

·本期导读·

前列腺癌综合治疗新进展

王慕文

(山东省立医院 泌尿外科, 济南 250021)

关键词: 前列腺癌; 新辅助治疗; 前列腺特异性抗原; 雄激素受体; 瑞维鲁胺; 磁共振成像

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)04-001-03

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.04.01

笔者参与了本期多篇稿件的研读学习, 参考最新前列腺癌诊治指南, 基于多年来在泌尿系肿瘤综合治疗、肿瘤发病机制等方面的临床和科研经验, 提出了很多严苛的意见和建议, 幸蒙多数作者的良好反馈, 相关稿件也进一步充实和完善。在一次次的学术“交锋”中, 笔者对前列腺癌专题文章印象尤为深刻。北京大学肿瘤医院杜鹏教授团队的四篇文章分别从新辅助治疗、低级别(Gleason评分3+3, GS6)前列腺癌命名争议、国产原研瑞维鲁胺有关CHART研究和IP1-PROSTAGRAN人群筛查研究解读等方面^[1-4]对近期前列腺癌综合治疗的新进展进行了集中呈现, 可读性和临床指导性较强, 本文加以归纳和分析, 以飨读者。

前列腺癌是全球老年男性发病率最高的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率分别位列全球男性恶性肿瘤的第2位和第5位, 在美国发病率和死亡率分别第1位和第2位^[5-6]。近年来我国前列腺癌发病率呈逐年上升趋势, 相较于西方国家前列腺癌早诊人群, 中国前列腺癌患者初诊时中晚期病例比例更高, 在初诊时25%~30%处于高危局部进展期。然而对于恶性程度更高、肿瘤负荷更大的极高危局部进展期前列腺癌, 前列腺癌根治术(radical prostatectomy, RP)后3年内生化复发率可达50%, 所以手术联合辅助或新辅助治疗成为改善此类患者生存预后的探索方向。前列腺癌新辅助治疗指患者在进行RP或根治性放疗前进行的治疗, 主要包括新辅助内分泌治疗(neoadjuvant hormonal therapy, NHT)、新辅助内分泌治疗联合化疗(neoadjuvant chemo-hormonal therapy, NCHT)等。由于缺乏生存获益的证据, 国际指南包括欧洲泌尿外科协会(EAU)以及美国国立综合癌症网络(NCCN)等对RP前采取NHT也无明确推荐。研究表明, 在接受NHT/RP的前列腺癌患者中, 术后肿瘤分期降低, 切缘阳性率、精囊和淋巴结侵犯阳性率下降, 但在改善无生化复发时间、癌症特异性生存和总生存方面并未观察到显著获益^[1], 提示RP术后应该联合局部放疗等多学科联合诊治(Multi-disciplinary team, MDT)治疗。另外最近新型二代雄激素受体(androgen receptor, AR)拮抗剂阿帕他胺入组1500例高危前列腺癌的PROTEUS的NHT研究, 期待其最终结果。值得注意的是, NHT之后RP与直接RP相比, NHT之后RP出现下肢血栓的并发症发生率增加了4.9%, 提示NHT之后RP患者术后尽快抗凝治疗。基于多西他赛的化疗联合内分泌NCHT治疗可能对局部进展期前列腺癌的原发灶及微转移灶具有更强效的杀灭或抑制作用, 同时可覆盖早期出现的去势抵抗细胞克隆, 在经过严格筛选的患者中联合多西他赛可能会更彻底清除肿瘤, 因此NCHT对极高危局部进展期前列腺癌的疗效有待大样本前瞻性随机对照研究进一步提供循证依据。正如洪保安等^[1]所述, “随着新型内分泌药物的不断发展和多药联合治疗以及基因检测的探索, 新辅助治疗可能成为高危和局部进展性前列腺癌的重要选择。”

前列腺癌通常是多灶性的,并且由一个主要的肿瘤灶(通过测量肿瘤体积确定),即主体瘤灶和一个或多个单独的体积较小的次级瘤灶组成。Epstein等定义临床显著性前列腺癌为:Gleason评分 ≥ 7 分,和/或穿刺活检等肿瘤体积大于0.5 ml。低于此标准定义为:临床非显著性前列腺癌,需要随访和主动监测。极低危前列腺癌风险分层包含临床非显著性前列腺癌等。Esserman及其同事(2009)^[7]指出,“极低危前列腺肿瘤不应该被称为癌症”,这类病变可能应被称为“上皮起源的惰性病变(indolent lesions of epithelial origin, IDLE)”。然而迄今为止,基于目前的证据水平,尚缺乏系统的证据来支持这种有争议的观点。最新版NCCN2023年指南中仍然有极低危前列腺癌的风险分层。虽然需要对临床有意义前列腺癌进行准确定位和定性,但经直肠超声(transrectal ultrasonography, TRUS)穿刺活检结果并不能提供全面的准确信息。北美前列腺癌、肺癌、结直肠癌和卵巢癌(Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian, PLCO)筛查试验揭示了前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)筛查导致低危前列腺癌患者的过度治疗现状以及其对疾病特异性死亡率的有限价值,但PLCO试验存在明显缺陷,因为PLCO对照组中存在相当大的数据污染(非正式PSA检测)。然而对于大多数患有局限性前列腺癌的男性患者来说,往往面临一个两极化选择的难题:一个是主动监测,另一个则是根治性治疗,如RP或放射治疗^[7]。马金铎等^[2]通过辩论性文章对上述临床的两难问题进行解析,有利于精准识别前列腺癌患者并进行相应的治疗。

根据世界卫生组织研究数据,2020年我国前列腺癌新发病例达到11.5万例。由于前列腺癌筛查理念不够普及,约70%的患者初诊已是中晚期,面临着较高的进展和死亡风险,亟需改善预后。既往转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mH-SPC)治疗选择有限,二代AR抑制剂的出现打破了mHSPC治疗的困局。瑞维鲁胺(Rezvilutamide)是耗费十年研发的具有自主知识产权的国产全新二代AR抑制剂,在药物分子结构上创新性引入双羟基,使得药物在具有AR抑制高活性的同时,血脑屏障通透性显著减少,从而降低中枢神经毒性,显著改善了乏力和皮疹等困扰患者生活的不良反应,以及具有更优化的药代动力学特征。2022年底*Lancet Oncology*发表了一项国际多中心、随机、开放、阳性药对照的3期临床试验(CHART)^[8]。CHART研究由复旦大学附属肿瘤医院叶定伟教授牵头,在全球共有72家参研中心,包括22家欧洲中心。该研究旨在评估瑞维鲁胺联合雄激素剥夺治疗(androgen-deprivation therapy, ADT)对比标准治疗比卡鲁胺联合ADT治疗高瘤负荷的mHSPC患者的有效性和安全性,共入组654例患者,国内患者占比90.4%,更贴近中国患者诊疗现状。CHART研究发现瑞维鲁胺治疗高瘤负荷mHSPC患者,与标准比卡鲁胺+ADT治疗相比,可显著延长主要终点总生存期(overall survival, OS)和影像学无进展生存期(radiographic progression-free survival, rPFS),死亡和疾病进展风险分别降低42%和54%。在次要和探索性终点上(包括rPFS、至PSA进展时间、至下次骨相关事件时间、至下次抗前列腺癌开始时间、客观缓解率、PSA应答率以及生活质量),瑞维鲁胺组患者同样显示出显著获益。此外,瑞维鲁胺组还显示出优异的安全性, ≥ 3 级不良事件和严重不良事件发生率与标准治疗组基本相当。总之,CHART研究为我国前列腺癌患者带来了全新的“中国方案”^[3],基于3期CHART研究结果,《中国临床肿瘤学会(CSCO)前列腺癌诊疗指南(2022版)》将瑞维鲁胺联合ADT治疗高瘤负荷mHSPC纳入I级推荐(1A类证据),期待更多真实世界的临床研究论证。

血清PSA筛查是最常用的前列腺癌筛查手段,降低前列腺癌特异性死亡率的同时,却也造成过度穿刺、过度诊断和过度治疗的问题。2021年发表的IP1-PROSTAGRAN(the Imperial Prostate 1 Prostate Cancer Screening Trial Using Imaging)研究,是一项前瞻性、配对的、

阳性筛查的多中心临床研究,其中PSA ≥ 3 ng/ml被定义为阳性,再通过比较3种筛查方法如双参数前列腺核磁共振成像(biparametric magnetic resonance imaging, bpMRI,包括T2加权像与扩散加权成像)、超声(剪切波弹性成像B超)和PSA检测,行系统穿刺12针+靶向融合穿刺,证明双参数核磁共振成像是一种有前景的前列腺癌辅助筛查方法,相对于PSA检查,其在不增加临床非显著性前列腺癌检出的情况下,对临床显著性前列腺癌的预测准确性更高^[4]。与单纯PSA检查相对,双参数MRI的PI-RADS评分4分及更高,可能会升高临床显著性前列腺癌的检出率,同时避免了临床非显著性前列腺癌的过度诊治以及过多的活检针数。总共403名男性完成了所有三项筛查检测(血PSA、超声检查以及bpMRI检查)。此项研究的局限性在于样本量小,对于使用修订的PI-RADS 2方案解释MRI的共识度低,这引发了普及推广的担忧。另外基于血液的标志物,如4K score或前列腺健康指数等,这些标志物不依赖放射科医生解读并且已经发现其可以提高PSA预测的准确性。最后该研究没有选择对比增强的多参数核磁共振,也可能影响诊断准确性。2022年的新英格兰杂志文献证实,PSA筛查阳性患者和单独靶向MRI引导下穿刺(不叠加系统穿刺)研究结果同样可以避免过度诊断等问题,对系统穿刺在传统前列腺癌筛查中的作用提出挑战^[9]。总之,IP1-PROSTAGRAM研究证明了PSA筛查阳性的人群中,bpMRI是一种有前景的前列腺癌筛查方法,相对于PSA检查,其在不增加非临床显著性前列腺癌检出的情况下,对临床显著性前列腺癌的预测准确性更高。

参考文献:

- [1] 洪保安,赵强,杨勇,等.新辅助药物治疗在前列腺癌根治性手术中的应用进展[J].泌尿外科杂志(电子版),2022,14(4):4-8.
- [2] 马金铎,曹煜东,王硕,等.Gleason评分3+3前列腺癌的命名争议及管理策略[J].泌尿外科杂志(电子版),2022,14(4):9-14.
- [3] 尤睿健,曹煜东,王硕,等.瑞维鲁胺联合雄激素剥夺治疗高瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌的“CHART研究”解读[J].泌尿外科杂志(电子版),2022,14(4):15-18.
- [4] 崔玉双,曹煜东,王硕,等.磁共振或超声用于前列腺癌人群筛查的“IP1-PROSTAGRAM研究”解读[J].泌尿外科杂志(电子版),2022,14(4):20-23.
- [5] Schaeffer EM, Srinivas S, An Y, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 1.2023 [EB/OL]. Accessed September 22, 2022. <https://www.nccn.org>.
- [6] Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN Guidelines[®] Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(12): 1288-1298.
- [7] 坎贝尔-沃尔什泌尿外科学.第一卷,泌尿外科基础与临床决策/(美)艾伦·J.维恩等主编;夏树阶等主编译[M].-11版.郑州:河南科学技术出版社,2020.6.
- [8] Gu W, Han W, Luo H, et al. Rezvilutamide versus bicalutamide in combination with androgen-deprivation therapy in patients with high-volume, metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (CHART): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(10): 1249-1260.
- [9] Hugosson J, Månsson M, Wallström J, et al. Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only [J]. N Engl J Med, 2022, 387(23): 2126-2137.