

·综述·

前列腺癌局部治疗的随访现状

郭程浩, 迟树平*, 李惊姝, 潘斌, 郝昌军

(中国医科大学第八临床学院鞍钢集团公司总医院 泌尿外科, 辽宁 鞍山 114002)

摘要: 局部治疗是近年来兴起的一种针对早期低级别前列腺癌的非根治性治疗方式, 其相较于全腺体治疗具有创伤小、并发症少等优点。随着多种消融能量的局部治疗技术在临床上广泛开展, 如何对接受局部治疗的患者进行有效随访同样受到诸多关注。本文就近年来局部治疗随访相关文章作一综述。

关键词: 前列腺癌; 局部治疗; 随访

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2023)04-0046-05

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2023.04.09

Follow-up status of focal therapy for prostate cancer

Guo Chenghao, Chi Shuping, Li Jingshu, Pan Bin, Hao Changjun

Department of Urology, Eighth Clinical College of China Medical University Ansteel Group General Hospital,
Anshan, Liaoning 114002, China

Corresponding author: Chi Shuping, E-mail: chishuping@126.com

Abstract: Focal therapy is a non radical treatment method that has emerged in recent years for early low-grade prostate cancer. Compared to whole gland therapy, it has the advantages of less trauma and fewer complications. With the widespread development of various ablation energy focal therapy technologies in clinical practice, effective follow-up of patients receiving focal therapy has also received a lot of attention. This article provides a review of relevant articles on follow-up of focal therapy in recent years.

Keywords: Prostate cancer; Focal therapy; Follow-up

局部治疗是近年来新兴起的一种针对早期低级别局限性前列腺癌的治疗方式。该治疗方式更像是前列腺癌全腺体治疗和主动监测的折中选择, 主要通过对病灶区域进行靶向消融来治疗前列腺癌, 相较于传统的全腺体治疗, 保留了正常的前列腺腺体及关键的解剖结构, 可有效减少治疗带来的并发症^[1-2]。而相较于主动监测则更加积极主动, 避免了因主动监测带来的肿瘤病情延误及带瘤状态下患者焦虑风险^[2-3]。然而, 由于局部治疗并未对整个腺体进行治疗, 且治疗后不进行雄激素阻断治疗, 使得无法对其采用传统的前列腺癌治疗后随访方案^[4]。另外, 由于局部治疗技术开展较晚, 各研究在消融能量、患者纳入、治疗策略上具有一定差异, 使得目前临床上尚未有标准的局部治疗后的随访方案, 这也给临床工作带来了困扰与挑战。本文通过对近年

来局部治疗后随访相关研究进行汇总并作一综述, 旨在让读者对前列腺癌局部治疗后的随访有更好的认识。

1 局部治疗后的有效随访

局部治疗的成功主要依赖对靶区病灶的有效根除或降低残留癌组织的级别和体积, 但明确肿瘤的控制情况则取决于治疗后对整个腺体的有效随访。由于局部治疗保留了正常的前列腺腺体, 这使得对肿瘤结果的评估变得复杂, 不能仅通过前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 等生物标志物进行监测, 通常需要联合影像及活检技术对患者进行随访。

1.1 分子学随访 在分子层面的随访上, PSA作为目前临床上检测前列腺癌应用最广泛的生物标志物, 虽然无法获得与全腺体治疗后相同的随访效果, 但考虑其操作简单、方便易得、性价比高等特

*通信作者: 迟树平, E-mail: chishuping@126.com

点,其仍是局部治疗后随访过程中首选的生物标志物^[5]。通常在接受局部治疗后PSA下降50%~80%被视为局部消融成功的标志,但其不足以代表肿瘤学方面的成功^[4]。目前PSA被建议在在局部治疗后第1年每3个月复查1次,第1年后至少每6个月复查1次^[5-6]。另外,虽然没有固定的阈值来确定局部治疗的成功、失败及生化复发等情况,但通过监测PSA水平变化可在一定程度上判断治疗效果及肿瘤进展情况,对早期发现病情变化及指导推进下一步检查具有重要的指导意义^[5,7]。与此同时,Huber等^[7]在其研究中尝试通过局部治疗后的PSA最低值及上升数值来判断局部治疗的失败与否。其结果表明,当以局部治疗后PSA最低点上升2.0 ng/ml为标准认定治疗失败时,其敏感度仅为32.6%,特异度为59.1%。如果仅以PSA上升来定义局部治疗的失败,假阳性的可能性较大。此外,PSA密度在局部治疗后随访中的应用也在一些研究中被提及,但目前仅停留在研究阶段,尚未有足够的证据证明其在局部治疗随访中的作用^[8]。其他PSA衍生物及PSA以外的生物标志物也同样均处于研究阶段,目前几乎没有证据表明其可以被应用于局部治疗的随访中^[9]。

1.2 影像学随访 在影像学方面多参数磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)目前被认为是局部治疗后随访的最佳成像方式,主要利用其检测前列腺癌病灶的敏感度和特异度,监测治疗区域与非治疗区域有无残留及新发病灶,比较治疗区域治疗前后变化,以及为后续的前列腺活检提供影像指导。在复查的时间点上,部分研究建议在接受局部治疗1年内复查MRI即可^[10]。而近年来的一些专家共识建议在治疗后6个月、18个月或生化指标怀疑病情进展时进行复查^[5-6]。此外,目前对于连续两次MRI阴性患者后续是否需要继续定期复查MRI尚未有统一意见,其中MULLER等^[6]在其研究中建议在前5年每年复查1次MRI。除MRI之外,超声造影和前列腺特异性膜抗原正电子发射断层扫描成像等也被证明具有较好的潜力用于局部治疗的随访,但受限于其在临床上开展较少,只出现在少部分研究中^[11-12]。对于局部治疗随访而言,影像学与分子学作用类似,更多起到监测作用,一旦发现可疑区域,无论是治疗区域还是非治疗区域,均应尽快对其进行有针对性的活检。

1.3 组织学随访 在局部治疗的随访中,病理是明确患者肿瘤情况的金标准。对于那些局部治疗后MRI发现可疑区域的患者,及时行穿刺活检必不可

少。而对于复查MRI提示阴性的患者,常规活检同样十分必要^[13]。在活检时机及方式上,一些专家共识建议在治疗后6~12个月时进行系统的12芯经直肠超声活检,结合治疗区域或任何可疑区域的4~6芯靶向活检^[5,14]。而TAY等^[15]则是建议在治疗后12~24个月时进行系统活检。尽管对于穿刺的时间与方式存在差异,但各研究均建议进行活检时纳入非治疗区域,以达到对非治疗区域的有效监测^[5,14-16]。若患者初次活检结果呈阴性,LEBASTCHI等^[5]建议由医师自主决定活检下一次时机或在出现PSA变化、直肠指诊异常或成像异常等触发因素时对患者进行再次活检。而TAY等^[15]则建议若初次活检呈阴性及随访期间无活检触发因素,治疗5年后对患者行系统活检。

局部治疗后的穿刺活检是判断局部治疗成功与否及后续治疗方案的决定性因素,临床医师在参考各研究基本共识的同时,还需根据患者术前情况、消融类型及术后状况等制定个体化的随访方案,以求更好地让患者从中获利。

2 并发症及功能性结果随访

局部治疗的优势主要在于有效治疗肿瘤的同时,还能为患者带来较少的并发症及较好的功能性结果。因此,治疗后的并发症控制情况及功能学结果也是随访的重要组成部分。由于各研究之间所采用的消融能量及治疗策略存在差异,其并发症发生频率及类别也存在一定差异。目前,各局部治疗相关研究中常见并发症主要有血尿、泌尿系感染、尿路刺激症状、尿潴留、尿失禁、瘘道出现及勃起功能障碍等^[16-19]。因多为短期并发症,故并发症评估多在术后3个月即可开始进行,而尿失禁和勃起功能障碍等功能学结果则通常在治疗后1年进行评估^[20]。

在发生频率及严重程度, KAYANO等^[16]通过对过去2年局部治疗的相关研究汇总分析,发现尽管各研究采取了不同的消融能量及治疗策略,但目前均未见严重的并发症报道, Clavien-Dindo分级(表1)高于Ⅱ级的仅为0~10%。而GUENTHER等^[17]在其研究中则是对过往接受过不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)的471例患者的并发症情况进行了详细介绍,其中最常见的并发症是治疗后的短暂性尿失禁,达到9.1%;最终4例患者出现严重的尿潴留,后续接受了前列腺电切治疗;各有1例患者出现膀胱穿孔和直肠前列腺瘘,均在治疗后痊愈;在功能学结果方面,在治疗后12个月,没有患者出

现尿失禁现象;在勃起功能障碍方面,其研究结果表明,患者治疗后的勃起功能障碍会随着时间的推移得到显著改善,在所有接受 IRE 治疗的患者中,52%的患者勃起功能没有降低,约45%的患者出现短暂的勃起功能降低,仅有3%的患者出现持续性的勃起功能障碍。另外,参考其他功能性结果方面的研究,可以发现大部分患者在接受局部治疗1年后,其排尿及勃起功能均能恢复到较好的水平^[21-22]。

尽管各研究中均反映了局部治疗获得了较好的并发症结果,但不同研究间存在一定差异。例如在 SZE 等^[23]的研究中发现17例前部病变的患者在接受局部冷冻治疗后15个月性功能均较治疗前无明显变化,考虑原因为病变远离神经血管束。但与之相反, HANADA 等^[24]的研究发现前部移行区病变的患者接受高强度聚焦超声局部治疗1个月后,其发生泌尿功能障碍的风险明显高于其他部位。造成这一差异的原因尚不可知,这可能需要在未来的消融方案之间进行进一步的比较研究。

3 肿瘤学结果及失败后的挽救性治疗

3.1 局部治疗的肿瘤学结果 考虑到局部治疗的特殊性,其治疗后的肿瘤学结果同样需要重点关注。由于缺乏长期结果及统一标准,目前临床上尚未有关于局部治疗成功标准定义,更多强调治疗失败。局部治疗的失败可分为场内失败和场外失败,场内失败被定义为消融靶区内发现的肿瘤残留,场外失败则是被定义为消融靶区外新发现的前列腺癌病灶^[5]。FAINBERG 等^[25]通过对多个局部治疗相关研究的结果进行汇总、统计,发现38项热或非热消融的局部治疗研究的治疗区域局部复发率在0~50%不等。而在 KAYANO 等^[16]的研究中,不同消融策略的治疗区域局部复发率则在0~60%不等。总体而言,虽然局部治疗具有一定的复发风险,但考虑局部治疗具有可重复操作的特点,且初次治疗已对肿

瘤主体进行了有效消融,降低了残留癌组织的级别和体积,这些局部复发率均处于可以接受的范围。而场外失败存在以下两种情况,其一是在局部治疗前对患者进行了错误的风险分层,遗漏了在治疗区域外的病灶,若遗漏病灶为临床有意义前列腺癌(clinical significant prostate cancer, CsPCa),可能会导致针对该患者制定的局部治疗策略被推翻;其二则是治疗区域外出现新发病灶或治疗区域外处于主动监测下的病灶出现了进展。考虑到场外失败病灶通常在 MRI 下无明显异常信号,为了更好地避免及发现此类情况,可能需要在局部治疗前后对患者进行扩大范围的活检。

3.2 局部治疗失败后的挽救性治疗 无论是场内失败还是场外失败,均需对其进行及时的挽救性治疗。而挽救性治疗方案的制定,则需要根据检出病灶的位置、影像学、组织学及患者状态、初次治疗后的并发症情况等综合评估,类似于面对一个新的前列腺癌患者^[26]。通常情况下,由于已经对肿瘤主体进行过消融,前列腺癌病情得到有效控制,多数患者只需要接受再次消融甚至主动监测即可,较少有患者进展到全腺体治疗、全身治疗或转移^[27]。但需要格外注意的是,再次消融前需明确初次消融失败的原因,并在确定能够纠正后方可进行重复消融^[26]。另外,当某种消融方案明确失败原因且无法纠正时,根据患者情况切换到可解决该问题的不同装置或作用机制的消融方案也是合理可行的,但考虑到目前局部治疗多为单中心研究,这一想法目前仅存在理论可能。而在治疗副反应上,和初次治疗相似,再次消融已被证明不会对功能学结果造成严重的影响^[28-29]。综上所述,局部治疗后接受再消融治疗可有效消除残余病灶,是局部治疗的补充治疗,而非局部治疗的失败。但是对于那些在非治疗区域外新发现的 CsPCa,由于此类病灶多为 MRI 下不可见病灶,缺少有效的影像定位,对其进行局部治疗难度

表1 术后并发症 Clavien 系统分级

分级	定义
I 级	术后常见原因导致的不需要药物、手术、内镜及放射干预的临床症状。允许适当的治疗包括:止吐药、解热药、镇痛药、利尿药、电解质类及物理治疗,也包括床边打开感染的切口。
II 级	需要除 I 级干预药物以外的药物治疗。包括输血和全肠外营养。
III 级	需要手术、内镜及放射干预。
III a 级	不需要在基础麻醉下进行干预措施。
III b 级	需要在基础麻醉下进行干预措施。
IV 级	威胁生命的并发症,包括中枢神经系统并发症,需要进入重症加强护理病房治疗。
V 级	患者死亡。

较大,可能更适合接受根治性治疗^[30]。另外,对于那些由于技术限制所致的治疗失败,同样需要接受根治性治疗。

4 评价与展望

局部治疗是一种颇具前景的针对早期低级别前列腺癌的治疗方法,目前已有多种消融能量被证明可应用于局部治疗,其在未来有望成为避免全腺体治疗副反应的MRI下可见前列腺癌病变患者的治疗选择标准^[31]。局部治疗的总体成功一方面取决于对靶区的精准消融,另一方面取决于治疗后对整个前列腺的有效监测随访。而局部治疗的随访作为一个新兴领域,目前正处于一个不断摸索与改进的阶段,现已获得了一些中短期结果,尚缺乏长期结果^[32]。在未来,局部治疗的随访可能需要多个中心的协同,将不同类别的消融方案、消融能量及个体情况进行细化分类,在患者与临床医师相互配合、信任下,获得长期有效的随访结果并制定标准的随访策略。随着临床现有治疗技术的优化及新技术的不断出现,许多现有问题将会被逐渐解决,更加标准统一的局部治疗及随访方案也将随之出现。

参考文献:

- AYERRA PEREZ H, BARBA ABAD JF, EXTRAMIANA CAMENO J. An update on focal therapy for prostate cancer [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2023, S1558-7673(23): 00101-00105.
- MIAO Q, WEI Z, LIU C, et al. Overall survival and cancer-specific survival were improved in local treatment of metastatic prostate cancer [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1130680.
- KARIM M, MELISSA A, BEHFAR E, et al. Long term cancer-specific anxiety in men undergoing active surveillance for prostate cancer: findings from a large prospective cohort [J]. *J Urol*, 2018, 200(6): 1250-1255.
- KOTAMARTI S, SÉGUIER D, ARCOT R, et al. Assessment after focal therapy: what is the latest? [J]. *Curr Opin Urol*, 2022, 32(3): 260-266.
- LEBASTCHI AH, GEORGE AK, POLASCIK TJ, et al. Standardized nomenclature and surveillance methodologies after focal therapy and partial gland ablation for localized prostate cancer: an international multidisciplinary consensus [J]. *Eur Urol*, 2020, 78(3): 371-378.
- MULLER BG, VAN DEN BOS W, BRAUSI M, et al. Follow-up modalities in focal therapy for prostate cancer: results from a Delphi consensus project [J]. *World J Urol*, 2015, 33(10): 1503-1509.
- HUBER PM, AFZAL N, ARYA M, et al. Prostate specific antigen criteria to diagnose failure of cancer control following focal therapy of nonmetastatic prostate cancer using high intensity focused ultrasound [J]. *J Urol*, 2020, 203(4): 734-742.
- DICKINSON L, AHMED HU, HINDLEY RG, et al. Prostate-specific antigen vs. magnetic resonance imaging parameters for assessing oncological outcomes after high intensity-focused ultrasound focal therapy for localized prostate cancer. *Urol Oncol*, 2017, 35(1): 30.e9-30.e15.
- MARRA G, LAGUNA MP, WALZ J, et al. Molecular biomarkers in the context of focal therapy for prostate cancer: recommendations of a Delphi consensus from the focal therapy society [J]. *Minerva Urol Nephrol*, 2022, 74(5): 581-589.
- SHELTEMA MJ, TAY KJ, POSTEMA AW, et al. Utilization of multiparametric prostate magnetic resonance imaging in clinical practice and focal therapy: report from a Delphi consensus project [J]. *World J Urol*, 2017, 35(5): 695-701.
- BACCHETTA F, MARTINS M, REGUSCI S, et al. The utility of intraoperative contrast-enhanced ultrasound in detecting residual disease after focal HIFU for localized prostate cancer [J]. *Urol Oncol*, 2020, 38(11): 846.e1-846.e7.
- BURGER IA, MÜLLER J, DONATI OF, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR detects local recurrence occult on mpMRI in prostate cancer patients after HIFU [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(8): 1118-1123.
- TOURINHO-BARBOSA RR, WOOD BJ, ABREU ALUIS, et al. Current state of image-guided focal therapy for prostate cancer [J]. *World J Urol*, 2021, 39(3): 701-717.
- LEBASTCHI AH, GEORGE AK, POLASCIK TJ, et al. Standardized nomenclature and surveillance methodologies after focal therapy and partial gland ablation for localized prostate cancer: an international multidisciplinary consensus [J]. *Eur Urol*, 2020(3), 78: 371-378.
- TAY KJ, AMIN MB, GHAI S, et al. Surveillance after prostate focal therapy [J]. *World J Urol*, 2019, 37(3): 397-407.
- KAYANO PP, KLOTZ L. Current evidence for focal therapy and partial gland ablation for organ-confined prostate cancer: systematic review of literature published in the last 2 years [J]. *Curr Opin Urol*, 2021, 31(1): 49-57.
- GUENTHER E, KLEIN N, ZAPF S, et al. Prostate cancer treatment with irreversible electroporation (IRE): safety, efficacy and clinical experience in 471 treatments [J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0215093.
- NICOLETTI R, ALBERTI A, CASTELLANI D, et al. Oncological results and cancer control definition in focal therapy for prostate cancer: a systematic review [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2023.
- FLEGAR L, BUERK B, PROSCHMANN R, et al. Vascular-

- targeted photodynamic therapy in unilateral low-risk prostate cancer in germany: 2-yr single-centre experience in a real-world setting compared with radical prostatectomy [J]. *Eur Urol Focus*, 2022, 8(1): 121–127.
- [20] POSTEMA AW, DE REIJKE TM, UKIMURA O, et al. Standardization of definitions in focal therapy of prostate cancer: report from a Delphi consensus project [J]. *World J Urol*, 2016, 34(10): 1373–1382.
- [21] SHAH TT, PETERS M, MIAH S, et al. Assessment of return to baseline urinary and sexual function following primary focal cryotherapy for nonmetastatic prostate cancer [J]. *Eur Urol Focus*, 2021, 7(2): 301–308.
- [22] FALLARA G, CAPOGROSSO P, MAGGIO P, et al. Erectile function after focal therapy for localized prostate cancer: a systematic review [J]. *Int J Impot Res*, 2021, 33(4): 418–427.
- [23] SZE C, TSIVIAN E, TAY KJ, et al. Anterior gland focal cryoablation: proof-of-concept primary prostate cancer treatment in select men with localized anterior cancers detected by multi-parametric magnetic resonance imaging [J]. *BMC Urol*, 2019, 19(1): 127.
- [24] HANADA I, SHOJI S, TAKEDA K, et al. Significant impact of the anterior transition zone portion treatment on urinary function after focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer [J]. *J Endourol*, 2021, 35(7): 951–960.
- [25] FAINBERG JS, AL HUSSEIN AL AWAMLH B, DEROSA AP, et al. A systematic review of outcomes after thermal and nonthermal partial prostate ablation [J]. *Prostate Int*, 2021, 9(4): 169–175.
- [26] CHESNUT GT, TIN AL, SIVARAMAN A, et al. Defining the index lesion for potential salvage partial or hemi-gland ablation after radiation therapy for localized prostate cancer [J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(8): 495.e17–495.e24.
- [27] CHAO B, LEPOR H. 5-year outcomes following focal laser ablation of prostate cancer [J]. *Urology*, 2021, 155: 124–129.
- [28] CAMPBELL SP, DEIVASIGAMANI S, ARCOT R, et al. Salvage cryoablation for recurrent prostate cancer following primary external beam radiotherapy or primary cryotherapy: a propensity score matched analysis of mid-term oncologic and functional outcomes [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2023, 21(5): 555–562.
- [29] LOVEGROVE CE, PETERS M, GUILLAUMIER S, et al. Evaluation of functional outcomes after a second focal high-intensity focused ultrasonography (HIFU) procedure in men with primary localized, non-metastatic prostate cancer: results from the HIFU evaluation and assessment of treatment (HEAT) registry [J]. *BJU Int*, 2020, 125(6): 853–860.
- [30] CHUNG DY, KOH DH, GOH HJ, et al. Clinical significance and predictors of oncologic outcome after radical prostatectomy for invisible prostate cancer on multiparametric MRI [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1057.
- [31] DELLABELLA M, BRANCHI A, ROSA MD, et al. Oncological and functional outcome after partial prostate HIFU ablation with focal-one: a prospective single-center study [J]. *Prostate Cancer and Prostatic Dis*, 2021, 24(4): 1189–1197.
- [32] LI H, XU Z, LV Z, et al. Survival after cryotherapy versus radiotherapy in low and intermediate risk localized prostate cancer [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2023, S1558–7673(23)00149–0.