

# 寡转移性前列腺癌的诊断与治疗

薛一博, 崔芦伟, 石红林\*

(河南大学人民医院; 河南省人民医院 泌尿外科, 郑州 450000)

**摘要:** 寡转移性前列腺癌 (oligometastatic prostate cancer, OMPC) 主要是由转移的部位和数量定义的。与传统意义上的肿瘤转移不同, OMPC 是一种介于局限和广泛转移之间的, 被认为是潜在可治愈的疾病。国际上对于 OMPC 的诊疗尚未达成共识, 但近年以雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 为主的全身治疗以及局限性放疗为主的局部治疗的发展受到学者们的广泛关注。本文对近期国内外关于 OMPC 诊断、治疗的研究进展等相关文献进行了总结。

**关键词:** 前列腺癌; 寡转移; 诊断; 治疗

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)01-0062-04

寡转移的概念由 Hellman 和 Weichseibaum 于 1995 年提出, 定义为存在局部局限和广泛播散之间的一种中间状态的肿瘤, 转移限制在单个或有限数量的部位和器官上<sup>[1]</sup>。学者们还将寡转移性前列腺癌 (oligometastatic prostate cancer, OMPC) 细分为初诊寡转移、寡复发和寡进展。前瞻性试验通常将寡转移限制为最多 3 个转移灶, 其他公认标准为 5 个转移灶或更多。目前对于寡转移的定义仍然存在争议, 本文对 OMPC 的相关研究进行汇总, 希望能对临床 OMPC 的诊断及治疗以启发。

## 1 诊断

随着诊断方法的进步, 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 的诊出率越来越高, 诊断方法包括磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)、骨扫描和正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET) /CT。但这些诊断方法均有局限, 骨扫描无法发现淋巴结转移, CT 和 MRI 准确性欠佳。前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 是一种膜特异性 II 型糖蛋白, 在 80% 以上的 PCa 细胞中过度表达, 因此是诊断成像的理想靶标<sup>[2]</sup>。Ga68-PSMA-PET/CT 对于隐匿性淋巴结疾病具有更高的阳性预测值和准确度, 影像学的发展同时也影响到了治疗<sup>[3-4]</sup>。一项荟萃分析显示, 68Ga-PSMA-11 PET/CT 在前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 0.2~1.0 ng/ml 的患者中的 OMPC 检出率为

58%, PSA 在 1~2 ng/ml 的患者检出率为 76%, PSA > 2.0 ng/ml 时为 95%<sup>[5]</sup>, 如此高的灵敏度可以识别出病灶 < 5 mm 的极早期复发<sup>[4]</sup>。

## 2 治疗

**2.1 雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT)** ADT 仍然是治疗转移性前列腺癌的主要方法, 但对 OMPC 患者的最佳持续时间尚不清楚。肿瘤广泛转移的患者通常需要终身进行 ADT, 局部晚期 PCa 患者一般需接受 3 年的 ADT<sup>[6]</sup>。正如寡转移性肿瘤介于这两种状态之间, OMPC 患者最佳 ADT 持续时间可能也是介于二者之间。ADT 的最佳方案选择也存在争议, 可能包括在 ADT 中添加第二种药物。有研究发现, 使用恩杂鲁胺和阿帕鲁胺对广泛转移和寡转移患者均具有生存益处<sup>[7-8]</sup>。STAMPEDE 的研究招募了一半的非转移性和转移性前列腺癌患者, 随机分为 ADT 联合及不联合阿比特龙两组, 最终所有患者在添加阿比特龙治疗后均可以看到总生存率 (overall survival, OS) 获益<sup>[9]</sup>。

**2.2 减瘤手术** 减瘤手术主要机制是缩小全身肿瘤负担, 减少原发性肿瘤脱落进入血液循环的肿瘤细胞数量, 减少促肿瘤生长的细胞因子的分泌, 提高后续内分泌治疗和放化疗的敏感性<sup>[10-11]</sup>。减瘤手术可以缓解 OMPC 患者的局部症状。有研究发现减瘤手术可以提高 OMPC 患者的长期生存率<sup>[12]</sup>。SOORIA-KUMARAN 等的研究表明, 与传统单纯全身治疗相比, 将患有 OMPC 的男性随机分配到手术干预是可行的, 安全的, 对生活质量没有明显影响<sup>[13]</sup>。有荟萃

\*通信作者: 石红林, E-mail: shihonglin371@126.com

分析表明, 减瘤手术可提高 OMPC 患者的总生存率、肿瘤特异性生存率和无进展生存率<sup>[14]</sup>。

**2.3 立体定向消融放疗 (stereotactic ablative radiotherapy, SABR)** 2021年欧洲泌尿外科协会指南建议为首次出现寡转移疾病的患者提供 ADT 联合放疗<sup>[15]</sup>。SABR 作为非侵入性治疗, 可对局部肿瘤提供良好的控制, 且报告的不良反应小<sup>[16-17]</sup>。另外, SABR 需要的时间相对较短, 通常 3~5 次高剂量部分给药。SABR 原理可能是免疫系统的激活, 如肿瘤细胞损伤后释放肿瘤抗原, 导致树突状细胞和抗原呈递细胞的活化/成熟, 从而调节肿瘤微环境<sup>[18]</sup>。有学者对 46 例 OMPC 患者进行了评估, 共 67 个病灶, 所有病灶均采用 SABR 治疗, 最终患者的无全身治疗中位生存期为 39.1 个月<sup>[19]</sup>。有研究显示, 与胆碱 PET 相比, 在 PSMA-11-PET 引导的 SABR 中 PSA 反应持续时间更长, 无 ADT 生存期更长<sup>[20]</sup>。有前瞻性研究对 63 例 OMPC 患者进行了局部消融放疗, 经过 2 年随访, 无相关  $\geq 2$  级毒性不良反应发生, 3 年后, 21.4% 的患者未出现 PSA 进展<sup>[21]</sup>。DEODATO 等<sup>[22]</sup>的前瞻性研究选取了 37 例 OMPC 骨转移患者接受单次 SABR, 放疗剂量范围在 12~24 Gy, 研究结果记录了一例骨盆转移患者的 1 级急性皮肤毒性 (24 Gy) 和一例肩胛骨转移患者的 1 级晚期皮肤毒性 (24 Gy)。所有患者中位随访 25 个月的 2 年局部控制、无远处转移、无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和 OS 分别为 96.7%、58.1%、58.1% 和 95.8%, 2 年无全身治疗时间为 51.2%。

TELKHADE 等<sup>[23]</sup>指出, 对于转移性 PCa 患者, 5 次 25 Gy 的 SABR 剂量足以控制转移性局部淋巴结病变。前列腺癌原发灶接受超过 35 Gy (36.25 Gy 或 37.5 Gy, 4 次) 的转移性 PCa 患者 3 年无生化失败率优于接受 35 Gy 的患者, 证实了前列腺原发灶的剂量递增对患者的益处<sup>[24]</sup>。但 OMPC 的具体剂量, 暂缺少相关研究。

CHAW 等<sup>[25]</sup>的研究中, 39 例 OMPC 患者接受了 SABR 和即刻 ADT 治疗, 与 49 例 SABR 和延迟 ADT 治疗比较, 立即和延迟 ADT 组的 PFS 分别为 26 个月和 16 个月, 差异有统计学意义 ( $P < 0.007$ )。即刻 ADT 组的 1 年、2 年无进一步干预措施 (freedom from further interventions, FFFI) 显著高于延迟 ADT 组。研究表明, 与延迟使用 ADT 相比, 即刻 ADT 和 SABR 可以延缓疾病进展, 且毒性无增加。

**2.4 冷冻疗法** ROSS 等<sup>[26]</sup>报告了一项试验, 在该试验中, 免疫检查点阻断、雄激素剥夺和前列腺冷

冻消融被用来激活免疫细胞、暴露肿瘤抗原并引发系统性、持久的抗肿瘤免疫反应。研究共纳入 12 例 OMPC 患者, 接受全前列腺冷冻消融联合短期 ADT 加派姆单抗 6 剂治疗后, 42% 的患者 1 年中的 PSA  $< 0.6$  ng/ml, 所有患者中位 PFS 为 14 个月, 中位无系统治疗生存期为 17.5 个月, 免疫组化未检测到 PD-L1 表达, 所有不良事件均  $\leq 2$  级, 并且无明显冷冻治疗并发症。

**2.5 化疗** 有研究纳入了广泛转移和 OMPC 患者, 添加多西他赛治疗较未加的患者生存率更高, 表明广泛转移和 OMPC 亚组之间多西他赛疗效无异质性。作者得出结论, 无论患者的转移情况如何, 均应考虑进行多西他赛化疗<sup>[27]</sup>。相反, 另一项研究中添加多西他赛后, 广泛转移亚组的死亡风险降低了 20%, 但在 OMPC 亚组中的生存率没有改善<sup>[28]</sup>。因此化疗对 OMPC 患者的疗效仍然不能确定。并且有研究证明, 新辅助多西他赛和 ADT 治疗的男性肌肉质量明显减少, 皮下脂肪增加, 尤其在新辅助化疗完成后的首次随访中最明显<sup>[29]</sup>。但一项关于 OMPC 的全身治疗方案, 包括 ADT 与阿比特龙、恩杂鲁胺、多西他赛、奥罗奈特的协同作用的实验正在进行, 有望能进一步明确化疗在 OMPC 中的作用<sup>[30]</sup>。

**2.6 免疫疗法** 已知的增强抗癌免疫反应的方法包括针对肿瘤特异性抗原的细胞疗法、免疫检查点阻断, 可促进和增强 T 细胞反应, 刺激信号分子的激活<sup>[31]</sup>。在免疫原性较低的肿瘤中, 如 PCa, 可能需要组合方法来引发机体的抗癌免疫反应<sup>[32]</sup>。DUDZIN-SKI 等<sup>[33]</sup>采用模拟 PCa 的小鼠进行研究, 结果显示免疫治疗联合放疗的小鼠与单独采用免疫治疗的小鼠相比, 中位生存期显著增加。有研究发现, 放射治疗可作为免疫治疗的辅助手段增强免疫治疗的作用<sup>[34]</sup>。Kwon 等<sup>[35]</sup>的研究对转移性去势抵抗性 PCa 患者进行靶向放疗, 随机接受伊匹单抗或安慰剂治疗, 最终虽然组间 OS 没有显著差异, 但亚组分析中, OMPC 患者在 PFS 方面有获益, 说明免疫治疗联合放疗在 OMPC 患者中具有潜在的优势。

### 3 小结

近年关于 OMPC 的研究发展迅速, 随着影像学技术的发展, 以放疗为主的局部治疗越来越被重视。大量研究证实, 局部治疗无论是在延长生存期、减少复发率, 降低手术切缘阳性率以及延迟 ADT 治疗时间方面均有益处, 安全性也不错。此外, 即刻 ADT 治疗以及加用恩杂鲁胺/阿帕鲁胺均对 OMPC

患者有益。减瘤手术可提高OMPC患者生存率、减轻局部症状、增加放疗敏感性。研究显示免疫治疗联合放疗或冷冻治疗对OMPC有益。而化疗的作用尚不完全清楚,且有较严重不良反应。综上所述,以ADT为基础的全身治疗以及SABR、减瘤手术、冷冻消融等的联合疗法是OMPC的发展方向,但需根据患者的病情及意愿,同时结合当地医疗条件选择相应的治疗方案。

#### 参考文献:

- [1] HELLMAN S, WEICHELBAUM R R. Oligometastases [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(1):8–10.
- [2] RAO A, VAPIWALA N, SCHAEFFER E M, et al. Oligometastatic Prostate Cancer: A Shrinking Subset or an Opportunity for Cure? [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2019, 39:309–320.
- [3] PFISTER D, PORRES D, HEIDENREICH A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with 68Ga-PSMA-HBED-CC than with 18F-Fluoroethylcholine PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(8):1410–1417.
- [4] ASOKENDARAN M E, MEYRICK D P, SKELLY L A, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography compared with diagnostic computed tomography in relapsed prostate cancer [J]. *World J Nucl Med*, 2019, 18(3):232–237.
- [5] PERERA M, PAPA N, CHRISTIDIS D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68 Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(6):926–937.
- [6] BOLLA M, DEREIJKE TM, VAN TIENHOVEN G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(24):2516–2527.
- [7] DAVIS I D, MARTIN A J, STOCKLER M R, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(2):121–131.
- [8] CHI K N, AGARWAL N, BJARTELL A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1):13–24.
- [9] JAMES N D, DEBONO J S, SPEARS M R, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(4):338–351.
- [10] STOYANOVA T, COOPER A R, DRAKE J M, et al. Prostate cancer originating in basal cells progresses to adenocarcinoma propagated by luminal-like cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(50):20111–20116.
- [11] WANG Y, QIN Z, WANG Y, et al. The role of radical prostatectomy for the treatment of metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(1):BSR20171379.
- [12] STEVENS D J, SOORIAKUMARAN P. Oligometastatic Prostate Cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17(12):62.
- [13] SOORIAKUMARAN P, WILSON C, ROMBACH I, et al. Feasibility and safety of radical prostatectomy for oligometastatic prostate cancer: the Testing Radical prostatectomy in men with prostate cancer and oligo-Metastases to the bone (TRoMbone) trial [J]. *BJU Int*, 2022, 130(1):43–53.
- [14] CHENG B, YE S, BAI P. The efficacy of cytoreductive surgery for oligometastatic prostate cancer: a meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1):160.
- [15] CORNFORD P, VAN DEN BERGH R C, BRIERS E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II 2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(2):263–282.
- [16] INGROSSO G, TRIPPA F, MARANZANO E, et al. Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience [J]. *World J Urol*, 2017, 35(1):45–49.
- [17] OST P, REYNDERS D, DECAESTECKER K, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(5):446–453.
- [18] SOLANKI A A, BOSSI A, EFSTATHIOU J A, et al. Combining Immunotherapy with Radiotherapy for the Treatment of Genitourinary Malignancies [J]. *Eur Urol Oncol*, 2019, 2(1):79–87.
- [19] PASQUALETTI F, PANICHI M, SOLLINI M, et al. [18F] Fluorocholine PET/CT-guided stereotactic body radiotherapy in patients with recurrent oligometastatic prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(1):185–191.
- [20] DEIJEN C L, VRIJENHOEK G L, SCHAAKE E E, et al. PSMA-11-PET/CT versus choline-PET/CT to guide stereotactic ablative radiotherapy for androgen deprivation therapy deferral in patients with oligometastatic prostate cancer [J]. *Clin Transl Rad Oncol*, 2021, 30:1–6.
- [21] HÖLSCHER T, BAUMANN M, KOTZERKE J, et al. Toxicity and Efficacy of Local Ablative, Image-guided Radiotherapy in Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Targeted Positron Emission Tomography-staged, Castration-sensitive Oligometastatic Prostate Cancer: The OLI-P Phase 2 Clinical Trial [J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(1):44–51.
- [22] DEODATO F, PEZZULLA D, CILLA S, et al. Stereotactic radiosurgery for bone metastases in oligometastatic prostate cancer patients: DESTROY-2 clinical trial subanalysis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(6):1177–1183.
- [23] TELKHADE T, MURTHY V, KANALA T S, et al. Safe-

- ty and Efficacy of Ultra-hypofractionation in Node-positive Prostate Cancer [J]. *Clinical Oncology*, 2021, 33(3):172-180.
- [24] ZAORSKY N G, KEITH S W, SHAIKH T, et al. Impact of radiation therapy dose escalation on prostate cancer outcomes and toxicities [J]. *Am Clin Oncol*, 2018, 41(4):409-415.
- [25] CHAW C L, DESOUZA N M, KHOO V, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy With Immediate Versus Delayed Hormone Therapy in Men With Oligometastatic Recurrence of Prostate Cancer [J]. *Clin Oncol*, 2020, 32(8):509-517.
- [26] ROSS A E, HURLEY P J, TRAN P T, et al. A Pilot Trial of Pembrolizumab plus Prostatic Cryotherapy for Men with Newly Diagnosed Oligometastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2020, 23(1):184-193.
- [27] CLARKE N W, ALJ A, INGLEBY F C, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12):1992-2003.
- [28] GRAVIS G, BOHER J M, JOLY F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(2):256-262.
- [29] SHEIKHBAHAEI S, REYES D K, ROWE S P, et al. CT-based assessment of body composition following neoadjuvant chemohormonal therapy in patients with castration-naïve oligometastatic prostate cancer [J]. *Prostate*, 2021, 81(2):127-134.
- [30] CLEMENT J M, SWEENEY C J. Evolving Treatment of Oligometastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer [J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(1):9-18.
- [31] COMISKEY M C, DALLOS M C, DRAKE CG. Immunotherapy in Prostate Cancer: Teaching an Old Dog New Tricks [J]. *Current Oncology Reports*, 2018, 20(9):75.
- [32] VELHO P I, ANTONARAKIS E S. PD-1/PD-L1 Pathway Inhibitors in Advanced Prostate Cancer [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(5):475-486.
- [33] DUDZINSKI S O, CAMERON B D, WANG J, et al. Combination immunotherapy and radiotherapy causes an abscopal treatment response in a mouse model of castration resistant prostate cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):218.
- [34] CRITTENDEN M, KOHTH, LEVY R, et al. Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2015, 25(1):54-64.
- [35] KWON E D, DRAKE C G, SCHER H I, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):700-712.

## 《泌尿外科杂志(电子版)》版权声明

(1) 作者所投稿件无“抄袭”“剽窃”“一稿两投或多投”等学术不端行为,对于署名无异议,不涉及保密与知识产权的侵权等问题,文责自负。对于因上述问题引起的一切法律纠纷,完全由全体署名作者负责,无需编辑部承担连带责任。

(2) 来稿刊用后,该稿包括印刷出版和电子出版在内的出版权、复制权、发行权、汇编权、翻译权及信息网络传播权已经转让给《泌尿外科杂志(电子版)》编辑部。除以纸载体形式出版外,本刊有权以光盘、网络期刊其他方式刊登文稿。本刊已加《中国核心期刊(遴选)数据库》《中国学术期刊网络出版总库》。