

· 专家共识 ·

中国前列腺癌药物去势治疗专家共识

中华医学会泌尿外科学分会 中国前列腺癌联盟

随着对前列腺癌生物学特性的深入认识,前列腺癌的治疗手段也在不断更新、演化。最早由 Hunter 发现,切除双侧睾丸的男性前列腺会发生萎缩^[1];之后于 1941 年, Huggins 和 Hodges^[1]发现前列腺癌存在激素依赖性,降低雄激素水平和/或阻断雄激素受体可以抑制前列腺癌的生长,临床上将抑制睾丸雄激素分泌或抑制雄激素活性的治疗方法统称为雄激素去除治疗 (androgen deprivation therapy, ADT),即为前列腺癌的内分泌治疗。ADT 包括去势治疗和抗雄治疗。其中,去势治疗又分为手术去势(双侧睾丸切除术)和药物去势[黄体生成素释放激素 (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 类似物]。去势治疗是目前治疗进展性前列腺癌和转移性前列腺癌的标准治疗方式。对去势治疗无效的前列腺癌,定义为去势抵抗性的前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC)。

为促进国内泌尿外科同道更加科学、规范地进行前列腺癌的药物去势治疗,中国前列腺癌联盟专家在结合国内外文献及指南的基础上,讨论制定了“中国前列腺癌药物去势治疗的专家共识”,以供国内泌尿外科医师参考。

本共识中“前列腺癌药物去势治疗”适应证主要包括局限性前列腺癌、进展性前列腺癌和转移性前列腺癌。

一、血清睾酮的去势标准

最早的去势标准定义为手术切除双侧睾丸后测得的血清睾酮 $< 50 \text{ ng/dl}$ (1.7 nmol/L)。目前的测量方法可测得手术去势后的平均睾酮水平为 15 ng/dl ^[2]。许多学者认为应该重新定义去势标准为睾酮水平 $< 20 \text{ ng/dl}$ (1.0 nmol/L)。血清睾酮能达到更低去势水平的患者预后更好^[3,4]。但鉴于目前许多临床试验研究,包括 NCCN 指南 (2016 版)^[5] 及 St Gallen 会议 (2015 年)^[6] 在内,也都继续沿用了 $< 50 \text{ ng/dl}$ 的去势标准,所以建议继续沿用此标准。

二、药物去势与手术去势

手术去势被认为是去势治疗的标准方式,能迅速在 12 h 内使血清睾酮水平下降并持续维持于低水平状态^[7];而且手术去势简便、易行,费用低,并发症少。但手术去势治疗具有不可逆性,而且会对患者心理造成一定影响,去势术后的患者在后续治疗中无法行间歇内分泌治疗,且少数患者对内分泌治疗无效,因而一般首选药物去势。

药物去势最主要的一类药物为长效的 LHRH 类似物,长期用药后可封闭 LHRH 受体,抑制黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 和卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 的分泌,进而抑制睾酮生成。通常用药 2~4 周后达到去势标准^[8],但有 10% 的患者无法达到 (此处为 $< 50 \text{ ng/dl}$)^[3],若使用新的标准,15% 的患者不能达到去势水平。研究结果显示药物去势显示出与手术去势同等的疗效^[9-10]。

初次使用 LHRH 类似物可能会引起 LH 和 FSH 的短暂升高,进而引起睾酮水平升高,出现“反跳现象”。反跳现象通常出现在用药后 2~3 d,持续 1 周^[11]。临床上需注意,“反跳现象”会引起骨痛加重、脊髓压迫、急性尿路梗阻以及因高凝状态导致的心血管死亡事件等。对于前列腺较大、有骨痛症状的患者,需要警惕以上情况的发生。可在应用此类药物的前 2 周或当日开始,给予抗雄药物至注射后 2~4 周,以减少临床“反跳现象”的发生。目前亦有 LHRH 拮抗剂类药物,因其在垂体竞争性地结合 LHRH 受体,直接导致 LH 和 FSH 减少,因而不会引起“反跳现象”的发生^[12]。对于已有骨转移脊髓压迫的患者,应慎用 LHRH 类似物,可选择迅速降低睾酮水平的手术去势、LHRH 拮抗剂或 LHRH 类似物联合应用抗雄药物。

以 $< 50 \text{ ng/dl}$ 为去势标准,不同的 LHRH 类似物可使 87.5%~100.0%^[13] 的患者在用药后达到去势水平。相比于 1 个月的剂型,3 个月的剂型在使用上更方便。针对不同的 LHRH 类似物,可考虑不同产品在使用、保存和患者接受度上的差异。有荟

萃研究提示,对于出现了远处转移症状的患者,去势治疗应以低成本、使患者获得最好的生活质量为目标^[14]。

三、联合雄激素阻断治疗与单纯去势治疗

去势治疗联合抗雄药物的治疗方案,称为雄激素联合阻断治疗或最大雄激素阻断治疗,其目的是为了从睾丸和肾上腺两个途径抑制雄激素的产生,以最大程度地降低雄激素对前列腺癌细胞的作用。

一项纳入 1 286 例 M_{1b} 期前列腺癌患者的随机对照研究结果显示,单纯手术去势组与手术去势联合氟他胺组并无明显的疗效差异^[15]。但有系统回顾研究显示,联合方案和单纯去势(手术或药物去势)相比,前者在生存期方面略占优势,5 年生存率可增加近 5%^[16-17]。联合治疗与单纯去势相比,可延长患者总生存期 3~6 个月,平均 5 年生存率提高 2.9%;对于局限性前列腺癌患者,接受根治性治疗后,应用联合方案治疗时间越长,PSA 复发率越低^[18-19]。联合治疗相对于单纯药物去势,中位随访 2.4 年,联合治疗可显著延长中位治疗失败时间(117.7 周 vs. 60.3 周, $P < 0.001$)及中位肿瘤进展时间(尚未进展 vs. 96.9 周, $P < 0.001$),中位随访 5.2 年时,单纯药物去势组的死亡例数多于联合治疗组(38 例 vs. 26 例),Kaplan-Meier 法生存分析结果显示联合治疗组的 5 年总生存率优于单纯去势组(75.3% vs. 63.4%)^[20]。

回顾性研究发现,对于转移性前列腺癌,非甾体类抗雄药物单药治疗在总生存期、临床进展以及因严重不良事件停药或治疗失败等方面劣于药物去势或手术去势^[21],因而,2016 年 NCCN 前列腺癌指南指出:不推荐使用非甾体类抗雄药单药治疗转移性前列腺癌。

对于药物去势无法达到去势水平(< 50 ng/dl)的患者,可采用联合非甾体类抗雄药物的治疗方案。现有研究^[16-17]虽提示联合治疗比单纯去势治疗在总生存期方面有一定优势,但尚缺乏强有力的证据,尚需开展更多去势药物与抗雄药物的联合试验来进一步证实。

四、连续内分泌治疗与间歇内分泌治疗

长期的去势治疗可促使前列腺癌细胞凋亡,但经过平均约 24 个月治疗后,肿瘤会出现进展,表现为去势非依赖性的生长状态。研究结果显示,去势非依赖性的进展和雄激素停止诱导干细胞分化同时发生,如果在肿瘤进展前停止去势治疗,肿瘤的后续生长可能仍只依赖于雄激素诱导的干细胞增殖,肿

瘤干细胞对抗雄治疗仍表现敏感,间歇内分泌治疗可以延迟雄激素非依赖性癌细胞的出现^[22]。这是间歇内分泌治疗的理论基础。

有荟萃研究结果显示,间歇内分泌治疗与连续内分泌治疗相比,具有同等的治疗效果,两者在总生存期上并无显著差异,而间歇内分泌治疗减少了治疗相关的不良反应,在勃起功能和生活质量方面优于连续内分泌治疗,也减少了用药花费^[23-25]。但是也有结果相反的研究,Hussain 等^[26]的一项研究纳入 765 例连续内分泌治疗的患者和 770 例间歇内分泌治疗的患者,中位随访 9.8 年,连续内分泌治疗组中位生存期 5.8 年,间歇内分泌治疗组中位生存期 5.1 年,间歇治疗组较连续治疗组死亡风险高 20% ($HR = 1.10, 90\% CI 0.90 \sim 1.23$);而且间歇内分泌治疗在勃起功能和心理健康方面的优势出现在治疗 3 个月时,在此之后这种优势就不明显了。

间歇内分泌治疗依赖于间歇去势,只有药物去势适用于间歇内分泌治疗,选择手术去势意味着放弃了间歇内分泌治疗的可能。目前间歇内分泌治疗的用药多采用联合方案,一般推荐 LHRH 类似物联合非甾体类抗雄药联合治疗。

接受间歇内分泌治疗的患者要求充分知情且具有良好的依从性。停药标准:①无临床进展;②用药至少 9 个月,PSA < 0.2 ng/ml 后,持续 3~6 个月。在停药监测期,需要密切监测 PSA 和睾酮水平的变化,一般每 3~6 个月复查 1 次,必要时行影像学检查。当 PSA > 4 ng/ml 后,或出现临床进展,需再次开始内分泌治疗,至少连续治疗 6~9 个月,如此循环往复,直至出现去势抵抗的征象^[27]。

NCCN 指南依据 Hussain 等^[28]的研究将转移性前列腺癌患者在连续内分泌治疗 7 个月后,依 PSA 降低的水平将患者划分为 3 个危险层:PSA < 0.2 ng/ml 的低危患者(中位总生存期为 75 个月)、PSA $0.2 \sim 4.0$ ng/ml 的中危患者(中位总生存期为 44 个月)和 PSA > 4.0 ng/ml 的高危患者(中位总生存期为 13 个月)。转移性前列腺癌患者在连续内分泌治疗 7 个月后,对于上述低危或中危患者,在患者及家属充分了解间歇内分泌治疗的利弊后,可考虑给予间歇内分泌治疗;但上述高危患者应该接受连续内分泌治疗^[29]。对于生化复发的前列腺癌患者,应首先考虑间歇内分泌治疗,但 Gleason 评分 ≥ 8 分的生化复发患者需选择连续内分泌治疗^[29]。在美国西南肿瘤研究组(Southwest Oncology Group, SWOG)的临床试验中,对于转移性前列腺癌,间歇内分泌治

疗并不优于连续内分泌治疗,因而连续内分泌治疗仍是首选的标准治疗^[29]。St Gallen 会议前列腺癌共识专家团推荐:对于转移性前列腺癌患者出现显著的 PSA 降低后(至少 6 个月内内分泌治疗后确认 PSA < 4 ng/ml),71% 的专家同意对少部分高度选择的患者进行间歇内分泌治疗^[6]。

对于非转移性前列腺癌,近期欧洲一项纳入 933 例非转移性复发或局部进展性前列腺癌的临床试验研究结果显示,间歇内分泌治疗和连续内分泌治疗具有同等的疗效、耐受性和生活质量;间歇内分泌治疗最大的好处在于降低了用药花费^[30]。

综合国内外文献,建议对转移性前列腺癌,若持续 7 个月内内分泌治疗后患者 PSA ≤ 4 ng/ml,即所谓低中危患者,可考虑选择间歇内分泌治疗;若 PSA > 4 ng/ml,即所谓高危患者,则推荐首选连续内分泌治疗;当连续内分泌治疗存在明显影响生活质量的情况时,患者在充分知晓并严格依从复查的前提下可谨慎考虑实施间歇性内分泌治疗。而对于非转移性前列腺癌,应选择连续内分泌治疗还是间歇性内分泌治疗仍存在争议,需开展更多临床试验进行研究、探讨。

本共识旨在促进我国泌尿外科同道更科学、规范地进行前列腺癌的药物去势治疗,因现有研究的局限,本专家共识意见仅作为临床诊疗参考。

执笔专家:周利群

参与讨论和审定专家(按单位汉语拼音排序):安徽医科大学第一附属医院泌尿外科(梁朝朝),北京大学第一医院泌尿外科(周利群),北京医院泌尿外科(王建业),第二军医大学长海医院泌尿外科(高旭、孙颖浩、许传亮),复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科(叶定伟、朱耀),华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科(王少刚、叶章群),上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科(黄翼然、薛蔚),四川大学华西医院泌尿外科(王坤杰、魏强),天津医科大学第二医院泌尿外科(徐勇),西安交通大学附属第一医院泌尿外科(贺大林),浙江大学医学院附属第一医院泌尿外科(谢立平),中国医科大学附属第一医院泌尿外科(毕建斌、孔垂泽),中国医学科学院北京协和医院泌尿外科(李汉忠),中山大学附属第三医院泌尿外科(高新),中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科(黄健,林天歆)

参 考 文 献

- [1] Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941[J]. J Urol, 2002, 167: 948-951, 952. DOI: 10.1016/S0022-5347(02)80307-X.
- [2] Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making[J]. Urology, 2000, 56: 1021-1024. DOI: 10.1016/S0090-4295(00)00793-7.
- [3] Morote J, Planas J, Salvador C, et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy[J]. BJU Int, 2009, 103: 332-335, 335. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08062.x.
- [4] Pickles T, Hamm J, Morris WJ, et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? [J]. BJU Int, 2012, 110: E500-E507. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11190.x.
- [5] Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. NCCN guideline for prostate cancer, Version 2. 2016[EB/OL]. 2016[Version 2. 2016].
- [6] Gillessen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 [J]. Ann Oncol, 2015, 26: 1589-1604. DOI: 10.1093/annonc/mdv257.
- [7] Leonard GG. Effective testosterone suppression for prostate cancer: is there a best castration therapy? [J]. Rev Urol. 2009, 11: 52-60.
- [8] Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer[J]. BJU Int, 2008, 102: 1531-1538. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.
- [9] Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2000, 132: 566-577. DOI: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009.
- [10] Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5[J]. Scand J Urol Nephrol, 2008, 42: 220-229. DOI: 10.1080/0036590801943274.
- [11] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU (European Association of Urology) Guideline on Prostate Cancer[M/OL]. 2016. European Association of Urology [2016-03-12]. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
- [12] Tshushima T, Nasu Y, Saika T, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist[J]. Urol Int, 2001, 66: 135-139. DOI: 10.1159/000056592.
- [13] Novara G, Galfano A, Secco S, et al. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients[J]. Urol Int, 2009, 82: 249-255. DOI: 10.1159/000209352.
- [14] Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 1731-1739. DOI: 10.1093/jnci/92.21.1731.
- [15] Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer [J]. N Engl J Med, 1998, 339: 1036-1042. DOI: 10.1056/NEJM199810083391504.
- [16] Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. [J]. Lancet, 2000, 355: 1491-1498. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02163-2.
- [17] Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens[J]. Urology, 1997, 49: 71-78. DOI: 10.1016/S0090-4295(96)00325-1.
- [18] Klotz L. Combined androgen blockade in prostate cancer: meta-analyses and associated issues[J]. BJU Int, 2001, 87: 806-813.

- DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02184.x.
- [19] Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer[J]. BJU Int, 2004, 93: 1177-1182. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2004.04803.x.
- [20] Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival[J]. Cancer, 2009, 115: 3437-3445. DOI: 10.1002/cncr.24395.
- [21] Kunath F, Grobe HR, Rucker G, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 6: D9266. DOI: 10.1002/14651858.CD009266.pub2.
- [22] Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma[J]. Cancer Res, 1990, 50: 2275-2282.
- [23] Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature[J]. Eur Urol, 2010, 57: 49-59. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.049.
- [24] Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 2029-2036.
- [25] Sciarra A, Salciocia S. A novel therapeutic option for castration-resistant prostate cancer: after or before chemotherapy? [J]. Eur Urol, 2014, 65: 905-906. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.5492.
- [26] Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2013, 368: 1314-1325. DOI: 10.1056/NEJMoa1212299.
- [27] 那彦群, 孙颖浩, 徐勇, 等. 前列腺癌诊断治疗指南[M]//那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南. 2014 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 61-89.
- [28] Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162)[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 3984-3990. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4246.
- [29] Higano CS. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12: 727-733.
- [30] Schulman C, Cornel E, Matveev V, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy in patients with relapsing or locally advanced prostate cancer: a phase 3b randomised study (ICELAND)[J]. Eur Urol, 2016, 69: 720-727. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.007.

(收稿日期: 2016-06-02)

(本文编辑: 霍红梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊可直接使用的医学缩略语

Alb	白蛋白	IL	白细胞介素	Q_{ave}	平均尿流率
ALT	丙氨酸转氨酶	IPSS	国际前列腺症状评分	Q_{max}	最大尿流率
AR	急性排斥反应	IVU	静脉尿路造影	QOL	生命质量评分
AST	天冬氨酸转氨酶	KUB	腹部 X 线平片	RBC	红细胞
BOO	膀胱出口梗阻	LUTS	下尿路症状	SCr	血清肌酐
BPH	良性前列腺增生	NSS	保留肾单位手术	SUI	压力性尿失禁
BUN	血尿素氮	OAB	膀胱过度活动症	TUR	经尿道切除
ED	勃起功能障碍	PBS	磷酸盐缓冲液	TURBT	经尿道膀胱肿瘤切除术
EPS	前列腺按摩液	PCNL	经皮肾镜取石术	TURP	经尿道前列腺切除术
ESWL	体外冲击波碎石术	PLT	血小板	UPJ	肾盂输尿管连接处
GFR	肾小球滤过率	PSA	前列腺特异性抗原	UPJO	肾盂输尿管连接处梗阻
Hb	血红蛋白	PSAD	前列腺特异性抗原密度	WBC	白细胞