

·专题笔谈·

新辅助药物治疗在前列腺癌根治性手术中的应用进展

洪保安, 赵强, 杨勇, 杜鹏*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 泌尿外科,
恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要: 前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在我国均呈逐年上升趋势, 且在初诊患者中, 局部进展和转移性患者的比例大约占70%。临床中, 对于高危或局部进展性前列腺癌单纯接受前列腺癌根治性切除术的效果不佳, 这与术后病理切缘阳性、包膜侵犯、精囊侵犯等不良病理因素相关, 造成术后生化复发率高。因此, 在根治性切除手术基础上, 往往需要探索多模式联合治疗策略以提高远期疗效、改善预后, 其中新辅助治疗是重要的探索方向。前列腺癌新辅助药物治疗方案包括内分泌治疗(雄激素剥夺治疗)、化疗、内分泌治疗联合化疗等。有研究显示, 新辅助治疗能够缩小肿瘤体积并提高手术切除率、降低肿瘤分期、降低手术切缘阳性率, 但在延长疾病特异性生存和总生存方面仍存在争议, 并且目前缺乏大样本、前瞻性的随机对照研究。新辅助药物治疗依赖于有效的药物, 近年来随着新型内分泌药物在转移性前列腺癌的适应证逐渐扩展, 前列腺癌新辅助治疗的探索也逐渐增多, 能否得到长期生存获益有待进一步的研究。本文将对前列腺癌根治性手术前新辅助药物治疗的相关内容进行简要概述。

关键词: 前列腺癌; 根治性手术; 新辅助治疗; 雄激素剥夺治疗; 新辅助化疗

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)04-004-05

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.04.02

Progress in the application of neoadjuvant therapy in radical prostatectomy

Hong Baoan, Zhao Qiang, Yang Yong, Du Peng

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Urology,
Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Du Peng, E-mail: dupeng9000@126.com

Abstract: Prostate cancer is one of the most common malignant tumors in the urogenital system. Its incidence and mortality were increasing year by year in our country. Moreover, the proportion of locally advanced and metastatic patients were about 70% of the newly diagnosed patients. Clinically, radical prostatectomy alone is not effective for high-risk or locally advanced prostate cancer, which is related to adverse pathological factors such as positive surgical margin, prostate capsule invasion, and seminal vesicle invasion, resulting in a high postoperative biochemical recurrence. Therefore, in addition to radical prostatectomy, it is necessary to explore multi-mode combined treatment strategies to improve long-term efficacy and prognosis, among which neoadjuvant therapy is an important exploration direction. The neoadjuvant therapy regimens include hormonal therapy (androgen-deprivation therapy, ADT), chemotherapy, hormonal therapy combined with chemotherapy, etc. Some studies have shown that neoadjuvant therapy can reduce tumor volume, improve surgical resection rate, reduce tumor staging, and reduce the positive rate of surgical margin. However, there are still controversies in terms of prolonging disease-specific survival and overall survival, and there is currently a lack of large sample prospective randomized controlled studies. Neoadjuvant therapy depends on effective hormonal agents. In recent years, with the gradual

基金项目: 首都卫生发展科研专项(首发2022-1G-1021)

※通信作者: 杜鹏, E-mail: dupeng9000@126.com

expansion of indications of new endocrine drugs in metastatic prostate cancer, the exploration of neoadjuvant therapy for prostate cancer is also increasing, and whether it can achieve long-term survival benefits needs further research. In this paper, progress in the application of neoadjuvant therapy in radical prostatectomy will be briefly summarized.

Keywords: Prostate cancer; Radical resection; Neoadjuvant therapy; Androgen-deprivation therapy; Neoadjuvant chemotherapy

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,也是全球男性癌症死亡的第二大原因^[1]。近年来,我国前列腺癌发病率呈逐年上升趋势,占男性泌尿系统肿瘤第1位。相较于西方前列腺癌人群,中国前列腺癌患者初诊时中晚期患者比例更高,其中高危或局部进展性患者占20%~35%,约54%的患者初诊时即伴有远处转移^[2]。目前,对于非转移性前列腺癌,根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP)是治疗的主要手段之一。研究报道,对于高危前列腺癌患者接受RP后,5年内生化复发率大于50%^[3-4]。这些研究结果提示,高危或局部进展性前列腺癌在行局部治疗后仍可能存在切缘阳性、肿瘤残余,或治疗前已出现肿瘤微转移,但由于检测技术的限制无法术前早期发现而已。同时,需要认识到前列腺癌是一种异质性很强的恶性肿瘤,不同个体间的治疗效果和临床预后存在差异。因此,在临床实践中,需要探索以局部治疗(手术或放疗)为基础的多模式联合治疗策略以提高远期疗效,改善患者预后。

术前实施新辅助治疗是目前研究的重要方向,近年来在多种癌症类型中开展了相关探索并取得重要进展。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)、新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)和新辅助内分泌治疗联合化疗(neoadjuvant chemo-hormonal therapy, NCHT)等。已有多项研究表明,前列腺癌接受局部治疗前进行新辅助治疗可以降低肿瘤分期,缩小肿瘤体积并提高手术切除率,降低前列腺包膜外侵犯及精囊侵犯和手术切缘阳性率,对淋巴结转移灶和寡转移灶具有杀伤作用,延长无生化复发时间等^[5-7]。此外,新辅助治疗有利于提前控制可能存在的肿瘤微转移病灶,进一步降低肿瘤转移和术后复发的风险。而且,根据患者对新辅助治疗的反应性能够直观地提供后续辅助治疗药物疗效的个体化参考。本文针对前列腺癌根治性手术前新辅助治疗的应用进行简要介绍,旨在探讨其

临床应用前景,并为制定相应临床治疗策略提供参考。

1 新辅助内分泌治疗(NHT)

基于前列腺癌发生发展往往存在雄激素依赖性的分子机制,雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy, ADT)是晚期前列腺癌治疗的基石。因而,ADT也是最早尝试用于前列腺癌术前新辅助治疗的方案,即NHT。前列腺癌根治性切除术前应用NHT的主要目标是缩小肿瘤体积、降低手术切缘阳性率、试图达到病理缓解和提高生存率^[8]。自20世纪60年代,有学者开始尝试NHT改善前列腺癌的病理结局及预后^[9]。随后,越来越多的研究探索了NHT在RP中的作用。在接受根治性治疗的前列腺癌患者人群中,高危患者与低中危患者相比,发生生化复发、转移进展和癌症相关死亡的风险明显增加。因此,针对这些患者往往需要通过多模式治疗实现疾病的有效控制。

在过去的二十年中,已有很多关于NHT的研究报道。Zhang等^[10]开展的一项Meta分析共纳入22项关于前列腺癌NHT的临床研究,结果显示,与直接RP组相比,NHT/RP组的手术切缘阳性率($OR=0.44$, 95% $CI: 0.29\sim 0.67$, $P<0.001$)和生化复发率($OR=0.47$, 95% $CI: 0.26\sim 0.83$, $P=0.009$)显著降低。此外,该研究提示,NHT可能更适合肿瘤分期较晚的老年患者。随着阿比特龙、阿帕他胺、恩杂鲁胺和达罗他胺等新型内分泌药物的发展,进一步引起了人们在高危前列腺癌中开展新型内分泌药物作为新辅助治疗的兴趣^[5]。Rav等^[11]整合了3个应用新型内分泌药物的前列腺癌新辅助治疗临床研究数据,将患者分为新辅助新型内分泌治疗联合RP组(NHT/RP组)和直接RP组,通过倾向评分逆概率加权法处理后,两组参数基本平衡。研究结果表明,与直接RP组相比,NHT/RP组的无生化复发时间和无转移生存期显著延长。而且,NHT/RP组相对于直接RP组,接受辅助治疗(7% vs. 24%)和挽救性治疗(34% vs. 46%)的比例也更低。McKay等^[12]针对高危局限性前列腺癌应用强雄激素

剥夺新辅助治疗,患者分为阿帕他胺+阿比特龙+泼尼松+亮丙瑞林(AAPL组)和阿比特龙+泼尼松+亮丙瑞林(APL组),分别治疗6个周期,随后接受RP治疗。研究结果显示:AAPL组病理完全缓解率或最小残存病灶率为22%,而APL组为20% ($P=0.4$);此外,PTEN缺失、ERG阳性和合并导管内癌与广泛肿瘤残存相关。在ARNEO研究中,Devos等^[13]针对高危前列腺癌患者,比较促黄体激素释放激素(luteinising-hormone releasing hormone, LHRH)拮抗剂地加瑞克联合阿帕他胺与单纯地加瑞克新辅助治疗后行RP的疗效差异。结果显示,地加瑞克联合阿帕他胺组患者达到微小残留病灶(残留肿瘤负荷 $\leq 0.25\text{ cm}^3$)的比例明显高于对照组(38% vs. 9.1%; $P=0.002$)。该研究初步表明,ADT联合新型内分泌药物的新辅助治疗较单纯ADT治疗能够获得更好的肿瘤反应。该研究也为后续探索ADT联合新型内分泌的新辅助治疗提供了重要参考。

目前,在RP前应用NHT仍存在争议。欧洲泌尿外科协会指南推荐NHT仅用于接受放疗的中危或高危前列腺癌患者^[14]。然而,由于缺乏生存获益的确凿证据,国际指南对RP前采取NHT也无明确推荐。一些研究表明,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、精囊和淋巴结侵犯率下降。然而,另有研究显示,NHT/RP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^[11]。因此,RP前是否应用以及如何应用NHT需要进一步研究探讨。随着新型内分泌药物的不断发展,新辅助新型内分泌治疗相关研究正在开展。通过这些研究,对于前列腺癌患者接受NHT能否有效改善预后生存,不同NHT方案的疗效差异,以及哪类患者人群能够从NHT中取得更大获益,能够提供重要指导。

2 新辅助化疗(NCT)

化疗在前列腺癌综合治疗中发挥重要作用。TAX327研究证实,多西他赛较米托蒽醌能使进展期前列腺癌患者的中位生存期显著延长,前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)反应率和骨痛缓解率显著提高,生活质量得到改善^[15]。SWOG 99-16研究显示,多西他赛联合雌莫司汀治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)的疗效较米托蒽醌联合泼尼松的疗效更佳^[16]。此外,基于STAMPEDE、CHAARTED和GETUG-AFU 15

等临床研究显示,化疗能够改善mCRPC患者的临床结局^[17-19]。根据这些研究结果,一些研究者尝试对于高危前列腺癌患者开展NCT,以评估其安全性、有效性及可行性。

对于局部进展期前列腺癌,即使接受局部治疗如RP,但这些患者仍伴有高风险的生化复发。2001年Dreicer等^[20]早期报道了一项针对局部晚期前列腺癌的II期临床试验,给予6周期新辅助多西他赛化疗(静脉注射 40 mg/m^2 ,每隔7d),NCT完成后的3周内进行RP。结果表明,多西他赛耐受性良好,未增加围手术期或术后并发症发生的风险,70%患者出现PSA水平降低。该研究团队于2004年更新报道^[21],共纳入29例局部晚期前列腺癌患者,中位PSA水平为 12 ng/ml ,中位Gleason评分8分,肿瘤分期均为T2b期或以上。与NCT前相比,化疗后PSA水平显著降低 [$(12.00\pm 1.86)\text{ ng/ml}$ vs. $(8.42\pm 1.63)\text{ ng/ml}$, $P<0.03$],其中79%的患者接受多西他赛化疗后PSA水平出现下降,24%的患者PSA水平下降超过50%。化疗过程中无明显不良反应,无术后并发症发生,术后病理证实均存在癌残留。中位随访23个月,20例患者无疾病进展,未接受其他治疗。2016年,Nosov等^[22]研究报道的44例前列腺癌患者(PSA $>10\text{ ng/ml}$,Gleason评分7分及以上,临床分期cT2c及以上),NCT组接受每周3次多西他赛新辅助化疗(36 mg/m^2),共进行6个周期,对照组直接行RP。研究结果显示,NCT的耐受性良好,3级不良反应低于10%。52.4%的患者接受新辅助化疗后PSA下降 $>50\%$ 。术后中位随访11.4年,NCT/RP组和直接RP组的肿瘤特异性生存率分别为90%和60.9% ($P=0.042$),无生化复发生存率分别为68.5%和37.7% ($P>0.05$),总生存率分别为75.5%和54.6% ($P>0.05$)。

此外,多项研究分别探索了延长新辅助化疗时间、多西他赛联合其他化疗药物等疗效和安全性^[23-24]。尽管NCT表现出一定的抗肿瘤活性,可行性和安全性良好,但仍缺乏完全病理缓解的病例报道。虽然部分研究显示,NCT/RP组较直接RP组在改善无生化复发时间和总生存方面有一定的优势,但无显著统计学差异。因此,NCT对前列腺癌患者的临床结局改善有限,仍需进一步探索。

3 新辅助内分泌治疗联合化疗(NCHT)

研究显示,术前单纯行NHT或NCT能够降低肿瘤分期、减小肿瘤体积、降低切缘阳性率、改善

病理缓解率、延长无生化复发时间等,但在改善患者无进展生存期或总生存期方面未观察到显著获益。然而,内分泌治疗联合化疗可能对高危前列腺癌的原发灶及微转移灶具有更强的杀伤或抑制作用。因此,有研究进一步开展探索了NCHT的疗效。

Fizazi等^[25]开展的一项3期随机对照试验(GETUG 12)比较了LHRH激动剂戈舍瑞林+多西他赛+雌莫司汀联合治疗组与单纯戈舍瑞林新辅助治疗高危局限性前列腺癌的疗效。中位随访8.8年,研究结果显示,ADT+多西他赛+雌莫司汀组的207例患者中有88例(占43%)出现复发或死亡,而单纯ADT组206例患者中有111例(占54%)出现复发或死亡。ADT+多西他赛+雌莫司汀组与单纯ADT组的8年无复发生存率分别为62%和50% ($P=0.017$)。该研究提示,对于高危局限性前列腺癌,NCHT可能给患者带来远期获益。

近期,Ge等^[26]通过系统性回顾与荟萃分析评估了前列腺癌NCHT的效果,该研究纳入6项研究的1 717例前列腺癌患者。研究结果显示,RP前行NCHT显著降低了手术切缘阳性率($RR=0.35$, $95\%CI: 0.22\sim 0.55$, $P<0.0001$)和精囊浸润的发生率($RR=0.78$, $95\%CI: 0.65\sim 0.95$, $P=0.01$),增加了病理降期率($RR=1.64$, $95\%CI: 1.17\sim 2.29$, $P=0.004$)。而且,NCHT显著延长了患者的无生化复发生存期和总生存期。因此,与直接行RP组相比,NCHT/RP组患者在手术切缘阳性率、精囊侵犯率、病理降期率、无生化复发生存期和总生存期方面均明显改善,该研究进一步肯定了NCHT在前列腺癌中的作用并使患者生存获益。

4 小结与展望

综上所述,单纯NHT或NCT能够降低前列腺癌的临床分期,缩小肿瘤体积并提高手术切除率,降低切缘阳性率,但在改善患者无进展生存期及总生存方面未观察到显著获益。鉴于大部分前列腺癌的发生发展具有雄激素依赖性,而且雄激素的来源广泛,包括睾丸、肾上腺和肿瘤细胞自身分泌等,可能单纯内分泌治疗或化疗无法完全抑制体内雄激素水平和强效杀伤控制肿瘤细胞,内分泌联合化疗可能发挥协同增效的作用。现有的研究证据表明,NCHT可能改善患者的生存结局,具有潜在的临床应用前景。但目前尚缺乏标准推荐的治疗方案和合适的人群选择标准,仍需通过开展前瞻性随机对照研究进一步明确。随着新型内分泌药物的不断

发展和多药联合治疗的探索,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。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] 中国抗癌协会泌尿生殖系肿瘤专业委员会. 2018版转移性前列腺癌诊治中国专家共识[J]. *中华外科杂志*, 2018, 56(9): 646-652.
- [3] Bergstrom CP, Ruffell B, Ho CM, et al. Docetaxel and mitoxantrone before radical prostatectomy in men with high-risk prostate cancer: 10-year follow-up and immune correlates [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(1): 120-126.
- [4] Kane CJ, Presti JJ, Amling CL, et al. Changing nature of high risk patients undergoing radical prostatectomy [J]. *J Urol*, 2007, 177(1): 113-117.
- [5] Devos G, Devlies W, De Meerleer G, et al. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy in high-risk prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2021, 18(12): 739-762.
- [6] Liu W, Yao Y, Liu X, et al. Neoadjuvant hormone therapy for patients with high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Asian J Androl*, 2021, 23(4): 429-436.
- [7] Ashrafi AN, Yip W, Aron M. Neoadjuvant therapy in high-Risk prostate cancer [J]. *Indian J Urol*, 2020, 36(4): 251-261.
- [8] Wang X, Zhang J, Han B. Neoadjuvant hormonal therapy for prostate cancer: morphologic features and predictive parameters of therapy response [J]. *Adv Anat Pathol*, 2022, 29(4): 252-258.
- [9] Scott WW. An evaluation of endocrine therapy plus radical perineal prostatectomy in the treatment of advanced carcinoma of the prostate [J]. *J Urol*, 1964, 91: 97-102.
- [10] Zhang L, Zhao H, Wu B, et al. The Impact of neoadjuvant hormone therapy on surgical and oncological outcomes for patients with prostate cancer before radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 615801.
- [11] Ravi P, Kwak L, Xie W, et al. Neoadjuvant novel hormonal therapy followed by prostatectomy versus up-front prostatectomy for high-risk prostate cancer: a comparative analysis [J]. *J Urol*, 2022, 208(4): 838-845.
- [12] McKay RR, Xie W, Ye H, et al. Results of a randomized phase II trial of intense androgen deprivation therapy prior to radical prostatectomy in men with high-risk localized prostate cancer [J]. *J Urol*, 2021, 206(1): 80-87.
- [13] Devos G, Tosco L, Baldewijns M, et al. ARNEO: a randomized phase II trial of neoadjuvant degarelix with or without apalutamide prior to radical prostatectomy for high-risk prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2022: S0302-2838(22)02638-0.

- [14] Rijksen B, Pos FJ, Hulshof M, et al. Variation in the prescription of androgen deprivation therapy in intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with radiotherapy in the Netherlands, and adherence to European Association of Urology guidelines: a population-based study [J]. *Eur Urol Focus*, 2021, 7(2): 332-339.
- [15] Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9): 2763-2767.
- [16] Seruga B, Tannock IF. Chemotherapy-based treatment for castration-resistant prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(27): 3686-3694.
- [17] James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10024): 1163-1177.
- [18] Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(11): 1080-1087.
- [19] Gravis G, Boher JM, 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.
- [20] Dreicer R, Klein EA. Preliminary observations of single-agent docetaxel as neoadjuvant therapy for locally advanced prostate cancer [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(4 Suppl 15): 45-48.
- [21] Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer [J]. *Urology*, 2004, 63(6): 1138-1142.
- [22] Nosov A, Reva S, Petrov S, et al. Neoadjuvant chemotherapy using reduced-dose docetaxel followed by radical prostatectomy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer: a single-center study [J]. *Prostate*, 2016, 76(15): 1345-1352.
- [23] Febbo PG, Richie JP, George DJ, et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(14): 5233-5240.
- [24] Magi-Galluzzi C, Zhou M, Reuther AM, et al. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study [J]. *Cancer*, 2007, 110(6): 1248-1254.
- [25] Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): 787-794.
- [26] Ge Q, Xu H, Yue D, et al. Neoadjuvant chemohormonal therapy in prostate cancer before radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 906370.