进行 2 次以上穿刺。有研究显示 3 次、4 次穿刺阳性率仅 5%、3%,而且近一半是非临床意义的前列腺癌,因此,3 次以上穿刺应慎重。

7) 如果 2 次穿刺阴性,并存在前列腺增生导致的严重排尿症状,可行经尿道前列腺切除术,将标本送病理进行系统切片检查。

(6) 前列腺穿刺并发症:感染是经直肠途径穿刺最严重的并发症,甚至可能导致死亡。其他常见并发症包括血尿、血精以及迷走神经反射等。

#### 5. 前列腺癌的其他影像学检查

(1) 计算机断层(CT)检查:CT 对早期前列腺癌诊断的敏感性低于磁共振(MRI),前列腺癌患者进行 CT 检查的目的主要是协助临床医师进行肿瘤的临床分期。了解前列腺邻近组织和器官有无肿瘤侵犯及盆腔内有无肿大淋巴结。

(2) 磁共振(MRI/MRS)扫描: MRI 检查可以显示前列腺包膜的完整性、肿瘤是否侵犯前列腺周围组织及器官, MRI 也可以显示盆腔淋巴结受侵犯的情况及骨转移的病灶。在临床分期上有较重要的作用。磁共振波谱学检查(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是根据前列腺癌组织中枸橼酸盐、胆碱和肌酐的代谢与前列腺增生和正常组织中的差异呈现出不同的波谱线,在前列腺癌诊断中有一定价值。

(3) 全身核素骨显像检查(ECT):前列腺癌的最常见远处转移部位是骨骼。ECT 可比常规 X 线片提前 3~6 个月发现骨转移灶,敏感性较高但特异性较差。

一旦前列腺癌诊断成立,建议进行全身核素骨显像检查(特别是在 PSA>20, GS 评分 >7 的病例),有助于判断前列腺癌准确的临床分期。

6. 关于应用 PSA 进行前列腺癌筛查 筛查是指在无症状的健康男性中进行 PSA 的检查,目的是发现前列腺癌。筛查一般是由医疗工作者提出,并通常是一项研究或者临床试验的一部分。筛查的两个主要研究目的是减少前列腺癌死亡率以及提高生存期的生活质量,可采用生存期生活质量收益 quality-of-life adjusted gain in life years (QUALYs) 进行评价。

目前在欧美国家,广大临床医师对前列腺癌筛查的利弊展开了激烈的讨论,目前仍没有确定性的结论<sup>[18,19]</sup>,但可以确定的是,未来施行 PSA 筛查的标准和执行流程必将进行优化,以提高目前的诊断率,减少过度诊断和治疗。

目前美国泌尿外科学会(AUA)指南中指出进行筛查的标准如下<sup>[20]</sup>:

(1) 不建议在 40 岁以下患者中进行筛查。

(2) 在没有明显危险因素的情况下,不建议在 40~54 岁的患者中进行筛查。

(3) 对于 55~69 岁的男性中,开展 PSA 筛查可平均在 1000 名患者中避免 1 名前前列腺癌而导致的死亡。目前欧洲泌尿外科学会(EAU)强烈建议在这一年龄段的男性进行 PSA 筛查。PSA 筛查对于这一阶段的男性科获得最佳收益。

(4) 目前主张的 PSA 筛查间期为两年或以上,这主要是为了减少由于筛查而导致的问题。与更为广泛采用的一年间期相比,这样的方法可减少因筛查而导致的过度诊断和过度治疗。

(5) 不建议在大于 70 岁或者预期寿命少于 10~15 年的患者中进行穿刺。

目前在国内人群进行 PSA 筛查的系统性研究资料还欠缺,因而 PSA 筛查的必要性和患者获益状况还有待进一步确认。长春市的一项筛查研究显示 50 岁以上男性的前列腺癌发病率为 0.57%,提示国内潜伏期前列腺癌发病率并不低, PSA 筛查能够发现一部分无临床症状的前列腺癌。

总体来讲,我国进行前列腺癌筛查的基础与欧美发达国家存在较大差异。基于 PSA 的前列腺癌筛查在欧美发达国家的虽提高了前列腺癌的早期诊断比例,但也带来了较严重的过度诊断和过度治疗;而在我国尚未开展大规模基于 PSA 的前列腺癌筛查之前就否定 PSA 用于筛查的意义

还为时尚早,我国未来开展基于 PSA 的前列腺癌筛查时,应提出更加合理的筛查标准,努力减少过度诊断。

**7. 潜在前列腺癌诊断标记物** 近年来,PSA 以外的其他肿瘤标记物也逐渐被认为具有潜在的诊断价值,如尿液沉渣中的一种长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) PCA3 已被美国 FDA 批准作为诊断前列腺癌标记物。在 PSA 升高的患者中,使用 PCA3 作为诊断标记物比使用总 PSA, fPSA 比值等更能提高前列腺癌的诊断准确率。目前在已经有商业化的 PCA3 试剂盒可供选择,但还没有达到广泛开展阶段。融合基因 TMPRSS2-ERG 被发现于欧美前列腺癌人群中较为广泛的存在,同样可提高前列腺癌的诊断准确率。PSA 异构体([ -2 ]proPSA)也有作为前列腺癌标记物的潜力,基于 PSA 异构体的前列腺健康指数(Prostate Health Index)Phi 可由公式([ -2 ]proPSA/fPSA × √ PSA) 计算。在目前开展的研究中,无论是基于 PCA3 的 PCA3 评分还是 Phi 都能够一定程度上提高前列腺癌诊断准确率<sup>[21,22]</sup>。与此同时,我国学者也发现了一些具有潜在临床应用价值的前列腺癌早期诊断指标包括中国人特异融合基因(USP9Y-TTTY15 等),PSA 异构体等<sup>[23]</sup>。新发现的长链非编码 RNA MALAT-1 片段(MALAT-1 derived (MD) miniRNA)可在血浆中稳定存在并可作为前列腺癌的诊断指标,其特异性和敏感性均较好,同时也为其他血浆中的长链非编码 RNA 作为诊断指标提供了可能<sup>[24]</sup>。

**8. 前列腺癌的病理诊断** 前列腺癌的病理分级推荐使用 Gleason 评分系统。前列腺癌组织分为主要分级区和次要分级区,每区的 Gleason 分值为 1~5, Gleason 评分是把主要分级区和次要分级区的 Gleason 分值相加,形成癌组织分级常数。

分级标准(表 3-1):

表 3-1 前列腺癌的 Gleason 分级的病理形态

Gleason 分级	病理形态
1	单个的腺体大小相对一致,形成边界清楚的结节。这个级别罕见
2	单个的腺体大小相对一致,但是形成的结节周围稍微不规则,肿瘤性的腺体轻度的浸润到周围的非肿瘤性前列腺组织。这个级别少见,主要见于移行区的腺癌

续表

Gleason 分级	病理形态
3	肿瘤细胞形成单个腺体,肿瘤性腺体浸润和穿插在正常的腺体之间。腺体的大小和形状变化大,一般腺体大小比 Gleason 1 级和 2 级的要小
4	小的腺体融合 腺腔形成差的腺体 筛状结构的腺体 肾脏小球样的腺体 肿瘤细胞超肾样结构 前列腺导管腺癌
5	单个的肿瘤细胞或形成肿瘤细胞呈条索状生长 不形成腺腔而是成片生长的肿瘤细胞 筛状结构伴有粉刺样坏死

前列腺癌的一些亚型和特殊形态的腺癌的 Gleason 评分

- (1) 前列腺导管腺癌的 Gleason 分级为 4 级。
- (2) 前列腺黏液腺癌:依黏液中的腺体结构而定,即忽视黏液而根据腺体的结构给予 Gleason 分级和评分。
- (3) 前列腺腺癌的细胞含有细胞浆内空泡(印戒样细胞):应该忽略这些空泡,根据腺体本身的结构来给出 Gleason 分级和评分。
- (4) 前列腺腺癌含有胶原性微结节(黏液性纤维增生):忽略胶原性微结节,根据腺体的结构来给出 Gleason 分级和评分。
- (5) 泡沫样腺体前列腺癌:忽略泡沫样细胞质,根据腺体本身的结构来给出 Gleason 分级和评分。
- (6) 假增生性前列腺腺癌:Gleason 分级为 3 级。
- (7) 前列腺小细胞癌:不给 Gleason 分级和评分。

### (三) 前列腺癌分期

前列腺癌分期可以指导选择治疗方法和评价预后。通过 DRE、CT、MRI、骨扫描以及淋巴结切除来明确分期,推荐 2002 年 AJCC 的 TNM 分期系统(表 3-2)。

1. T 分期表示原发肿瘤的局部情况,主要通过 DRE、MRI 和前列腺穿刺阳性活检数目和部位来确定,肿瘤病理分级和 PSA 可协助分期。

2. N 分期表示淋巴结情况,只有通过淋巴结切除才能准确的了解淋巴结转移情况。CT、MRI 和 B 超可协助 N 分期。N 分期对准备采用治愈性疗法的患者是重要的。分期低于 T<sub>2</sub>、PSA<20ng/ml 和 Gleason 评分≤6 的患者淋巴结转移的机会小于 10%。N 分期的金标准是开放或腹腔镜淋巴

结切除术。

3. M 分期主要针对骨骼转移,全身核素骨显像,MRI、X 线检查是主要的检查方法。一旦前列腺癌诊断确立,建议进行全身核素骨显像检查。如果核素骨显像发现可疑病灶又不能明确诊断者,可选择 MRI 等检查明确诊断。

表 3-2 前列腺癌 TNM 分期 (AJCC,2002 年)

原发肿瘤 (T)			
	临床		病理 (pT)*
T <sub>x</sub>	原发肿瘤不能评价	pT <sub>2</sub> *	局限于前列腺
T <sub>0</sub>	无原发肿瘤证据	pT <sub>2a</sub>	肿瘤限于单叶的 1/2
T <sub>1</sub>	不能被扪及和影像学难以发现的临床隐匿肿瘤	pT <sub>2b</sub>	肿瘤超过单叶的 1/2 但限于该单叶
T <sub>1a</sub>	偶发肿瘤,体积 < 所切除组织体积的 5%	pT <sub>2c</sub>	肿瘤侵犯两叶
T <sub>1b</sub>	偶发肿瘤,体积 > 所切除组织体积的 5%	pT <sub>3</sub>	突破前列腺
T <sub>1c</sub>	穿刺活检发现的肿瘤(如由于 PSA 升高)	pT <sub>3a</sub>	突破前列腺
T <sub>2</sub>	局限于前列腺内的肿瘤	pT <sub>3b</sub>	侵犯精囊
T <sub>2a</sub>	肿瘤限于单叶的 1/2 (≤1/2)	pT <sub>4</sub>	侵犯膀胱和直肠
T <sub>2b</sub>	肿瘤超过单叶的 1/2 但限于该单叶		
T <sub>2c</sub>	肿瘤侵犯两叶		
T <sub>3</sub>	肿瘤突破前列腺包膜 **		
T <sub>3a</sub>	肿瘤侵犯包膜外(单侧或双侧)		
T <sub>3b</sub>	肿瘤侵犯精囊		
T <sub>4</sub>	肿瘤固定或侵犯除精囊外的其它临近组织结构,如膀胱颈、尿道外括约肌、直肠、肛提肌和(或)盆壁		

区域淋巴结 (N)\*\*\*

	临床		病理
N <sub>x</sub>	区域淋巴结不能评价	PN <sub>x</sub>	无区域淋巴结取材标本
N <sub>0</sub>	无区域淋巴结转移	pN <sub>0</sub>	无区域淋巴结转移
N <sub>1</sub>	区域淋巴结转移	pN <sub>1</sub>	区域淋巴结转移

远处转移 (M)\*\*\*\*

M <sub>x</sub>	远处转移无法评估
M <sub>0</sub>	无远处转移
M <sub>1</sub>	
M <sub>1a</sub>	有区域淋巴结以外的淋巴结转移
M <sub>1b</sub>	骨转移
M <sub>1c</sub>	其它器官组织转移

\* 注:穿刺活检发现的单叶或两叶肿瘤,但临床无法扪及或影像学不能发现的定为 T<sub>1c</sub>

\*\* 注:侵犯前列腺尖部或前列腺包膜但未突破包膜的定为 T<sub>2</sub>,非 T<sub>3</sub>

\*\*\* 注:不超过 0.2cm 的转移定为 pN<sub>1mi</sub>

\*\*\*\* 注:当转移多于一处,为最晚的分期

分期编组					
I期	T1a	N0	M0	G1	
II期	T1a	N0	M0	G2,3~4	
	T1b	N0	M0	任何G	
	T1c	N0	M0	任何G	
	T1	N0	M0	任何G	
	T2	N0	M0	任何G	
III期	T3	N0	M0	任何G	
IV期	T4	N0	M0	任何G	
	任何T	N1	M0	任何G	
	任何T	任何N	M1	任何G	
病理分级					
GX	病理分级不能评价				
G1	分化良好(轻度异形)(Gleason 2~4)				
G2	分化中等(中度异形)(Gleason 5~6)				
G3~4	分化差或未分化(重度异形)(Gleason 7~10)				

#### (四) 前列腺癌危险因素分析

根据血清 PSA、Gleason 评分和临床分期将前列腺癌分为低、中、高危三个等级,以便指导治疗和判断预后<sup>[24]</sup>。

表 3-3 前列腺癌危险因素等级

	低危	中危	高危
PSA (ng/ml)	<10	10~20	>20
Gleason 评分	≤6	7	≥8
临床分期	≤T <sub>2a</sub>	T <sub>2b</sub>	≥T <sub>2c</sub>

### 三、前列腺癌的治疗

(一) 等待观察(watchful waiting, WW)和主动监测(active surveillance, AS)

前列腺癌的发病率和死亡率之间有很大的差异。2011 年在美国有 240 000 以上的新发病例,而只有约 33 000 患者死亡<sup>[25,26]</sup>。一些常规的尸检报告也提示 60%~70% 老年男性有组织学 PCa,绝大部分是无进展的<sup>[27]</sup>。在男性一生中只有 15%~20% 被诊断出 PCA,而仅仅有 3% 危及生命。由于 PSA 筛查和系统前列腺穿刺活检的运用,小体积或分化较好的局限性前列腺癌被临床发现的机会大幅度上升<sup>[28]</sup>。即刻的根治性治疗对患者生存率有一定帮助,但同时也带来一些影响患者

生活质量和增加治疗产生并发症的可能,为了防止前列腺癌的过度治疗,在充分尊重患者意愿的基础上,学术界提出针对前列腺癌的“观察等待”和“主动监测”两种处理方法<sup>[29-36]</sup>。

1. 观察等待 对于已明确前列腺癌诊断的患者,通过密切观察、随诊,直到出现局部或系统症状(下尿路梗阻、疼痛、骨相关事件等),才对其采取一些姑息性治疗如下尿路梗阻的微创手术,内分泌治疗,放疗来缓解转移病灶症状的一种保守治疗前列腺癌的方法。适用于不愿意或体弱不适合接受主动治疗的前列腺癌患者。

观察等待的指征:

(1) 晚期(M<sub>1</sub>)前列腺癌患者,仅限于个人强烈要求避免治疗伴随的不良反应,对于治疗伴随的危险和并发症的顾虑大于延长生存和改善生活质量的预期。

(2) 预期寿命小于 5 年的患者,充分告知但拒绝接受积极治疗引起的不良反应。

(3) 临床 T1b~T2b,分化良好(Gleason 2~4)的前列腺癌,患者预期寿命 >10 年、经充分告知但拒绝接受积极治疗。

2. 主动监测 对已明确前列腺癌诊断,有治愈性治疗适应证的患者,因担心生活质量、手术风险等因素,不即刻进行主动治疗而选择严密随访,积极监测疾病发展进程,在出现肿瘤进展达到预先设定的疾病进展阈值时再给予治疗。主要针对临床低度风险有根治性治疗(根治性手术和根治

肿  
瘤

性放疗)机会的前列腺癌患者,选择主动监测的患者必须充分知情,了解并接受肿瘤局部进展和转移的危险性。

(1) 主动监测的指征

1) 极低危患者,PSA<10ng/ml,Gleason 评分≤6,阳性活检数≤3,每条穿刺标本的肿瘤≤50%的临床 T<sub>1c-2a</sub> 前列腺癌。

2) 临床 T<sub>1a</sub>,分化良好或中等的前列腺癌,预期寿命>10 年的较年轻患者,此类患者要密切随访 PSA,TRUS 和前列腺活检。

3) 临床 T<sub>1b</sub>~T<sub>2b</sub>,分化良好或中等的前列腺癌,预期寿命<10 年的无症状患者。

(2) 主动监测内容:

1 前 2 年每 3 个月复查 PSA 和 DRE,2 年后可每 6 个月复查一次。

2) 主动监测过程中的第一次前列腺穿刺应在诊断性穿刺后的 12 个月以内完成,因为初次穿刺可能漏检一些高级别的肿瘤,如果穿刺阴性或者较诊断时的穿刺病理没有变化,则可根据 PSA 倍增时间、PSA 速率、患者焦虑状况、年龄以及影像学(MRI)情况,每 3~5 年重复穿刺检查。

3) REDEEM 研究显示度他雄胺可降低低危前列腺癌进展的风险,主动监测的患者可以从获益<sup>[37]</sup>。

(3) 主动监测转积极治疗指征

1) 前列腺穿刺活检的病理是最客观的证据,Gleason 评分超过 4+3,或者穿刺组织中发现的肿瘤组织明显增多时,需要积极治疗。

2) 患者的意愿也是转入积极治疗的一个重要因素。

3) PSA 倍增时间小于 3 年或 PSA 速率大于每年 2.0ng/ml 可能提示疾病进展。但是,由于缺乏特异性,目前不主张作为治疗的阈值,可以作为进一步评估的参考,如需要穿刺或多参数的 MRI 检查。

4) 当 Gleason 评分小于 6 而 PSA 上升很快时,多参数的 MRI 检查有重要的参考意义,阴性的 MRI 检查可排除 94%~97% 的高级别前列腺癌,如有阳性发现,则需要性穿刺检查或积极治疗。

(4) 推荐程序:对于预期寿命大于 10 年的低危局限性前列腺癌。

- 1) 根治性前列腺切除术。
- 2) 根治性放射治疗。
- 3) 主动监测。

(二) 前列腺癌根治性手术治疗

根治性前列腺切除术(简称根治术)是治愈局限性前列腺癌最有效的方法之一。主要术式有传统的开放性经会阴、经耻骨后前列腺癌根治术及近年发展的腹腔镜前列腺癌根治术和机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术。

1. 适应证 根治术用于可能治愈的前列腺癌。手术适应证要考虑肿瘤的临床分期、患者预期寿命和总体健康状况。尽管手术没有硬性的年龄界限,但应告知患者,70 岁以后伴随年龄增长,手术并发症及死亡率将会增加<sup>[38]</sup>。

(1) 临床分期

1) T<sub>1</sub>~T<sub>2c</sub> 期:推荐行根治术。

2) T<sub>3a</sub> 期:目前认为根治术在 T<sub>3a</sub> 期前列腺癌治疗中占据重要地位。部分患者术后证实为 pT<sub>2</sub> 期而获得治愈机会;对于术后证实为 pT<sub>3a</sub> 期的患者可根据情况行辅助内分泌治疗或辅助放疗,亦可取得良好的治疗效果。

3) T<sub>3b</sub>~T<sub>4</sub> 期:严格筛选后(如肿瘤未侵犯尿道括约肌或未与盆壁固定,肿瘤体积相对较小)可行根治术并辅以综合治疗。

4) N<sub>1</sub> 期:目前有学者主张对淋巴结阳性患者行根治术,术后给予辅助治疗,可使患者生存受益<sup>[39,40]</sup>。

(2) 预期寿命:预期寿命≥10 年者可选择根治术。

(3) 健康状况:前列腺癌患者多为高龄男性,手术并发症的发生率与身体状况密切相关。因此,只有身体状况良好,没有严重的心肺疾病的患者适合根治术。

(4) PSA 或 Gleason 评分高危患者的处理:对于 PSA>20 或 Gleason 评分≥8 的局限性前列腺癌患者符合上述分期和预期寿命条件的,根治术后可给予其他辅助治疗。

2. 手术禁忌证

(1) 患有显著增加手术危险性的疾病,如严重的心血管疾病、肺功能不良等。

(2) 患有严重出血倾向或血液凝固性疾病。

(3) 骨转移或其他远处转移。

(4) 预期寿命不足 10 年。

3. 手术方法和标准 国内推荐开放式耻骨后前列腺癌根治术和腹腔镜前列腺癌根治术,有条件的可开展机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治

手术。

(1) 耻骨后前列腺癌根治术:术野开阔,操作简便易行,可经同一入路完成盆腔淋巴结切除和前列腺癌根治术。

1) 盆腔淋巴结切除术:目前大多主张对中高前列腺癌行扩大盆腔淋巴结切除术,包括髂外、髂内、闭孔淋巴结,有人提出还应向上清扫至髂总与输尿管交叉处以及包括骶前淋巴结。一方面可获得更为精确的分期信息,另一方面可去除微小的转移灶,有益于前列腺癌的治疗<sup>[41]</sup>。但该术式对术者要求较高,且并发症相对较多。对于低危局限性前列腺癌不建议行盆腔淋巴结切除术<sup>[42]</sup>。

2) 根治性前列腺切除术:手术切除范围包括完整的前列腺、双侧精囊和双侧输精管壶腹段、膀胱颈部。

保留神经的适应证:对于术前有勃起功能的低危早期前列腺癌患者可尝试行保留勃起神经手术。对于T2a-T3a期部分患者术中可选择保留单侧神经<sup>[38]</sup>。保留神经的禁忌证:术中发现肿瘤可能侵及神经血管束。术中冰冻检查有助于手术决策。

(2) 腹腔镜前列腺癌根治术:腹腔镜前列腺癌根治术是近年发展起来的新技术,其疗效与开放性手术类似。优点是损伤小、术野及解剖结构清晰,术中和术后并发症少,缺点是技术操作比较复杂。腹腔镜手术切除步骤和范围同开放性手术。

(3) 机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术(robot-assisted laparoscopic prostatectomy, RALP)正在逐步取代耻骨后前列腺癌根治术(radical retropubic prostatectomy, RRP)成为临床局限性前列腺癌治疗的金标准手术方案,但是目前尚缺乏高质量、前瞻性、多中心的对照研究,以证明RALP在提高尿控率、保留勃起功能和降低切缘阳性率等方面较传统手术方式存在显著优势。同RRP相比,RALP能够减少术中失血及降低输血率;在术后并发症总体发生率及手术切缘阳性率方面,两者并无显著差异<sup>[43-46]</sup>;RALP术后1年、3年、5年、7年无生化复发生存率分别为95.1%、90.6%、86.6%及81.0%<sup>[47]</sup>,但是由于缺乏随访时间足够的预后研究证据,目前尚不能就RALP与RRP在术后生化复发率及生存率等方面的差异得出结论。

4. 手术时机 一旦确诊为前列腺癌并符合上述根治性手术条件者应采取根治术。有报道认为接受经直肠穿刺活检者应等待6~8周,可能降低手术难度和减少并发症。接受经尿道前列腺切

除术者应等待12周再行手术。

5. 手术并发症 目前围手术期死亡率为0~2.1%,主要并发症有术中严重出血、直肠损伤、术后阴茎勃起功能障碍、尿失禁、膀胱尿道吻合口狭窄、尿道狭窄、深部静脉血栓、淋巴囊肿、尿瘘、肺栓塞。腹腔镜前列腺癌根治术还可能出现沿切口种植转移、转行开腹手术、气体栓塞、高碳酸血症、继发出血等并发症。

### (三) 前列腺癌的外放射治疗

1. 概述 外放射治疗(external beam radiotherapy, EBRT)和手术治疗一样,是前列腺癌的根治性治疗手段。它具有疗效好、适应证广、并发症少等优点,适用于各期前列腺癌患者。美国国立综合癌症网络(NCCN)达成共识,对于低危患者,现代放疗技术能达到与手术治疗相似的效果。

外放射治疗的特点是安全有效,毒副作用如性功能障碍、尿路狭窄、尿失禁的发生率较手术低。缺点是掌握不好会造成直肠的放射损伤。近年来,随着计算机技术的飞速发展,放射治疗设备的精度不断提高,特别是随着调强适形放疗技术(IMRT)和图像引导放疗技术(IGRT)的逐步开展,放疗引起的毒副作用明显降低,治疗效果不断提高<sup>[48]</sup>。

外放射治疗根据治疗目的可分为三大类:①根治性放疗,是局限期和局部进展期前列腺癌患者的根治性治疗手段;②术后放疗,分为术后辅助放疗和术后挽救放疗;③转移性前列腺癌的姑息性放疗,延长生存时间,提高生活质量。

与前列腺癌放射治疗预后密切相关的因素有:肿瘤大小和侵犯程度(T分期)、有无淋巴结转移(N分期)、有无远处转移(M分期)、PSA、Gleason分级。应综合考虑以上因素,决定治疗方案。见表3-4。

2. 外放射治疗常见并发症 外放疗的急性期常见毒副作用包括尿频、尿急、夜尿增多、血尿、腹泻、下坠感、里急后重、便血、肛周皮肤糜烂等,一般放疗结束数周后上述症状基本消失,是可逆的病理变化。

晚期毒副作用最明显的是直肠出血,但严重影响生活、需外科治疗的便血的发病率不足1%<sup>[49,50]</sup>。其他可能出现的并发症如出血性膀胱炎也会发生,一般经保守治疗得到改善。

外放疗引起的不良反应与单次剂量、总剂量、

表 3-4 前列腺癌放射治疗的适应证和推荐意见

危险度分级	方案选择	外放疗联合 ADT 原则
低危	放疗和手术均是首选方法。老年患者建议首选放疗	IMRT/3D-CRT。建议有条件的医院每日使用 IGRT
中危	放疗和手术均是首选方法。老年患者建议首选放疗	IMRT/3D-CRT ± 短程新辅助 / 同期 / 辅助 ADT (4~6 个月)。建议有条件的医院每日使用 IGRT
高危	放疗是首选方法	IMRT/3D-CRT+ 长程新辅助 / 同期 / 辅助 ADT (2~3 年)。建议有条件的医院每日使用 IGRT
局部进展	放疗是首选方法。前列腺无固定的患者也可选择手术	IMRT/3D-CRT+ 长程新辅助 / 同期 / 辅助 ADT (2~3 年)。建议有条件的医院每日使用 IGRT
淋巴结转移	放疗联合内分泌治疗。一般状况差、不能耐受者可选择单纯 ADT	IMRT/3D-CRT+ 长程新辅助 / 同期 / 辅助 ADT (2~3 年)。建议有条件的医院每日使用 IGRT
远处转移	首选 ADT。放疗可作为减症治疗手段	IMRT/3D-CRT。四肢或远离重要器官的骨转移可使用传统的二维放疗
术后放疗	辅助放疗:适用于术后 pT <sub>3-4</sub> , 或切缘阳性, 或 GS8-10 者 挽救放疗:适用于术后 PSA 未降至测不出水平, 或生化复发	术后症状如尿失禁缓解后开始, 原则上不超过 1 年 尽早开始。原则上在 PSA < 1ng/ml 且 PSA 倍增时间短的时候开始

注: 三维适形放射治疗 (3D-CRT)、调强放射治疗 (IMRT)、图像引导下的放射治疗 (IGRT)、内分泌治疗 (ADT)

放疗方案和照射体积有关。自开展适形放疗及调强适形放疗, 不良反应发生率明显降低, 特别是应用图像引导的放疗后, 严重的不良反应极少出现。

与手术治疗相比, 放疗很少会引起尿失禁、尿道狭窄, 对性功能的影响也小于手术治疗。放射线有二次致癌的风险, 有回顾性研究显示, 前列腺癌放疗能增加患者患直肠癌和膀胱癌的风险。直肠癌发病风险较未行放疗的人提高 1.7 倍; 与健康人相比膀胱癌患病风险提高 2.34, 但对于小概率的不良事件并不影响对该方法的选择。

#### (四) 前列腺癌近距离照射治疗

1. 概述 近距离照射治疗 (brachytherapy) 包括腔内照射、组织间照射等, 是将放射源密封后直接放入人体的天然腔内或放入被治疗的组织内进行照射。前列腺癌近距离照射治疗包括短暂插植治疗和永久粒子种植治疗。后者也即放射性粒子的组织间种植治疗, 相对比较常用。一般应用经直肠双平面双实时三维治疗计划系统定位, 通过冠状和矢状位交叉定位将放射性粒子植入前列腺内, 提高前列腺的局部剂量, 而减少直肠和膀胱的放射剂量<sup>[51-53]</sup>。

永久粒子种植治疗常用 <sup>125</sup> 碘 (<sup>125</sup>I) 和 <sup>103</sup> 钷 (<sup>103</sup>Pd), 半衰期分别为 60 天和 17 天。短暂插植治

疗常用 <sup>192</sup> 铱 (<sup>192</sup>Ir)。

2. 适应证 推荐参考美国近距离照射治疗协会 (american brachytherapy society, ABS) 标准。

(1) 同时符合以下 3 个条件为单纯近距离照射治疗的适应证: ① 临床分期为 T1~T2a 期; ② Gleason 分级为 2~6; ③ PSA < 10ng/ml。

(2) 符合以下任一条件为近距离照射治疗联合外放疗的适应证: ① 临床分期为 T2b、T2c; ② Gleason 分级 8~10; ③ PSA > 20ng/ml; ④ 周围神经受侵; ⑤ 多点活检病理结果阳性; 双侧活检病理结果阳性; ⑥ MRI 检查明确有前列腺包膜外侵犯。多数学者建议先行外放疗再行近距离照射治疗以减少放疗并发症。

(3) Gleason 评分为 7 或 PSA 为 10~20ng/ml 者则要根据具体情况决定是否联合外放疗。

(4) 近距离照射治疗 (或联合外放疗) 联合内分泌治疗的适应证: 前列腺体积 > 60ml, 可行新辅助内分泌治疗使前列腺缩小。

#### 3. 禁忌证

(1) 绝对禁忌证: ① 预计生存期少于 5 年; ② TURP 后缺损较大或预后不佳; ③ 一般情况差; ④ 有远处转移。

(2) 相对禁忌证: ① 腺体大于 60ml; ② 既往有 TURP 史; ③ 中叶突出; ④ 严重糖尿病; ⑤ 多次盆

腔放疗及手术史。

每个患者行粒子种植后都应进行剂量学评估,通常用CT进行评估。粒子种植后过早进行CT检查会由于前列腺水肿和出血而显示前列腺体积增大,此时做出的剂量评估会低估前列腺所受剂量。因此,建议种植后4周行剂量评估最合适。如果发现有低剂量区,则应及时作粒子的补充再植;如果发现大范围的低剂量区,则可以考虑行外放疗。

4. 技术和标准 对单纯近距离照射治疗的患者, $^{125}\text{I}$ 的处方剂量为144Gy, $^{103}\text{Pd}$ 为115~120Gy;联合外放疗者,外放疗的剂量为40~50Gy,而 $^{125}\text{I}$ 和 $^{103}\text{Pd}$ 的照射剂量分别调整为100~110Gy和80~90Gy。

行粒子种植治疗的所有患者在种植前均应制定治疗计划,根据三维治疗计划系统给出预期的剂量分布。通常先用经直肠超声(TRUS)确定前列腺体积,再根据TRUS所描绘的前列腺轮廓和横断面来制定治疗计划,包括种植针的位置、粒子的数量和活度。术中应再次利用TRUS作计划,根据剂量分布曲线图放置粒子,同时在粒子种植过程中也应利用经直肠实时超声来指导操作,随时调整因植入针的偏差而带来的剂量分布的改变<sup>[54]</sup>。需要指出的是,前列腺靶区处方剂量所覆盖的范围应包括前列腺及其周边3~8mm的范围。因此,前列腺靶区大约是实际前列腺体积的1.75倍<sup>[55]</sup>。

5. 并发症 并发症包括短期并发症和长期并发症。通常将1年内发生的并发症定义为短期并发症,而将1年以后发生的并发症定义为长期并发症<sup>[56]</sup>。这些并发症主要涉及尿路、直肠和性功能等方面。

短期并发症:尿频、尿急及尿痛等尿路刺激症状,排尿困难和夜尿增多<sup>[56]</sup>。大便次数增多及里急后重等直肠刺激症状、直肠炎(轻度便血、肠溃疡甚至前列腺直肠瘘)等<sup>[57]</sup>。

长期并发症以慢性尿潴留、尿道狭窄、尿失禁为常见。

总之,前列腺癌近距离照射治疗是继前列腺癌根治术及外放疗外的又一种有望根治局限性前列腺癌的方法,疗效肯定、创伤小,尤其适合于不能耐受前列腺癌根治术的高龄前列腺癌患者。

## (五) 试验性前列腺癌局部治疗

前列腺癌的局部治疗,除根治性前列腺癌

手术、放射线外照射以及近距离照射治疗等成熟的方法外,还包括前列腺癌的冷冻治疗(cryosurgical ablation of the prostate, CSAP)、高能聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)和组织内肿瘤射频消融(radiofrequency interstitial tumour ablation, RITA)等试验性局部治疗(experimental local treatment)。和前列腺根治性切除术和根治性放射治疗相比较,这些试验性局部治疗方式对临床局限性前列腺癌的治疗效果还需要更多的长期临床研究加以评估和提高。

1. 前列腺癌的冷冻治疗(CSAP) CSAP被认为是治疗临床局限性前列腺癌可以考虑的选择。与放疗相比较,其优点是无放射性危险、直肠损伤率较低。尽管早期文献报道治疗后排尿功能障碍和阳痿的发生率较高,但随着技术和经验的不断改进,CSAP并发症发生率明显降低。

目前冷冻治疗由于临床随访时间较短而无法获得足够的数据来评估其远期疗效,初步的数据显示其对前列腺癌有治疗效果。

### (1) CSAP 适应证

1) 局限性前列腺癌:①预期寿命<10年的局限性前列腺癌患者,或由于其他原因不适合行外科手术治疗的局限性前列腺癌患者。②血清PSA<20ng/ml。③Gleason评分<7。④前列腺体积≤40ml(以保证有效的冷冻范围)。如前列腺体积>40ml,先行新辅助内分泌治疗使腺体缩小。⑤对于预期寿命大于10年的患者,须告知目前此术式尚缺乏远期疗效相关数据。

2) 姑息性局部治疗及挽救性局部治疗:CSAP可用于已发生转移的前列腺癌患者的姑息性局部治疗,以控制局部肿瘤的发展,缓解由其引起的症状<sup>[8]</sup>。也可用于前列腺癌放疗后局部复发的挽救性治疗。

(2) CSAP的并发症:勃起功能障碍的发生率可高达80%,冷冻技术的改进并没有使其明显下降,但使痿形成的发生降至0.2%以下,有5%的患者出现的下尿路梗阻可行前列腺电切来治疗。其他的并发症有组织脱落、尿失禁、盆腔疼痛、尿潴留等。

2. 前列腺癌的高能聚焦超声(HIFU)治疗 是利用超声发生器发射高能超声波,将能量聚焦在病变组织区域,使温度高于65℃以达到肿瘤组织发生凝固性坏死的目的。近年来有文献报道关于HIFU治疗局限性前列腺癌的疗效显示:

肿  
瘤

低、中、高危组 HIFU 术后的 5 年生化无疾病生存率分别为 84%~91%、64%~81%、45%~62%，联合新辅助治疗和不使用新辅助治疗的 7 年生化无疾病生存率分别为 73%、53%<sup>[58,59]</sup>。

HIFU 的并发症:在术后患者发展的不同阶段,尿潴留均为最常见的并发症之一。I、II 级压力性尿失禁的发生率约为 12%。术后下尿路梗阻可行前列腺电切或膀胱颈切开来进行治疗。术后 ED 的发生率为 55%~70%。其他并发症有泌尿系感染、直肠穿孔、出血等。

3. 组织内肿瘤射频消融(RITA) RITA 是将针状电极直接刺入肿瘤部位,通过射频消融仪测控单元和计算机控制,将大功率射频能量通过消融电极传送到肿瘤组织内,利用肿瘤组织中的导电离子和极化分子按射频交变电流的方向作快速变化,使肿瘤组织本身产生摩擦热。当温度达到 60℃ 以上时,肿瘤组织产生不可逆的凝固性坏死,以达到治疗目的。

RITA 适应证:预期寿命大于 10 年的局限性前列腺癌患者;临床分期在 T3 期或 T3 期以上,已无前列腺癌根治性切除手术指针或不能耐受放疗毒副作用的患者,射频消融可作为一种姑息性、补救性局部治疗措施。

禁忌证:骨扫描已出现转移的前列腺癌患者;严重的凝血功能异常或长期服用抗凝药物者;严重泌尿系感染者。

到目前为止,仅有小样本的 I/II 期临床试验探讨了 RITA 治疗前列腺癌的可行性和安全性,初步的结果显示对前列腺癌有治疗作用。RITA 的早期并发症有:发热、血尿、局部血肿、尿路刺激征。远期并发症有:尿失禁、直肠损伤、性功能障碍等<sup>[60]</sup>。

## (六) 前列腺癌内分泌治疗

早在 1941 年,Huggins 和 Hodges 发现了手术去势可延缓转移性前列腺癌的进展,首次证实了前列腺癌对雄激素去除的反应性,奠定了前列腺癌内分泌治疗的基础。任何去除雄激素和抑制雄激素活性的治疗均可称为内分泌治疗。既往内分泌治疗途径有:①去势:去除产生睾酮器官或抑制产生睾酮器官的功能,包括手术或药物去势(黄体生成素释放激素类似物,LHRH-A);②阻断雄激素与受体结合:应用抗雄激素药物竞争性阻断雄激素与前列腺细胞上雄激素受体的结合。其他策

略包括抑制肾上腺来源雄激素的合成,以及抑制睾酮转化为双氢睾酮等。

最近新开发和应用的雄激素生物合成抑制剂醋酸阿比特龙又为内分泌治疗增添了新的药物和治疗方法。

目前临床内分泌治疗的方案包括:

- (1) 单纯去势(手术或药物去势)(Castration)。
- (2) 单一抗雄激素治疗(AAM)。
- (3) 雄激素生物合成抑制剂。
- (4) 最大限度雄激素阻断(MAB)。
- (5) 根治性治疗前新辅助内分泌治疗(NHT)。
- (6) 间歇内分泌治疗(IHT 或 IAD)。
- (7) 根治性治疗后辅助内分泌治疗(AHT)。

### 1. 内分泌治疗适应证<sup>[61]</sup>

(1) 转移前列腺癌,包括 N1 和 M1 期(去势、最大限度雄激素阻断)。

(2) 局限早期前列腺癌或局部进展前列腺癌,无法行根治性前列腺切除术或放射治疗(去势或最大限度雄激素阻断、间歇内分泌治疗)。

(3) 根治性前列腺切除术或根治性放疗前的新辅助内分泌治疗(去势或最大限度雄激素阻断)。

(4) 配合放射治疗的辅助内分泌治疗(去势或最大限度雄激素阻断)。

(5) 治愈性治疗后局部复发,但无法再行局部治疗(去势或最大限度雄激素阻断、间歇内分泌治疗)。

(6) 治愈性治疗后远处转移(去势或最大限度雄激素阻断、间歇内分泌治疗)。

(7) 去势抵抗期的雄激素持续抑制(去势,雄激素生物合成抑制剂)。

### 2. 内分泌治疗方法

#### (1) 去势治疗(castration)

1) 手术去势:手术去势可使睾酮迅速且持续下降至极低水平(去势水平)。主要的不良反应是对患者的心理影响和治疗中无法灵活调节方案等问题,且有少数患者对内分泌治疗无效,因此一般应该首先考虑药物去势。

2) 药物去势:自首个人工合成的黄体生成素释放激素类似物(LHRH-α)长效的亮丙瑞林(leuprorelin)上市以来,亮丙瑞林,戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)等药物在临床应用已经超过 15 年,是目前雄激素剥夺治疗的主要方法。在注射 LHRH-α 后,睾酮水平逐渐升高,1

周时达到最高点(睾酮一过性升高),然后逐渐下降,至3~4周时可达到去势水平,有极少数对激素治疗不敏感患者的睾酮不能达到去势水平。

由于初次注射LHRH- $\alpha$ 时有睾酮一过性升高,故应在注射前2周或当日开始,给予抗雄激素药物至注射后2周,以对抗睾酮一过性升高所导致的病情加剧(flare-up)。对于已有骨转移脊髓压迫的患者,应慎用LHRH- $\alpha$ ,可选择迅速降低睾酮水平的手术去势。

与1个月的剂型相比3个月的剂型使用更方便。针对不同的LHRH- $\alpha$ 制剂,可考虑不同产品在使用,保存和患者的接受程度方面的差异。

3) 雌激素:雌激素作用于前列腺的机制包括:抑制LHRH的分泌,抑制雄激素活性,直接抑制睾丸Leydig细胞功能,以及对前列腺细胞的直接毒性<sup>[62]</sup>。最常见的雌激素是己烯雌酚,可以达到与去势相同的效果,但心血管方面的不良反应发生率较高,目前已经很少使用。

#### (2) 单一抗雄激素治疗(AAM)

1) 目的:单一应用较高剂量的雄激素受体拮抗剂,抑制雄激素对前列腺癌的刺激作用及雄激素依赖前列腺癌的生长,而且几乎不影响患者血清睾酮和黄体生成素的水平。

2) 适应证:适用于治疗局部晚期,无远处转移前列腺癌,即T3~4NxM0。

3) 方法:推荐应用非类固醇类抗雄激素类药物,如比卡鲁安150mgQd。

4) 结果:与药物或手术去势相比,总生存期无显著差异;服药期间,患者性能力和体能均明显提高,心血管和骨质疏松发生率降低。

3. 雄激素生物合成抑制剂治疗 前列腺癌接受去势治疗后,体内仍存在低水平雄激素,前列腺也可产生雄激素,醋酸阿比特龙通过抑制雄激素合成途径的关键酶CYP17,从而抑制睾丸、肾上腺和前列腺癌细胞的雄激素合成。目前用于无症状或轻微症状的mCRPC患者,或不适合化疗的症状性mCRPC患者的一线治疗,以及化疗后有病情进展的mCRPC患者的一线治疗。

国际COU-AA-301注册研究证明,对于多西他赛化疗后病情进展的mCRPC患者,醋酸阿比特龙联合泼尼松组中位生存期为15.8个月,相比对照组生存期延长了4.6个月,降低死亡风险26%。国际COA-AA-302注册研究证明对于无症

状或轻度症状的mCRPC患者,醋酸阿比特龙联合泼尼松组中位生存期,35.3个月(迄今为止所报道的最长CRPC患者生存期),相比对照组生存期延长了5.2个月,降低死亡风险21%,影像学疾病进展风险降低47%。

#### 4. 最大限度雄激素阻断(maximal androgen blockade, MAB)

1) 目的:同时去除或阻断睾丸来源和肾上腺来源的雄激素。

2) 方法:常用的方法为去势加抗雄激素药物。抗雄激素药物主要是非类固醇类药物,如比卡鲁胺(bicalutamide)。

3) 结果:合用非类固醇类抗雄激素药物的MAB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%,对于局限性前列腺癌,应用MAB治疗时间越长,PSA复发率越低。而合用比卡鲁胺的MAB治疗相对于单独去势可使死亡风险降低20%,并可相应延长无进展生存期<sup>[63]</sup>。

#### 5. 根治术前新辅助内分泌治疗(neoadjuvant hormonal therapy, NHT)

1) 目的:在根治性前列腺切除术,对前列腺癌患者进行一定时间的内分泌治疗,以期缩小肿瘤体积、降低临床分期、降低前列腺切缘肿瘤阳性率。

2) 适应证:适合于T2、T3a期。

3) 方法:采用LHRH- $\alpha$ 联合抗雄激素药物的MAB方法,也可单用LHRH- $\alpha$ 或抗雄激素药物,但MAB方法疗效更为可靠。新辅助治疗时间为3~9个月。

4) 结果:新辅助治疗可能降低肿瘤临床分期,可以降低手术切缘阳性率和淋巴结浸润率,降低局部复发率,长于3个月的治疗可以延长无PSA复发的存活期,而对总存活期无明显改善<sup>[64]</sup>。

6. 间歇内分泌治疗(intermittent hormonal therapy, IHT) 在雄激素缺乏或低水平状态下,能够存活的前列腺癌细胞通过补充的雄激素获得抗凋亡潜能而继续生长,从而延长肿瘤进展到激素非依赖期的时间。IHT的优点包括提高患者生活质量,降低治疗成本,可能延长肿瘤对雄激素依赖的时间,与传统内分泌治疗相比可能有生存优势。IHT的临床研究表明在治疗间歇期患者生活质量明显提高(如:性欲恢复等)。可使肿瘤细胞对雄激素依赖时间延长,而对病变进展或生存时

肿 间无大的负面影响。IHT 更适于局限性病灶及经  
瘤 过治疗后局部复发者。

(1) IHT 的治疗模式:多采用 MAB 方法,也可用药物去势(LHRH- $\alpha$ )。

(2) IHT 的停止治疗标准:各家报道不一,国内推荐停药标准为 PSA $\leq$ 0.2ng/ml 后,持续 3~6 个月。

(3) 间歇治疗后重新开始治疗的标准:报道不一,仍未能达成统一标准。不同文献报道的重新开始治疗的标准如下:PSA $>$ 4ng/ml 后;PSA 升至 10~20ng/ml 时;PSA $>$ 20ng/ml;PSA 升至治疗前水平的 1/2;目前国内推荐当 PSA $>$ 4ng/ml 后开始新一轮治疗。

(4) IHT 适应证:局限前列腺癌,无法行根治性手术或放疗;局部晚期患者(T3~T4 期);转移前列腺癌;根治术后病理切缘阳性;根治术或局部放疗后复发。对内分泌治疗敏感的,内分泌治疗一定时间后 PSA 降低能达停药标准者。

(5) IHT 的注意事项

1) IHT 的基础是间歇去势,因而只有可以取得去势效果的药物才能被考虑。

2) 诱导期至少持续 6~9 个月。

3) 只有在患者有明确的 PSA 反应后才能停止治疗。

4) 当有临床进展或 PSA 上升超过经验性阈值时重新开始治疗。依据取得 PSA 最低点需要的时间,与诱导期相同,治疗至少持续 6~9 个月。

5) 必须严密随访,每 3~6 个月检测 PSA。

6) 潜在的风险:应该注意间歇期肿瘤是否会发生快速进展。

7. 前列腺癌的辅助内分泌治疗(adjunct hormonal therapy, AHT) AHT 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。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。

1) 适应证: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 T3 期(pT3)或 $\leq$ T2 期但伴高危因素(Gleason $>$ 7, PSA $>$ 20ng/ml)<sup>[65]</sup>;④局限性前列腺癌若伴有以下高危因素(Gleason $>$ 7, PSA $>$ 20ng/ml),在根治性放疗后可进行 AHT;⑤局部晚期的前列腺癌放疗后可进行 AHT。

2) 方式:①最大限度雄激素阻断(MAB);②药物或手术去势;③抗雄激素治疗(anti-androgens):

包括甾体类和非甾体类。

3) 时机:多数主张术后或放疗后即刻开始。根据国外已有的临床研究提示,前列腺癌辅助内分泌治疗的时间最少应为 18 个月。

## (七) 前列腺癌的化疗

化疗是去势抵抗前列腺癌的重要治疗手段。转移性前列腺癌往往在内分泌治疗中位缓解时间 18~24 个月后逐渐对激素产生非依赖而发展为去势抵抗前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)。CRPC 的全身治疗原则包括继续应用内分泌药物确保血睾酮维持于去势水平,采用化疗改善症状和延长生存时间,对骨转移应用双磷酸盐预防骨相关事件。化疗可以延长 CRPC 患者的生存时间,控制疼痛,减轻乏力,提高生活质量。

只有 10%~20% 的 CRPC 患者有可测量病灶,这类患者的肿瘤疗效评估可参照 RECIST 标准。大多数转移性前列腺癌患者只有骨转移和(或)PSA 升高,对这类患者 PSA 反应率是广为认可的临床疗效评价指标。PSA 有效指 PSA 下降 $\geq$ 50%,维持 4 周以上,且无临床和影像学进展的证据。PSA 进展指 PSA 升高超过 25%,且绝对值 $\geq$ 5ng/ml。骨痛是晚期前列腺癌患者最常见和严重影响生活质量的症状,因此,骨痛缓解率是另一重要的临床疗效观察指标。

1. 常用化疗药物和方案 转移性前列腺癌常用的化疗药物包括紫杉类、米托蒽醌、阿霉素、表阿霉素、雌二醇氮芥、环磷酰胺、去甲长春花碱酰胺、顺铂和氟尿嘧啶等。

米托蒽醌曾是激素抵抗前列腺癌的标准一线化疗药物,对有症状的 CRPC,不仅蒽醌可显著缓解骨痛,但不延长总生存。近年来,紫杉类药物已成为 CRPC 的标准化疗,不仅较米托蒽醌方案进一步增加了骨痛控制率,且延长了总生存。

(1) 多西紫杉醇:多西紫杉醇是一种作用于 M 期的细胞周期特异性抗癌药物,其作用机理为通过与微管蛋白结合,抑制微管的解聚而抑制有丝分裂。两项 III 期临床研究证实了多西紫杉醇对激素抗拒前列腺癌的疗效优于传统的米托蒽醌。

TAX327 研究中,1006 例激素抵抗性前列腺癌随机分为 3 组:多西紫杉醇 75mg/m<sup>2</sup>,每 3 周 1 次;或多西紫杉醇 30mg/m<sup>2</sup>,每周 1 次,连用 5 周,休息 1 周后重复;或米托蒽醌 12mg/m<sup>2</sup>,每 3 周重

复。各组同时口服强地松 10mg/日。结果:3 周方案的多西紫杉醇与米托蒽醌比较,中位生存期显著延长(18.9 vs 16.5 个月,  $P=0.009$ ),PSA 反应率(45% vs 32%,  $P<0.001$ )和骨痛缓解率(35% vs 22%,  $P=0.02$ )显著提高,生活质量改善。3 周方案多西紫杉醇的心脏毒性发生率低于米托蒽醌组,分别为 10% 和 22%,但一些其他不良反应的发生率高于后者,包括 3/4 度中性粒细胞减少、脱发、腹泻、周围水肿、黏膜炎、指甲改变和周围神经毒性。这些不良反应的增加值得关注,尤其是多数前列腺癌患者属于高龄,在治疗过程中应密切监测毒性反应。每周方案的多西紫杉醇虽然在控制骨痛和 PSA 反应率上优于米托蒽醌,且不良反应减轻,但未能延长总生存。

SWOG 99-16 的研究证实了多西紫杉醇联合雌二醇氮芥治疗 CRPC 的疗效优于米托蒽醌联合泼尼松。但这一方案的毒副作用明显,尤其是 3/4 度心血管不良事件、度消化道反应和神经毒性。这一联合方案的安全性和疗效尚未在我国广泛验证。

(2) 米托蒽醌:米托蒽醌是一种半合成的萘环类抗肿瘤抗生素,其主要作用机理为嵌入 DNA,引起 DNA 的链间和链内交联,导致 DNA 单链和双链的断裂。对有症状的激素抗拒的前列腺癌,米托蒽醌可显著缓解骨痛,但对总生存期无明显延长。

早年加拿大开展的一项随机对照研究中,161 例激素抗拒的有症状的前列腺癌患者被随机分组接受米托蒽醌联合泼尼松或泼尼松单药治疗。结果两组疼痛的缓解率分别为 29% 和 12%( $p=0.01$ ),疼痛缓解时间分别为 43 和 18 周( $P<0.0001$ )。两组的中位生存时间无差别。

对无临床症状的激素抗拒前列腺癌,以米托蒽醌为主的化疗价值不明确,化疗有效率可达 25%~50%,中位进展时间 5~8 个月,但对总生存和生活质量的改善无明显帮助。

(3) 雌二醇氮芥:雌二醇氮芥(Estramustine, EMP, 癌腺治)是一种以雌二醇 17 磷酸酯为载体的氮芥类化合物,具有烷化剂和雌激素的双重作用,其主要代谢产物雌二醇氮芥和雌酮氮芥对前列腺癌细胞有特殊亲和力,既能通过下丘脑抑制促黄体生成素的释放,降低睾酮的分泌,又有直接细胞毒作用。单药用法:每日 600mg/m<sup>2</sup>,分两次口服。如连服 3~4 周无效,则停药。有效率 30%,不良反应为恶心、呕吐,血栓形成,轻微女性化,骨

髓抑制较轻,少数人有转氨酶和胆红素升高。

雌二醇氮芥可与紫杉类、米托蒽醌、去甲长春花碱酰胺、足叶乙苷等组成联合方案。

(4) 卡巴他赛:卡巴他赛(Cabazitaxel, Jevtana)是一种新颖的紫杉烷类药物,对多西紫杉醇失败的 CRPC 有效,其疗效优于米托蒽醌。Ⅲ期研究中,卡巴他赛(25mg/m<sup>2</sup>,静脉输注,每 3 周重复)联合泼尼松治疗多西紫杉醇失败的 CRPC 的 PSA 缓解率为 39.2%,中位 PFS 2.8 个月,OS 为 15.1 个月。主要不良反应有:骨髓抑制、腹泻、疲劳、恶心呕吐、水钠储留、疲乏和关节疼痛等。

## 2. 常用的化疗方案(表 3-5)

表 3-5

DP 方案	多西紫杉醇 60~75mg/m <sup>2</sup> ,静注,第 1 日 泼尼松 5mg,口服,每日 2 次,第 1~21 天 21 天为 1 周期
MP 方案	米托蒽醌 10~12mg/m <sup>2</sup> ,静注,第 1 日 泼尼松 5mg,口服,每日 2 次,第 1~21 天 21 天为 1 周期
EMP 方案	雌二醇氮芥 600mg/(m <sup>2</sup> ·d),分两次口服 共 3~4 个月
CFP 方案	顺铂 50mg/m <sup>2</sup> ,静滴,第 1 日 环磷酰胺 500mg/m <sup>2</sup> ,静注,第 1 日 氟尿嘧啶 500mg/m <sup>2</sup> ,静滴,第 1 日 21 天为 1 周期
FAM 方案	阿霉素 50mg/m <sup>2</sup> ,静注,第 1 日 丝裂霉素 5mg/m <sup>2</sup> ,静注,第 1,2 日 氟尿嘧啶 750mg/m <sup>2</sup> ,静滴,第 1,2 日 21 天为 1 周期

## 四、前列腺癌的随访

### (一) 前列腺癌治愈性治疗后的随访

前列腺癌的治愈性治疗(curative treatment)指根治性的前列腺切除术和根治性放射治疗(包括外照射或近距离照射)或者这些治疗方法的联合应用。

#### 1. 治愈性治疗后随访的指标

(1) 血清 PSA 水平的变化:监测血清 PSA 水平的变化是前列腺癌随访的基本内容。

1) 根治性前列腺切除术后 PSA 的监测:成功的根治性前列腺切除术 6 周后应该不能检测到

肿  
瘤

PSA。PSA 仍然升高说明体内有产生 PSA 的组织,也即残留的前列腺癌病灶。在根治性前列腺切除术后,因为 PSA 存在清除期,根治性前列腺切除术后第一次 PSA 检查应该在术后 6 周至 3 个月之间,发现 PSA 升高时应该再次检查以排除实验室检查的误差,血清 PSA 值低于 0.2ng/ml 时可认为无临床或生化进展,0.2~0.4ng/ml 之间的某个数值可能是最合适的生化复发标准,选择较低的数值可以提高发现临床复发的敏感度,但是较高的数值可以提高特异度。目前认为连续两次血清 PSA 水平超过 0.2ng/ml 提示前列腺癌生化复发。

血清 PSA 值快速升高(PSA 速率快,PSA 倍增时间短)提示可能存在远处转移,而较慢升高时很可能是有局部复发。局部复发或远处转移极少出现检测不出血清 PSA,这种情况可见于低分化肿瘤。相对低危前列腺癌患者( $< pT3, pN0, Gleason\ score < 8$ ),血清 PSA 值可作为前列腺根治术后预后的检测指标。

2) 放射治疗后 PSA 的监测:放疗后腺体仍然存在,PSA 水平下降缓慢,可能在放疗后超过 3 年后达到最低值。放疗后 PSA 最低值是生化治愈的标志,也是一个重要的预后判断因素。总的来说这个值越低治愈率越高,一般认为在 3~5 年之内 PSA 水平最低值达到 0.5ng/ml 者的预后较好,放疗后 10 年生存者中 80% 的 PSA 水平最低值低于 1ng/ml<sup>[66,67]</sup>。不论是否同时应用了内分泌治疗,放疗后至 PSA 水平升高超过 PSA 最低值 2ng/ml 或 2ng/mL 以上时被认为有生化复发,这个标准对于临床复发的预测具有更高的敏感度和特异度,而且是远处转移、癌症特异性死亡率和总体生存率的良好预测指标<sup>[68-70]</sup>。

以往放疗后生化复发标准需要追溯生化复发时间,造成 Kaplan-Meier 曲线出现早期下降和后期变平的伪象,而且它和临床预后没有密切联系。由于在雄激素分泌恢复后有 PSA 水平的自然升高,放疗后部分前列腺癌患者的 PSA 会暂时升高,但并不表示复发,将这种现象称为 PSA 反跳,以往的标准会造成在上述患者中假性生化复发的增多。生化复发只是一个定义,并不意味着需要开始补救性治疗,辅助性或补救性治疗的应用应该根据患者的总体风险因素个体化,需要根据治疗的益处和风险综合判断。

研究提示 PSA 动力学可能是重要的预后判断指标。血清 PSA 倍增时间(PSA doubling time,

PSADT)较短被认为与前列腺癌放疗后局部复发和远处转移有关。在根治性前列腺切除术和放射治疗后,PSADT 短于 3 个月与前列腺癌特异性死亡率密切相关,对于这样的患者可以考虑行补救性内分泌治疗。对于内照射的患者,PSADT 短于 12 个月的患者可能需要积极的补救性治疗<sup>[71]</sup>。

(2) 直肠指检(DRE):DRE 被用于判断是否存在前列腺癌局部复发,在治愈性治疗后如果前列腺区有新出现的结节时应该怀疑局部复发。在根治性前列腺切除术和根治性放射治疗后不必进行常规 DRE,只需规律检测血清 PSA 判断有无复发。如血清 PSA 升高需要进一步检查,包括 DRE。对于不分泌 PSA 的肿瘤患者如 Gleason 评分 8~10 分恶性程度较高的肿瘤有时不分泌 PSA,这样的患者应该常规进行 DRE。

(3) 经直肠超声和活检:检查的目的是发现局部复发的组织学证据,前列腺活检不作为常规的随访手段。放射治疗后,如果不考虑补救性前列腺切除术和其他治疗方法时不推荐进行前列腺活检。如需活检,应该在放射治疗 18 个月以后进行<sup>[72]</sup>。生化复发者前列腺活检阳性率为 54%,DRE 异常者前列腺活检阳性率为 78%。根治术后如果 PSA 大于 0.5ng/ml、DRE 发现局部结节或经直肠超声检查发现局部低回声病变时建议进行前列腺窝活检。

(4) 骨扫描与腹部 CT/MRI 及 PET/CT 扫描:生化复发并不意味着局部复发,一些患者可能存在远处转移,为进一步进行挽救性局部治疗,需要敏感的影像学方法检测局部和远处病灶。活检阴性不能排除局部复发,阳性活检也不能排除转移,活检的意义仍不能确定。这些检查的目的是发现前列腺癌的转移灶,对于没有症状和无生化复发证据的患者不推荐作为常规的随访手段。MRI 和 PET/CT 扫描在前列腺癌复发病灶的检测中的作用越来越受到重视<sup>[73-75]</sup>。MRI,尤其是动态增强 MRI,在 PSA  $< 2ng/ml$  的患者中能够早期发现局部复发病灶,有助于选择前列腺活检的患者并提高敏感度、缩小放疗的范围,提高治疗的耐受性。PET/CT 扫描能够发现局部和远隔转移,<sup>11</sup>C-胆碱 PET/CT 扫描敏感度最好。有骨骼症状的患者可以进行骨扫描检查,不必考虑血清 PSA 水平。骨扫描可以用于 PSA 水平大于 20ng/ml、PSADT 小于 6 个月或 PSA 速率大于 0.5ng/ml/月者。

## 2. 随访方案

(1) 第一次随访主要检查与治疗相关的并发症,如有无尿失禁、肠道症状以及性功能状态等。可以根据肿瘤或患者的特点对随访方法做出相应修改,例如与肿瘤高分化和局限在包膜内的患者相比,低分化、局部进展的肿瘤或手术切缘阳性的患者应该随访更加严密。

(2) 对于无症状的患者监测:前列腺癌有关的临床表现、血清 PSA 水平的检测或 DRE 为常规随访方法,在治疗后前 2 年之内随访应该每 3 个月进行一次,2 年后每 6 个月随访一次,5 年后每年随访一次。必要时缩短随访问隔时间。

治愈性治疗后随访指南见下表 3-6:

表 3-6 治愈性治疗后随访

治疗后每 3 个月进行 PSA 或 DRE 检查,2 年后每 6 个月检测,5 年后每年进行检测;无特殊症状的患者骨扫描与其他影像学检查不推荐作为常规的随访手段	如 DRE 阳性,血清 PSA 持续升高,行骨盆 CT/MRI 以及骨扫描;存在骨痛,不论 PSA 水平如何,应行骨扫描。放疗后如行补救性根治术者应用经直肠超声和活检
----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

## (二) 前列腺癌内分泌治疗后的随访

### 1. 内分泌治疗后随访项目

(1) PSA 检查:根据治疗前 PSA 水平和治疗初期 3~6 个月 PSA 水平下降情况,判断内分泌治疗的敏感性和反应的持续时间。文献中对治疗前 PSA 水平的预后判断价值尚有争议,因此不可以用于预测内分泌治疗反应的持续时间。

内分泌治疗后 3 个月和 6 个月的 PSA 水平与预后相关。治疗后 3 个月和 6 个月的 PSA 水平越低,可能对治疗反应性持续时间更长。然而患病个体不同,这个标准并没有绝对价值。

内分泌治疗的早期阶段,应对患者进行有规律监测。对于无症状患者进行规律的 PSA 监控可以更早发现生化复发,如 PSA 水平升高通常早于临床症状数月。然而必须强调 PSA 水平并非一个可靠的逃逸标记物,不可以单独作为随访检查。约 15%~34% 的患者发生临床进展,其 PSA 水平可正常。

(2) 肌酐、血红蛋白、肝功的监测:在进展肿瘤中监测肌酐是有价值的,因为可以发现上尿路梗阻。血红蛋白、肝功的监测也可以显示疾病进

展和内分泌治疗的毒性。后者常导致治疗的中断(如非类固醇类抗雄激素药物的肝毒性)。

碱性磷酸酶及其骨特异性同工异构酶可以用于监测 M<sub>1b</sub> 期患者。同 PSA 相比,这些标记物有不受内分泌治疗的直接影响的优点。内分泌治疗可使血清碱性磷酸酶升高,这种情况下骨特异性碱性磷酸酶可能有帮助。

(3) 骨扫描、超声和胸片:PSA 正常的无症状患者不需要行骨扫描。对内分泌治疗过程中出现 PSA 升高,骨痛等症状者应行骨扫描检查。前列腺癌临床试验工作组(The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group, PCWG2)定义骨转移进展为出现两处或两处以上骨转移新发病灶<sup>[76]</sup>。有临床症状或实验室检查怀疑进展的患者可行胸片或腹部 B 超检查,无症状的患者不推荐例行检查。在长时间雄激素剥夺治疗中,根据初始 T 值选择常规骨密度检测方案,初始 T 值 <1,每两年检测一次骨密度;初始 1 < T 值 < 2.5,每年检测一次骨密度。

(4) 血清睾酮水平监测:有文献报道,少数患者应用 LHRH 类似物不能使血中睾酮降至手术趋势水平(<50ng/dL)<sup>[77]</sup>。因此,接受药物去势的患者,有必要进行定期的血液睾酮水平监测。目前尚无规范化的睾酮监测方案,建议使用 LHRH 药物去势后 1 个月复查睾酮,6 个月后复查睾酮可进一步明确药物去势有效性,若不能维持去势状态可换用其他 LHRH 药物或手术去势。血清 PSA 升高和(或)出现疾病进展症状时必须复查睾酮明确去势状态。

(5) 代谢并发症监测:去雄激素治疗可以因为血中睾酮水平的显著降低而引发一系列相应并发症,包括:潮热、性欲减退、勃起功能障碍、男性乳房发育和骨骼矿物质密度丢失<sup>[78]</sup>。除此之外,血中睾酮水平降低还可以引起胰岛素抵抗、动脉僵硬(Arterial stiffness)、糖尿病和代谢综合症等发生率升高,成为前列腺癌最主要的致死原因,超过前列腺癌特异性死亡率。

因此,建议对既往有心血管病史的年龄大于 65 岁的患者接受去雄激素治疗前请心血管内科医生给予评估;所有患者都应该在接受去雄激素治疗开始、治疗后每三个月进行糖尿病筛查和糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)检测,可疑患者应进行糖耐量试验,必要时请内分泌科医师会诊;对所有接受去雄激素治疗的患者都应该进行生活及行为方式

肿  
瘤

指导,比如:饮食、锻炼、戒烟等。骨骼检测也很重要,特别是血清维生素 D 和钙浓度,必要时可每天摄取 1200mg 钙和 1000UI 维生素 D。

2. 随访时机 推荐在内分泌治疗开始后每第 3 个月和第 6 个月进行初步随访评估。对于 M<sub>0</sub> 期患者中治疗反应良好者,如症状改善,心理状况良好,治疗依从性好,PSA 水平小于 4ng/ml,可每 6 个月随访一次。对于 M<sub>1</sub> 期患者中治疗反应良好者,如症状改善,心理状况良好,治疗依从性好,PSA 水平小于 4ng/ml,可每 3~6 个月随访一次。疾病进展时,随访问期应缩短,因为此时停止抗雄激素治疗对患者有益。对于内分泌治疗抵抗的患者,发生疾病进展、按标准治疗无反应,可行个体化随访方案。

内分泌治疗后随访指南见表 3-7。

表 3-7 内分泌治疗随访指南

前列腺癌内分泌治疗随访指南	
治疗后每 3 个月进行 PSA 检测,抗雄激素治疗应注意肝功能情况,治疗开始后前 3 个月应每月检查肝功能,以后每 3~6 个月检查一次。病情稳定者不推荐行常规影像学检查。	血清 PSA 持续升高,或者出现骨痛,需要行骨扫描。疾病进展时随访问期应更短。

## 五、前列腺癌治愈性治疗后复发的诊治

对于局限性前列腺癌来讲,根治性前列腺切除术(RP)和根治性放疗(RT)是成熟的治疗选择,但依然存在一定的治疗后复发风险。RP 和 RT 后,分别有 27% 和 53% 的患者 10 年内发生前列腺癌局部复发或远处转移,有 16~35% 的患者在初始治疗后 5 年内需要二线治疗<sup>[79]</sup>。

### (一) 根治性前列腺切除术后复发的诊治

1. 根治性前列腺切除术(RP)后生化复发(BCR)的定义 国际上一致认可的标准是 RP 后连续 2 次 PSA  $\geq 0.2$ ng/ml<sup>[80]</sup>。

2. 根治性前列腺切除术后临床复发的评估方法 对 BCR 患者进行全面评估的目的是确认是否已经发生临床复发,以及是局部复发、区域淋巴结转移还是有远处转移。50% 的 BCR 患者发

生了局部复发,剩余的要么有远处转移,要么同时合并有局部复发和远处转移。

有助于鉴别局部复发和远处转移的因素有:术后 PSA 升高的时间、PSA 倍增时间(PSADT)、组织病理分期和切除标本的 Gleason 评分。

以下情况 RP 后仅为局部复发的可能性大于 80%:RP 3 年后出现 PSA 上升;PSADT >11 个月;Gleason 评分  $\leq 6$ ;分期低于 pT3a pN0, pTx R1(R1:外科切缘阳性)。

以下情况 RP 后发生远处转移的可能性大于 80%:RP 后 1 年内出现 PSA 上升;PSADT 为 4~6 个月;Gleason 评分为 8~10 分;病理分期为 pT<sub>3b</sub>, pTxpN<sub>1</sub>。

(1) 直肠指检(DRE):在 PSA 无法检测到或处于低水平时,DRE 的意义不大。只有 5.5% 发生 BCR 的患者 DRE 发现异常。

(2) 影像学检查:用来区别局部复发还是系统性复发并协助选择合适的治疗方案。但在 PSA < 0.5~1.0ng/ml 时,大多数影像学检查的敏感性不足以探测到复发的解剖位置。除非 PSA > 20ng/ml 或 PSA 速率 > 20ng/(ml·y),否则应用影像学检查如骨扫描或 CT 以确认复发的解剖位置并不增加诊断价值。直肠线圈 MRI 探测局部复发的准确性在 PSA > 2ng/ml 时达到最高<sup>[81]</sup>。目前没有足够的证据支持在 PSA < 1.0ng/ml 时为了解局部淋巴结转移的状况而进行<sup>11</sup>C-胆碱 PET/CT<sup>[82]</sup>。

(3) 穿刺活检:在应用 PSA 和 PSADT 的情况下,对膀胱尿道吻合口部位进行穿刺活检目前无适应证<sup>[83-85]</sup>。

3. 根治性前列腺切除术后生化复发的治疗 RP 后生化复发的治疗时机和方式依然存在许多争议。通常的治疗选择有前列腺床放疗、CAB、IAD,抗雄激素药物与 5 $\alpha$  还原酶抑制剂联合、早期化疗和观察等待。

对有生化复发,无法明确临床复发者,通过上述预测肿瘤是局部复发还是广泛转移的方法进行综合分析。局部复发可能性大者可选择观察或挽救性放疗,广泛转移可能性大者可以选择内分泌治疗。已明确局部复发者应选用挽救性放疗或其他局部治疗,如已广泛转移者则应采用内分泌治疗。

(1) 挽救性放疗:见放射治疗章。

(2) 内分泌治疗:RP 后淋巴结阳性的患者接受即刻 ADT,显著改善总生存率、CSS 和无疾病

进展存活。局部进展患者 RP 后接受比卡鲁胺 150mg/d 显著降低客观疾病进展风险。

提示有系统性复发患者的最好治疗是尽早开始 ADT,可以降低临床转移的发生率。尽管对癌特异性死亡无显著影响,高危患者[ Gleason 评分 >7 和(或) PSADT<12 个月 ]发生生化复发后,出现临床转移前接受 ADT 可以延迟发展到临床转移时间<sup>[86]</sup>。在严密监测的状况下,IAD 是 RP 后生化复发患者的内分泌治疗选择之一<sup>[87]</sup>。

ARTS 研究显示,根治性前列腺切除术后生化复发的患者服用度他雄胺显著延后了发生 PSA 倍增的时间并延缓了疾病进展<sup>[88]</sup>。也有研究显示非那雄胺(10mg/日)联合低剂量比卡鲁胺(250mg/日)可以延缓需要 ADT 的时间。这些证据均支持 5 $\alpha$  还原酶抑制剂应用于 RP 后生化复发患者治疗中。

有关 CAB 和 IAD 的具体实施方法请参照内分泌治疗。

如有内分泌治疗适应证,可给予患者 LHRH 类似物/睾丸切除术或比卡鲁胺 150mg/d<sup>[80]</sup>。

(3) 化疗:目前只有 PSA 复发不是化疗的适应证。

(4) 观察等待:对于 Gleason 评分 <7,PSA 复发在术后 2 年以上,PSADT>10 个月的患者,观察到患者出现明确转移灶再治疗也是一个可行的治疗选择。此类患者疾病发展较慢,从生化复发到发生临床转移的中位时间为 8 年,从发生转移到死亡的中位时间为 5 年。

## (二) 前列腺癌放射治疗后复发的诊治

1. 前列腺癌放射治疗后复发的定义 前列腺癌放射治疗后复发包括生化复发、局部复发和远处转移。生化复发是前列腺癌发生局部复发和远处转移的前兆。

(1) 放疗后生化复发的定义:PSA 值高于放疗后最低点 2ng/ml 时为放疗后生化复发。

(2) 放疗后局部复发的定义:放疗后 18 个月以上前列腺穿刺发现有癌细胞,有 PSA 上升,CT 或 MRI 和骨扫描未发现转移证据。此类患者行前列腺穿刺的适应证为计划进行二次局部挽救性治愈性治疗。

(3) 放疗后 PSA 复发的诊断程序:对只有 PSA 上升患者,前列腺穿刺不应该常规进行。放疗后 2 年,前列腺穿刺依然发现有前列腺癌细胞

并有 PSA 上升,提示为局部复发并应考虑局部挽救性治愈性治疗<sup>[80]</sup>。

2. 前列腺癌放射治疗后复发的治疗 有证据显示,92% 接受 RT 的患者因发生 PSA 进展而接受 ADT。如果没有挽救性措施,从生化复发到临床进展的中位时间为 3 年。

放疗后生化复发的患者通过恰当的诊断评估后,针对不同的患者选择挽救性治疗、内分泌治疗或观察等待。

### (1) 挽救性治疗

1) 挽救性根治性前列腺切除术:挽救性根治性前列腺切除术(SRP)适应于无严重并发症、预期寿命 >10 年、复发时临床分期 <T<sub>2</sub>、活检 Gleason 评分 <7 分、术前 PSA < 10ng/ml 的患者。10 年总体存活和肿瘤特异性存活分别为 54%~89% 到 70%~83%<sup>[89]</sup>。与局部进展前列腺癌相比,局限性、外科切缘阴性、无精囊侵犯和无淋巴结转移患者取得较好的无疾病存活(40%~60% 比 70%~80%)。SRP 的疗效与外科切缘阳性率密切相关。有一项研究发现切缘阴性和阳性患者的 5 年生存率分别为 95% 和 44%<sup>[90]</sup>。另外,包膜外浸润、淋巴结转移和精囊受侵者预后较差。

RT 后生化复发,局限性前列腺癌患者外科切缘阴性预测因素包括:SRP 前活检 Gleason 评分 <7 分、<50% 穿刺针阳性、PSADT>12 个月、低剂量近距离放疗史<sup>[91]</sup>。目前主张同时行扩大盆腔淋巴结清扫,尽管与预后的关系尚无法确定,但起码可以获得更准确的分期。

由于放疗引起的组织纤维化、粘连及外科解剖层面的闭锁,使得 SRP 难度较大,发生并发症,如尿失禁和勃起功能障碍的风险增大。从技术方面讲,SRP 面临较大的挑战,但对 RT 后生化复发的患者来讲是获得治愈机会的有效方法。

2) 挽救性冷冻消融治疗(CSAP):对放疗后的局部复发,CSAP 后常伴有严重的并发症如尿失禁、会阴部痛等,而且取得无法监测到 PSA 率只有 31%,5 年活检阳性率为 14%~37%<sup>[91]</sup>。SRP 与 CSAP 比较的研究结果显示,无论在无生化复发存活(61%vs21%)还是 5 年总体存活(95%vs85%),SRP 均优于 CSAP<sup>[92]</sup>。目前无充足证据支持将 CSAP 作为常规推荐。

3) 挽救性近距离放疗:对于外放疗后的局部复发,挽救性近距离放疗的经验不多。10 年无生

化复发率为 54%，癌特异生存率 96%，3 级和 4 级毒性率为 10.8%<sup>[93]</sup>。总体来讲，如果选择合适患者，挽救性近距离放疗是不适合接受 SRP 患者的选择。

4) 挽救性高能超声聚焦(HIFU)治疗:接受挽救性 HIFU 后 30% 患者出现不同类型的尿失禁,需要人工括约肌治疗的患者约 10%。2 年时肿瘤控制率在 30%~40%。一组研究包括 167 名患者,平均随访 18 个月,5 年总存活率为 84%。未观察到直肠并发症<sup>[94]</sup>。

(2) 内分泌治疗:可以延缓疾病进展,甚至取得生存获益<sup>[80]</sup>。

1) 适应证:放疗后远处转移,放疗后临床局部复发,但不适合或不愿意接受挽救性治疗的患者。

2) 内分泌治疗时机:有证据表明,早期内分泌治疗的效果优于延迟内分泌治疗。

3) 内分泌治疗方式:去势治疗、抗雄治疗;最大雄激素阻断治疗和间歇性内分泌治疗等。

(3) 观察等待:对于 PSADT 大于 12 个月,放射治疗后复发的患者,接受 ADT 不比观察等待在 PSA 失败方面有优势<sup>[94]</sup>。对于只有局部复发患者(低危患者,复发较晚,PSA 上升较慢者),不适合接受二线治愈性治疗,适合接受观察等待。

## 六、去势抵抗性前列腺癌的治疗

### (一) 去势抵抗性前列腺癌的定义

1. 背景 “去势抵抗性前列腺癌”(castrate-resistant prostate cancer, CRPC 已取代“雄激素非依赖性前列腺癌”(androgen-independent prostate cancer, AIPC)和“激素难治性前列腺癌”(hormone-refractory prostate cancer, HRPC)等概念。这主要是基于近期的研究发现<sup>[95]</sup>:进展性前列腺癌并不都是对进一步的激素治疗无效,疾病的进展经常依赖雄激素和雄激素受体(AR)的相互作用。去势抵抗但仍对激素敏感前列腺癌的特点已经明确,并且研发了针对雄激素的合成药物(通过抑制 CYP17),如醋酸阿比特龙(abiraterone),针对 AR 药物,如 MDV3100(Enzalutamide)和 TAK700。

2. CRPC 定义 经过初次持续雄激素剥夺

治疗(ADT)后疾病依然进展的前列腺癌。应同时具备以下条件:

(1) 血清睾酮达去势水平(<50ng/dl 或 <1.7 nmol/L)。

(2) 间隔 1 周,连续 3 次 PSA 上升,较最低值升高 50% 以上。

### (二) CRPC 的治疗

对于去势抵抗性前列腺癌,雄激素受体仍有活性,因此必须继续雄激素抑制治疗。采用药物去势的患者若血清睾酮未达去势水平,则应行手术去势或雌激素治疗,使睾酮达去势水平<sup>[96,97]</sup>。醋酸阿比特龙可阻断包括睾丸、肾上腺和前列腺癌细胞来源的雄激素生物合成,从而最大程度的降低体内乃至肿瘤细胞内的雄激素水平。

1. 非转移性 CRPC 患者治疗 不推荐使用化疗及免疫治疗方法,可观察或选择二线内分泌治疗,包括加用抗雄激素药物、抗雄激素药物替换、停用抗雄激素药物、加用肾上腺雄激素抑制剂、雌激素化合物以及新的治疗方法。

(1) 加用抗雄激素药物:在单一去势(手术或药物)治疗的基础上联合抗雄激素药物,约 25%~40% 的患者 PSA 下降 >50%,平均有效时间为 4~6 个月。

(2) 抗雄激素撤退治疗:对于采用联合雄激素阻断治疗的患者,推荐抗雄激素撤退治疗。一般停药 4~6 周后,约 1/3 的患者出现“抗雄激素撤除综合征”,PSA 下降 >50%,平均有效时间 4 个月。

(3) 抗雄激素药物互换:对于初次内分泌治疗后恶化的前列腺癌患者,交替使用抗雄激素药物治疗,25%~40% 患者仍能获益,平均有效时间为 4~6 个月。

(4) 肾上腺雄激素合成抑制剂:如酮康唑,氨基苯乙哌啶酮,皮质激素(氢化可的松、强的松、地塞米松)。人体中肾上腺分泌约 10% 循环雄激素。某些 CRPC 患者的肿瘤细胞仍然保留雄激素敏感性,双侧肾上腺切除或肾上腺皮质类固醇合成抑制剂的使用可导致循环雄激素水平进一步降低从而诱导临床反应。氨鲁米特,酮康唑,皮质类固醇激素主要是通过这种机制在约 25% 的患者中产生一个持续约 4 个月的 PSA 反应。

(5) 低剂量雌激素药物 如雌二醇,甲地孕酮等可实现介于 24% 和 80% 之间 PSA 治疗反应,持续时间 4~8 个月,需警惕血栓栓塞事件的风险

增加。

2. 未经化疗无症状或轻微症状但身体状况良好的转移性 CRPC (metastatic CRPC, mCRPC) 患者治疗 选择二线内分泌治疗及醋酸阿比特龙 (abiraterone acetate) 联合泼尼松、多西他赛 (docetaxel) 及 sipuleucel-T 治疗。

(1) 醋酸阿比特龙<sup>[98-100]</sup>: 为 CYP17 抑制剂, 对于大多数的未经化疗 mCRPC 患者, 这种药物可使 PSA 下降 > 50%。

(2) 以多西他赛为基础的化疗方案<sup>[101,102]</sup>: 多西他赛 75mg/m<sup>2</sup>, 每 3 周 1 次, 静脉给药, 加用泼尼松 5mg, 2 次 / 日, 口服, 共 10 个周期。

(3) Sipuleucel-T: 是第一种有效的治疗 CRPC 的肿瘤疫苗, 用于无症状或轻微症状的 mCRPC 的治疗, 中位生存期可延长 4.1 个月。

3. 未经化疗有症状但身体状况良好的 mCRPC 患者治疗 不给予雌莫司汀 (estramustine) 或 sipuleucel-T 治疗, 可采用多西他赛、醋酸阿比特龙联合泼尼松、酮康唑联合皮质激素、米托蒽醌 (mitoxantrone) 或放射性核素治疗 (radionuclide therapy)。

以米托蒽醌为基础的化疗方案: 米托蒽醌 12mg/m<sup>2</sup>, 每 3 周 1 次, 静脉给药, 联合泼尼松可在一定程度控制疾病进展, 提高生活质量, 特别是减轻疼痛。

4. 未经化疗有症状且身体状况差的 mCRPC 患者治疗 建议采用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗。不能或不愿意接受者可给予酮康唑联合皮质激素或放射性核素治疗。有选择地使用多西他赛或米托蒽醌化疗。不建议进行免疫治疗。

5. 既往接受过多西他赛化疗但身体状况良好的 mCRPC 患者治疗 采用醋酸阿比特龙联合泼尼松、卡巴他赛 (cabazitaxel)<sup>[103]</sup> 或 MDV3100 (enzalutamide)<sup>[104,105]</sup> 治疗。如果上述三种不能提供, 可采用酮康唑联合皮质激素。对于之前对多西他赛化疗有反应的患者可以重试多西他赛治疗。

(1) 由于所有接受多西他赛为基础化疗的 CRPC 患者都会进展, 卡巴他赛可作为多西他赛治疗失败后有效的二线化疗药物<sup>[106]</sup>, 方案为: 卡巴他赛 25mg/m<sup>2</sup>, 每 3 周 1 次, 静脉给药, 加用泼尼松 5mg, 2 次 / 日, 口服。

(2) MDV3100 是一种新型的抗雄激素药物, 它可以阻断雄激素受体转移到细胞核中, 竞争性

抑制雄激素与 AR 的结合。有研究结果证实了 MDV3100 治疗较安慰剂具有 4.8 个月的明显的生存收益。

6. 既往接受过多西他赛化疗但身体状况差的 mCRPC 患者治疗 主要采用姑息性治疗。可以对一些患者有选择性给予醋酸阿比特龙联合皮质激素、MDV3100、酮康唑联合皮质激素或放射性核素治疗。

7. CRPC 骨转移治疗 见骨转移治疗。

## 七、前列腺癌骨转移的诊断和治疗

### (一) 前列腺癌骨转移的诊断

1. 临床表现 大多数患者病程较隐匿, 当转移灶引发症状时, 最常见的表现是疼痛, 通常局限、间断发作, 进行性加重数周以至数月, 进展为剧烈疼痛, 夜间疼痛较重。疼痛可能是由于骨骼破坏造成的机械原因或肿瘤释放化学物质所致。少数患者以病理骨折为首发症状, 多发生于下肢, 病理骨折所致的功能障碍和长期卧床可引起其他严重并发症<sup>[107]</sup>。脊柱部位的骨转移常压迫脊髓、神经根或马尾, 引起神经系统的症状, 椎体的破坏还会导致脊柱不稳定。

2. 体格检查 虽然有多种先进的诊断技术, 但体格检查仍然是最传统的检查方法, 也是临床医师接诊患者后要做的第一项检查。体格检查的目的主要在于初步鉴别骨与关节疼痛的其他疾病。转移灶常有明显的压痛, 叩击痛, 并引起肢体活动障碍, 或脊柱稳定性降低, 较难与原发骨肿瘤鉴别, 但转移部位软组织肿块较少见, 且皮肤没有静脉曲张等表现, 而查体的目的不在于做出明确诊断或鉴别诊断, 而是尽可能的发现更多的有助于诊断的信息, 务求不要遗漏。需要特别注意的是, 体格检查应力求动作轻柔, 避免病理骨折等骨相关事件的发生。

3. 影像学检查 X 线表现可能与各种良恶性病灶相似, 缺乏特异的影像学表现, 但 X 线片是诊断骨关节疾病最常用的检查方法之一, 也是诊断骨转移癌的常规影像学检查方法。CT 成像的敏感性明显优于 X 线片, 可着重观察受累组织被肿瘤破坏的细微结构和范围。X 线和 CT 检查一般表现为多发类圆形或片状的“棉絮样”高密度影, 部分融合成片, 以致累及大部分骨或整个

肿  
瘤

骨,混合型病灶表现为高密度区内夹杂多个类圆形低密度区,边界毛糙不清。MRI 有助于确定骨转移癌的累及范围,并用于评估可疑的骨转移灶,帮助诊断骨扫描和 X 线均无阳性发现,但有持续症状的患者。

骨扫描是目前临床最广泛应用于发现骨转移灶的检查方法,是发现早期骨转移的最佳影像学检查,能较早探测到病灶,可比 X 线片提前 3~6 个月甚至更长时间<sup>[108]</sup>。骨扫描也是发现脊柱转移灶的最敏感的辅助方法。在很多病例中,脊柱转移灶在可被 X 线发现的很早以前即可显见于骨扫描,而且在很多病例中先于症状出现。但是,骨扫描具有特殊敏感性的同时,也存在一定的假阳性表现,中老年患者因骨质疏松而引起的病理骨折,在骨扫描中的表现,往往和转移癌的表现相似。因此,骨扫描发现异常只是提示有骨转移发生的可能,需要结合临床表现,影像学检查,必要时还要行病变区域的活检,取得病理结果以确诊。骨扫描因其高敏感性,已成为目前最常用的确认或排除恶性肿瘤骨转移的影像学检查手段,除 PSA 水平很低,且没有转移症状的患者外,建议常规行骨扫描检查。

PET-CT 也可用于前列腺癌骨转移灶的检测,但有可能出现假阴性的结果,因此需要结合骨扫描显像结果,以免误诊。

4. 实验室检查 实验室检查常提示恶性肿瘤的征象,如贫血,血沉升高。前列腺癌骨转移患者较有特征性的化验检查是 PSA 升高,另外,碱性磷酸酶和血钙通常也会升高,应监测患者血清钙、磷水平以评估恶性高血钙的发生情况<sup>[109]</sup>。

5. 活检和病理学检查 患者具有明确的前列腺癌病史,并且已发现全身多处骨破坏灶,骨转移癌的诊断较明确时,可以不进行术前活检。当患者前列腺癌病史明确,而骨破坏灶为单发,诊断不明确时,可行活检以确定诊断,因为有时新发的骨病灶并不来源于已知的原发肿瘤,而是来源于其他肿瘤或是骨的原发肿瘤,如果盲目进行治疗,会造成不良后果。无前列腺癌病史而存在骨转移癌可能的患者也应行活检。

病理诊断是诊断骨转移癌的金标准。活检有助于诊断已知前列腺癌患者的可疑转移灶,但有时仅能在髓腔内发现纤维硬化性反应,需要仔细鉴别,转移灶经常能明显表现前列腺癌的特

征。前列腺癌能产生酶或抗原,可作为标记物,通过免疫组化检查前列腺特异性抗原或特异性磷酸酶等,帮助诊断前列腺癌骨转移。前列腺癌骨转移有时与原发骨肉瘤很相似,在肿瘤细胞周围有快速增生形成的骨样结构,但是,上皮肿瘤标记物染色能帮助区分反应性成骨或上皮样骨肉瘤,因此,免疫组化染色在这种情况下显得更加重要。

## (二) 前列腺癌骨转移的治疗

对于前列腺癌骨转移的治疗,目的主要是缓解疼痛,预防和降低骨相关事件的发生,提高生活质量,提高生存率。其中骨相关事件(SREs)主要包括病理性骨折,脊髓压迫,为了缓解疼痛、预防或治疗病理性骨折或脊髓压迫而进行的放疗,骨科手术,改变抗癌方案以治疗骨痛,高钙血症。对于前列腺癌骨转移的治疗强调多学科协作、综合性治疗,治疗方法主要包括:针对原前列腺癌的系统内科治疗(又分为内分泌治疗、化疗、分子靶向和免疫治疗),双磷酸盐类药物,放疗,外科治疗,疼痛治疗<sup>[110]</sup>。

1. 内分泌治疗是激素依赖型前列腺癌骨转移患者主要的治疗手段<sup>[111,112]</sup>(见内分泌治疗)。

2. 化疗 化疗是激素抵抗前列腺癌的主要手段之一(见化学治疗)。

3. 分子靶向和免疫治疗 分子靶向和免疫治疗在诸多肿瘤的治疗中取得了突破性的进展,代表了肿瘤生物治疗的最新发展方向。

靶向治疗的代表药物是地诺单抗(Denosumab)<sup>[113-115]</sup>,这一种抗核因子 KB 配体受体活化因子(RANKL)的人源性单克隆抗体,在一项多中心Ⅲ期临床随机对照试验中,地诺单抗组和对照组的首次发生骨相关事件的中位时间分别是 20.7 个月和 17.1 个月。PROVENGE(sipuleucel T)<sup>[116,117]</sup>是首个被美国 FDA 批准用于晚期前列腺癌的治疗的疫苗,在临床试验中,那些得到 Provenge 治疗的患者,平均存活时间为 25.8 个月,而那些对照组的患者平均存活时间为 21.7 个月。

4. 双磷酸盐治疗 双磷酸盐作为多种骨转移癌的一线用药,能有效治疗骨破坏,缓解骨痛,预防和推迟骨相关事件的发生,推荐在诊断前列腺癌骨转移癌的同时开始使用。双磷酸盐适合与化疗、放疗、手术、内分泌治疗等常规抗癌治疗联合应用,也可与阿片类止痛药联合用

药。因此,双膦酸盐虽然不能取代常规抗肿瘤治疗及止痛治疗,但可作为前列腺癌骨转移综合治疗的基础用药。双膦酸盐治疗可能导致低钙血症和低磷血症等代谢异常。为防止此类不良反应的发生,可在治疗时佐以钙剂和维生素 D,并给予监测。

**5. 放疗** 放射治疗包括外放射和内放射两种,对缓解骨转移瘤引起的疼痛,减少病理性骨折的发生及减轻肿瘤对脊髓的压迫等有明显的疗效(见放射治疗)。

**6. 外科治疗** 外科治疗是前列腺癌骨转移主要治疗手段之一,其主要目标包括<sup>[118,119]</sup>:

(1) 获得骨转移病灶的组织学诊断,便于肿瘤的进一步内科治疗。

(2) 缓解疼痛。

(3) 防止或固定骨折。

(4) 恢复或维持肢体的运动。

(5) 便于综合治疗。

(6) 便于护理。

(7) 提高生存质量。

(8) 减少或避免运动系统功能受损所引发的并发症,间接延长生存期。

**7. 癌痛治疗** 骨转移癌疼痛常见的的治疗办法包括:放疗、化疗、核素治疗、生物治疗、双膦酸盐类药物、经皮椎体成形术、微创介入治疗、手术治疗、阿片类镇痛药物、非甾体抗炎药物、抗抑郁药物和抗惊厥药物等。尽管缓解骨疼痛的治疗方法多种多样,但止痛药治疗在骨疼痛治疗中,具有不可替代的作用,是疼痛治疗的关键及基础性治疗用药。

骨转移的止痛药治疗应遵循 WHO 癌症疼痛治疗基本原则,针对患者的疼痛程度选择不同“阶梯”的镇痛药物。WHO 的癌症三阶梯止痛治疗的五项基本原则:口服及无创途径给药;按阶梯给药;按时给药;个体化给药;注意具体细节。常用止痛药物包括非甾体类抗炎镇痛药、阿片类止痛药及辅助用药三大类。非甾体类抗炎镇痛药及阿片类止痛药是缓解骨转移疼痛的主要药物。辅助用药包括:抗抑郁药、抗惊厥药、NMDA 受体拮抗剂、糖皮质激素类、 $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动药等药物。辅助用药适于与非甾体类抗炎镇痛药或 / 和阿片类止痛药联合应用,用于进一步增强缓解神经病理性疼痛等特殊类型的疼痛。

应根据疼痛程度选择用药:

(1) 轻度疼痛:选择非甾体类抗炎药,或含有阿片镇痛药非甾体类抗炎镇痛药复方制剂。

(2) 中度疼痛:选择阿片类镇痛药,如可待因,双氢可待因,同时给予非甾体类抗炎镇痛药,或阿片及非甾体类抗炎镇痛药复方制剂。酌情联合应用辅助药物。

(3) 重度疼痛:选择强阿片类镇痛药,如吗啡缓释片,羟可酮缓释片,芬太尼透皮贴剂。同时给予非甾体类抗炎镇痛药,或阿片及非甾体类抗炎镇痛药复方制剂。住院患者多有中重度骨痛,需根据病情将阿片类止痛药剂量调整至最佳止痛的安全用药剂量。

癌痛控制强调个体化的综合治疗,针对处于不同病程和疼痛程度的患者,制定和实施个体化治疗方案是决定预后的重要因素。治疗骨转移癌痛,应采取多学科会诊制度,给予序贯治疗,并及时评估疗效和安全性,调整治疗方式和剂量,以期达到最佳治疗效果。

**8. 随访** 前列腺癌骨转移开始治疗后,推荐每 3 个月对患者进行随访 1 次,随访学科应包括内科肿瘤医生、外科肿瘤医生、放疗科医生。随访项目包括体格检查、血 PSA、血常规、肝肾功能、碱性磷酸酶等,推荐进行常规 X 线检查,必要时可考虑 CT 或 MRI 检查。对治疗过程中出现 PSA 升高及其他症状者,建议行骨扫描、B 超和胸部 CT 等检查。但当患者为激素非依赖型时,随访问期应更密切,建议个体化随访方案。

### (三) 骨转移的分类和总体治疗原则

前列腺癌骨转移可分为四类。I 类:经评估后原发前列腺癌预后较好,单发骨转移,发现原发灶至出现骨转移灶之间的时间超过 3 年;II 类:主要长骨发生病理性骨折;III 类:主要长骨或髌臼周围有即将发生病理骨折的影像和(或)临床征象。IV 类:多处成骨性转移灶,非负重骨(如腓骨、肋骨、胸骨、锁骨等)上的溶骨性或混合性转移灶,主要长骨上的溶骨性病损而暂无骨折风险者,位于髌骨翼、骨盆前部或肩胛骨的病灶(不包括 I 类中的患者)。

所有的 I、II、III 类患者都应进行手术治疗。术后再转回肿瘤内科医师和(或)放疗科医师处接受适当的辅助治疗。第 IV 类患者应采用保守的治疗方法,多学科协作,采用内分泌治疗、化

肿 瘤 疗、双磷酸盐治疗、靶向和免疫治疗、放疗及癌痛治疗,随访时应仔细评价对治疗的反应及对疼痛的控制。保守治疗结束后疼痛仍持续达2个月或影像学显示病变继续进展者,应再次评估手术适应证。

## 参 考 文 献

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F: International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology*, 2012, 61: 1079-1092
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* 2013; 63: 11-30
- Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A: Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 european countries: An overview. *European journal of cancer*, 2010, 46: 3040-3052
- 鲍萍萍, 彭龚. 中国 2008 年前列腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测. *中华流行病学杂志*, 2012, 33: 1056-1059
- 李鸣, 张思维, 马建辉等. 中国部分市县前列腺癌发病趋势比较研究. *中华泌尿外科杂志*, 2009, 30: 568-570
- 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, *临床肿瘤杂志*, 2013, 18: 330-334
- 赫捷, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2012
- Ishak MB, Giri VN. A systematic review of replication studies of prostate cancer susceptibility genetic variants in high-risk men originally identified from genome-wide association studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20: 1599-1610
- Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med*. 2008, 358: 910-9
- Xu J, Mo Z, Ye D, et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31. 2 and 19q13. 4. *Nat Genet*, 2012, 44: 1231-1235
- Antonelli JA, Jones LW, Banez LL, et al. Exercise and prostate cancer risk in a cohort of veterans undergoing prostate needle biopsy. *J Urol*, 2009, 182 (5): 2226-2231
- Ma RW, Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet*, 2009, 22 (3): 187-199
- 李鸣, 那彦群. 不同水平前列腺特异抗原的前列腺癌诊断率. *中华医学杂志*, 2008, 88: 16-18
- Liu ZY, Sun YH, Xu CL, et al. Age-specific PSA reference ranges in Chinese men without prostate cancer. *Asian J Androl*, 2009, 11 (1): 100-103
- Zheng XY, Zhang P, Xie LP et al. Prostate-specific antigen velocity (PSAV) and PSAV per initial volume (PSAVD) for early detection of prostate cancer in Chinese men. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13: 5529-33
- Bokhorst LP, Zhu X, Bul M, et al. Positive predictive value of prostate biopsy indicated by prostate-specific-antigen-based prostate cancer screening: trends over time in a European randomized trial. *BJU Int*, 2012, 110: 1654-1660
- Jiang X, Zhu S, Feng G, et al. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2013, 63: 1031-1039
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1320-1328
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1310-1319
- Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013 May 6. pii: S0022-5347 (13) 04308-5
- Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol*, 2013, 63: 986-994
- Stephan C, Jung K, Semjonow A, et al. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2] proprostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer. *Clin Chem*, 2013, 59: 280-288
- Ren S, Peng Z, Mao JH, et al. RNA-seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions, cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternative splicings. *Cell Res*, 2012, 22: 806-821
- Ren S, Wang F, Shen J, et al. Long non-coding RNA metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1 derived miniRNA as a novel plasma-based biomarker for diagnosing prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2013 May 28. pii: S0959-8049 (13) 00360-2
- Patricia A. Ganz, MD; John M. Barry, MD; Wylie Burke, MD, PhD; et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference: Role of Active Surveillance in the

- Management of Men With Localized Prostate Cancer *Ann Intern Med*, 2012, 156:591-595
26. Dahabreh, M. D., M. S. Mei Chung, Ph. D., M. P. H. et al. An Evidence Review of Active Surveillance in Men With Localized Prostate Cancer. AHRQ Publication No. 12-E003-EF December 2011
  27. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies, *Can J Urol* 2008, 15 (1):3866-3871
  28. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1320
  29. Laurence Klotz. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *F1000 Medicine Reports*, 2012, 4: 16 (doi: 10.3410/M4-16)
  30. Laurence Klotz, MD, FRCSC. Active Surveillance for Prostate Cancer: Overview and Update. *Current Treatment Options in Oncology* (2013) 14:97-108
  31. Julie L. Kasperzyk, William V. Shappley III, Stacey A. Kenfield, et al. Watchful waiting and quality of life among prostate cancer survivors in the Physicians' Health Study. *J Urol*, 2011, 186 (5): 1862-1867
  32. Jinping Xu, MD, MS, Anne Victoria Neale, PhD, MPH, Rhonda K. Dailey, MD, et al. Patient Perspective on Watchful Waiting/Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. *J Am Board Fam Med*, 2012, 25: 763-770
  33. Roderick C. N. van den Bergh, Peter C. Albertsen, Chris H. Bangma, et al. Timing of Curative Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review *Eur Urol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.024>
  34. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Steineck G, et al. Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2012, 2012 (45): 230-233
  35. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*, 2008, 102 (1): 10-14
  36. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials*, 2009, 30: 81-87
  37. Neil E Fleshner, M Scott Lucia, Blair Egerdie, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Articles*, Published online January 24, 2012 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61619-X
  38. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*, 2011, 59 (1): 61-71
  39. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*, 2010, 57 (5): 754-761
  40. Steuber T, Budaus L, Walz J, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int*, 2011, 107 (11): 1755-1761
  41. Ji J, Yuan H, Wang L, et al. Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study. *J Surg Res*, 2012, 178 (2): 779-84
  42. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012, 61 (3): 480-487
  43. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012, 62 (3): 431-52
  44. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012, 62 (3): 405-17
  45. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012, 62 (3): 382-404
  46. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012, 62 (3): 418-430
  47. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*, 2011, 59: 61-71
  48. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2008, 70 (4): 1124-1129
  49. Spratt DE, Pei X, Yamada J, et al. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer.

- 肿  
瘤
- International journal of radiation oncology, biology, physics, 2013, 85 (3):686-692
50. Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity analysis of dose escalation from 75. 6gy to 81. 0gy in prostate cancer. American journal of clinical oncology, 2011; 34(1): 11-15
  51. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(3): 669-673
  52. Norderhaug I, Dahl O, Heikkila Reino, et al. Brachytherapy for prostate cancer: A systematic review of clinical and cost effectiveness. Euro Urol, 2003, 44: 40-46
  53. Hall JD, Boyd JC, Lippert MC, et al. Why patients choose prostatectomy or brachytherapy for localized prostate cancer: results of a descriptive survey. Urology, 2003, 61: 402-407
  54. 李汉忠, 严维刚. 前列腺癌近距离治疗的研究进展. 中华外科杂志, 2005, 43: 52-54
  55. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM. Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland. J Urol, 2003, 169: 1643-1652
  56. Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker JC, et al. Effect of anatomic, procedural, and dosimetric variables on urinary retention after permanent iodine-125 prostate brachytherapy. Urology, 2003, 61: 152-155
  57. Celebrezze JP, Medich DS. Rectal ulceration as a result of prostatic brachytherapy: A new clinical problem. Dis Colon Rectum, 2003, 46: 1277-1279
  58. Uchida T, Shoji S, Nakano M, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. Int J Urol, 2009, 16(11): 881-886
  59. Chaussy C G, Thuroff S. Transrectal high-intensity focused ultrasound for local treatment of prostate cancer: current role [ J ]. Arch Esp Urol, 2011, 64(6): 493-506
  60. Patriarca C, Bergamaschi F, Gazzano G, et al. Histopathological findings after radiofrequency (RITA) treatment for prostate cancer [ J ]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2006, 9(3): 266-269
  61. American Society of Clinical Oncology Recommendations for Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2004, 22: 2927-2941
  62. Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. Clin Prostate Cancer, 2002, 1: 81-89
  63. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. BJU Int, 2004, 93: 1177-1182
  64. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 18(4): CD006019
  65. See, WA, Wirth, MP, McLeod DG, et al. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. J Urol, 2002, 168: 429-435
  66. Ray M E, Thames H D, Levy L B, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(4): 1140-1150
  67. Roach M R, Hanks G, Thames H J, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(4): 965-974
  68. Ramalingam M, Lau W, Tan T, et al. Asians with localized prostate cancer treated with 3-dimensional conformal radiation therapy and adjuvant hormonal therapy: comparing Phoenix and American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) definitions in an Asian population [ J ]. Urology, 2008, 71(3): 506-510
  69. Abramowitz M C, Li T, Buyyounouski M K, et al. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. Cancer, 2008, 112(1): 55-60
  70. Horwitz E M, Levy L B, Thames H D, et al. Biochemical and clinical significance of the posttreatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone: a multiinstitutional pooled analysis. Cancer, 2006, 107(7): 1496-1502
  71. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2008, 179(5 Suppl): S20-S24
  72. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol, 2008, 53(1): 68-80
  73. Rouviere O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? Eur Radiol, 2010, 20(5): 1254-1266
  74. Giovacchini G, Picchio M, Briganti A, et al. [ <sup>11</sup>C ]choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on

- conventional imaging. *J Urol*, 2010, 184 (3): 938-943
75. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, et al. Is there a role for (1) C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38 (1): 55-63
  76. Scher H I, Halabi S, Tannock I, et al. Design and endpoints of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (7): 1148-1159
  77. Yri O E, Bjoro T, Fossa S D. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 2006, 49 (1): 54-58
  78. Saylor P J, Smith M R. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer [J]. *J Urol*, 2009, 181 (5): 1998-2006, 2007-2008
  79. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004, 7 (3): 211-216
  80. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guideline on prostate cancer. European Association of Urology 2013
  81. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol*, 2009, 19 (3): 761-769
  82. Graute V, Jansen N, Ubleis C, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39 (2): 271-282
  83. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37 (2): 301-309
  84. Picchio M, Briganti A, Fanti S, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol*, 2011, 59 (1): 51-60
  85. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, et al. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol*, 2012, 81 (4): 700-708
  86. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol*, 2008, 179: 156-61
  87. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*, 2008, 53: 68-80
  88. Schröder F, Bangma C, Angulo JC, Alcaraz A, Colombel M, McNicholas T, Tammela TL, Nandy I, Castro R. Dutasteride treatment over 2 years delays prostate-specific antigen progression in patients with biochemical failure after radical therapy for prostate cancer: results from the randomised, placebo-controlled Avodart After Radical Therapy for Prostate Cancer Study (ARTS). *Eur Urol*, 2013, 63 (5): 779-787
  89. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, Montorsi F, van Poppel H, Scardino PT, Shariat SF. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2012, 61 (5): 961-971
  90. Rocco B, Cozzi G, Spinelli MG, et al. Current status of salvage robot-assisted laparoscopic prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer. *Curr Urol Rep*, 2012, 13 (3): 195-201
  91. Jo Y, Fujii T, Hara R, Yokoyama T, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radiotherapy-preliminary results. *BJU Int*, 2012, 109 (6): 835-839
  92. Gomez-Veiga F, Mariño A, Alvarez L, et al. Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. *BJU Int*, 2012, 109 Suppl 1: 17-21
  93. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, et al. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int* 2008; 102 (7): 786-792
  94. Ahmed HU, Ishaq A, Zacharakis E, et al. Rectal fistulae after salvage high-intensity focused ultrasound for recurrent prostate cancer after combined brachytherapy and external beam radiotherapy. *BJU Int*, 2009, 103 (3): 321-323
  95. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol*, 2009, 56 (4): 594-605
  96. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (1): 203-211

- 肿 97. Scher HI, Jia X, de Bono JS, et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (3): 233-239
- 瘤 98. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Prostate Cancer Foundation/Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet*, 2010, 375 (9724): 1437-1446
99. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) February, 2012 vol. 30 no. 5\_suppl LBA1
100. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (9): 1481-1488
101. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011, 364 (21): 1995-2005
102. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al, TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med*, 2004, 351 (15): 1502-1512
103. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010, 376 (9747): 1147-1154
104. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*, 2011, 377 (9768): 813-822
105. Sartor O, Michels RM, Massard C, et al. Novel therapeutic strategies for metastatic prostate cancer in the post-docetaxel setting. *Oncologist*, 2011, 16 (11): 1487-1497
106. Smith MR, Saad F, Coleman RLancet, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, 379 (9810): 39-46
107. RE C. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 6243-6249
108. Shinji Ito KK, Mitsuru Ikeda, Shingo Iwano. Comparison of 18F-FDG PET and Bone
109. Scintigraphy in Detection of Bone Metastases of Thyroid Cancer. *J Nucl Med*, 2007, 48: 889-895 Virk MS LJ. Tumor metastasis to bone. *Arthritis Res*, 2007, Ther 9: 5
110. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. Prostate cancer, Version 3. 2012: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2012, 10 (9): 1081-1087
111. Chin JL, Srigley J, Mayhew LA, et al. Guideline for optimization of surgical and pathological quality performance for radical prostatectomy in prostate cancer management: evidentiary base. *Canadian Urological Association journal=Journal de l'Association des urologues du Canada*, 2010, 4 (1): 13-25
112. Mitka M. Guideline supports long-term use of medication to lower prostate cancer risk. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2009, 301 (17): 1753-1754
113. Trump DL. Commentary on "denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial." M. R. Smith, F. Saad, R. Coleman, N. Shore, K. Fizazi, B. Tombal, K. Miller, P. Sieber, L. Karsh, R. Damiao, T. L. Tammela, B. Egerdie, H. Van Poppel, J. Chin, J. Morote, F. Gomez-Veiga, T. Borkowski, Z. Ye, A. Kupic, R. Dansey, C. Goessl, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA 02114, USA. : *Lancet* 2012; 379: 39-46 [ Epub; 2011, November 15 ]. *Urologic oncology*, 2012; 30 (5): 747
114. Walsh PC. Re: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *The Journal of urology*, 2012, 187 (6): 2098
115. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, 379 (9810): 39-46
116. Di Lorenzo G, Ferro M, Buonerba C. Sipuleucel-T (Provenge (R)) for castration-resistant prostate cancer. *BJU international*, 2012, 110 (2 Pt 2): E99-104
117. Cheever MA, Higano CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2011, 17 (11): 3520-3526
118. Tavlarides AM, Ames SC, Diehl NN, et al. Evaluation of the association of prostate cancer-specific anxiety with

sexual function, depression and cancer aggressiveness in men 1 year following surgical treatment for localized prostate cancer. *Psycho-oncology*, 2012

119. Simmons L, Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Surgical

management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. *BJU international*, 2011; 107(2): 338