

中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会 前列腺癌指南患者版(2025 版)

中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会

通信作者:叶定伟,复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系,
上海 200032,Email: dwyeli@163.com

【摘要】 前列腺癌是老年男性泌尿生殖系统较为常见的恶性肿瘤,给国民健康带来了严峻挑战。为加大前列腺癌早筛早诊相关知识的普及力度,切实推动中国前列腺癌防治事业进展,提升患者对于前列腺癌诊疗的认知,中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会组织国内泌尿肿瘤领域权威专家,充分借鉴国内外前列腺癌诊疗指南、最新临床研究进展,深度结合中国国情和患者需求,共同编撰了《中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会前列腺癌指南患者版(2025 版)》。指南旨在全方位增进患者及其家属对前列腺癌诊疗的认知程度,辅助临床医师更出色地开展前列腺癌的诊断及治疗工作,进而改善患者生存结局及生活质量,惠及更多前列腺癌患者,助力达成“健康中国 2030”的宏大目标。

【关键词】 前列腺癌; 诊断; 治疗; 患者; 指南

Genitourinary Oncology Committee of Chinese Anti-Cancer Association (CACA-GO) guideline for prostate cancer for patients (2025 edition)

Genitourinary Oncology Committee of China Anti-Cancer Association

Corresponding author: Ye Dingwei, Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center/ Department of Oncology, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: dwyeli@163.com

【Abstract】 Prostate cancer is a relatively common malignant tumor in the genitourinary system of elderly men, posing a heavy burden to the public health. In order to disseminate the knowledge of early screening and diagnosis of prostate cancer, effectively promote the prevention and treatment of prostate cancer in China, and improve patients' cognition of prostate cancer, the Genitourinary Oncology Committee of Chinese Anti-Cancer Association organized a panel of experts to formulate the "Genitourinary Oncology Committee of China Anti-Cancer Association (CACA-GO) guideline for prostate cancer for patients (2025 edition)", with the aim of enhancing the understanding of prostate cancer diagnosis and treatment among patients and their families, assisting clinicians in more effectively conducting prostate cancer diagnosis and treatment, thereby improving patients' survival outcomes and quality of life, benefiting more prostate cancer patients, and contributing to the grand goal of "Healthy China 2030".

【Key words】 Prostate neoplasms; Diagnosis; Treatment; Patients; Guideline

一、指南制定方法

1. 目标人群和使用者:主要面向中国男性居民,患者及家属、康复与随访管理人员等,可将本患

者版指南作为健康教育与共同决策的辅助材料。

2. 指南编委会:由中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会作为主导单位,编委会由专委会部

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250428-00190

收稿日期 2025-04-28 本文编辑 苏在明

引用本文:中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会.中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会前列腺癌指南患者版(2025 版)[J].中华肿瘤杂志,2026,48(3):310-324. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250428-00190.



分专家与来自中国各地区的共 27 位知名泌尿外科专家共同组成。

3. 临床问题的确定方法:(1)问题范围:围绕前列腺癌全程管理,涵盖筛查、早诊、治疗、随访与生活方式等患者关切主题。(2)形成路径:结合专家诊疗经验,系统整理国内外研究、指南与共识等信息,以更加通俗的表达回应患者诊疗疑问,提升疾病认知并支持医疗机构与临床医生的规范化诊疗。(3)本土化原则:所有内容基于系统检索与指南推荐,并结合我国实践经验进行适度本土化。

4. 循证医学证据的检索:检索 PubMed/Medline、Embase、Cochrane Library、Web of Science 等数据库,同时检索中国知网、万方数据知识服务平台等以覆盖本土研究与政策实践。

5. 推荐意见的形成过程和达成共识的方法:通过编委沟通会(启动会、交流会、定稿会等),开展多轮讨论与文本修订,形成一致性意见与终稿。记录讨论要点与修改依据,确保推荐形成过程可追溯,必要时开展外部意见征询以优化患者表述与可操作性。

二、什么是前列腺癌

(一)前列腺及前列腺癌

前列腺是位于骨盆膀胱下方的一个腺体,是男性生殖系统的重要组成部分。正常前列腺的大小与栗子相仿,其前后径、上下径、左右径分别约为 2 cm、3 cm 和 4 cm,重量大约为 18~20 g。前列腺主要制造一种叫做前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)的蛋白质,这种蛋白质可以滋养并帮助传输精液,前列腺还包含有助于推动精液通过尿道的肌肉,所以,前列腺对于男性生殖具有非常重要的作用。正常前列腺细胞的生长受到人体的精准调控,如果前列腺细胞的生长失去控制,则会形成前列腺癌(图 1)。

前列腺癌通常生长缓慢,早期停留在前列腺内,尚未明显扩散到前列腺以外的部位,称为局限

性前列腺癌。若肿瘤细胞突破了前列腺的包膜,可能累及到精囊,甚至是更晚期的膀胱、直肠、盆壁,或者侵犯到附近的盆腔淋巴结等区域,但没有进一步远处扩散,称为区域性前列腺癌,也称为局部晚期前列腺癌。如果前列腺癌扩散到盆腔以外的其他部位,如远处淋巴结、骨骼、肝脏、肺和其他器官等,意味着肿瘤发生转移,已经进入晚期,称为转移性前列腺癌。

(二)前列腺癌的发病及预后

前列腺癌是老年男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一,WHO 国际癌症研究机构发布的最新数据显示,2022 年全球前列腺癌新发病例 146.8 万,占男性新发恶性肿瘤病例数的 14.2%,仅次于肺癌的 15.2%,已成为男性第 2 大常见恶性肿瘤。2022 年全球前列腺癌死亡病例 39.7 万,占男性恶性肿瘤死亡人数的 7.3%,位居男性恶性肿瘤死亡原因的第 5 位。前列腺癌在 118 个国家/地区中是男性最常见的恶性肿瘤,在 52 个国家/地区中是男性最常见的恶性肿瘤死亡原因^[1]。

前列腺癌发病率在不同地域间差异较大,随着中国人口老龄化加剧等原因,我国前列腺癌发病率和死亡率呈明显上升趋势。1990—2019 年我国前列腺癌标化发病率增长了 95.2%^[2],2005—2020 年期间标化死亡率年均增长 1.7%^[3],城市地区发病和死亡上升趋势尤为突出^[4]。国家癌症中心数据显示,2022 年我国前列腺癌新发 13.42 万例,位居男性恶性肿瘤发病的第 6 位;死亡 4.75 万例,位居男性恶性肿瘤死因第 7 位^[5]。

前列腺癌患者的生存状况与多种因素有关,其中与初诊时肿瘤的分期关联尤为密切。如果在较早期发现,及早进行干预和治疗,则患者有可能获得长时间的生存。美国前列腺癌患者 2015—2021 年总体 5 年生存率高达 97.9%,其中局限期和局部晚期前列腺癌患者的 5 年生存率均可达 100%,但在初诊转移性前列腺癌患者中,5 年生存率仅为 37.9%^[6]。我国前列腺癌患者中晚期患者占比较高,2019—2021 年 5 年生存率仅为 73.9%^[7]。所以积极开展前列腺癌筛查,早发现、早诊断、早治疗,是改善前列腺癌患者预后的重要手段。

(三)前列腺癌的危险因素^[8-9]

1. 年龄:前列腺癌的发生与年龄有关,40 岁以下发病率较低,40~59 岁发病率开始上升,60 岁及以后发病率快速上升。

2. 遗传因素:前列腺癌家族史和乳腺癌家族史

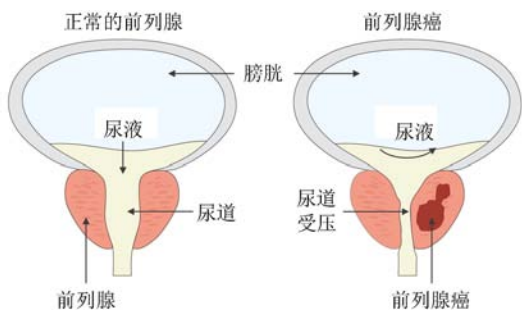


图 1 前列腺和前列腺癌示意图



是前列腺癌的危险因素,这类患者通常携带一些可遗传的基因异常,如 BRCA2 基因的遗传变化会增加患前列腺癌的风险。

3. 种族:黑人男性比白人男性更容易患前列腺癌。西班牙裔和亚裔男性确诊患有前列腺癌的几率低于白色人种和黑色人种。

4. 饮食和生活方式:过量食用高脂肪食物(例如肉类和乳制品)会增加患前列腺癌的风险。吸烟和肥胖也是前列腺癌的危险因素。多吃水果和蔬菜(如番茄、大豆类食品)、适当饮用绿茶、运动和保持健康体重则可以降低前列腺癌患病风险。

三、前列腺癌的筛查^[10]

前列腺癌筛查指对具有前列腺癌风险的无症状男性进行系统检查,从而能够早期发现肿瘤,以期改善患者的生存质量和生存期。

1. 筛查人群:中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南推荐对以下人群可进行前列腺癌的筛查:(1)年龄>50 岁的男性(I 级推荐、1A 类证据);(2)年龄>45 岁且有前列腺癌家族史的男性(I 级推荐、1A 类证据);(3)携带 BRCA2 基因突变且>40 岁的男性(I 级推荐、1A 类证据);(4)提前告知风险获益且预期寿命至少 10 年的男性(II 级推荐、1B 类证据);(5)携带 MSH2、PALB2 或 ATM 突变且>40 岁的男性(III 级推荐、2B 类证据)。

为避免过度筛查导致的医疗资源浪费以及筛查人群的不必要焦虑,目前不建议对前列腺癌开展无选择性大规模组织性筛查。

2. 筛查手段:推荐首选 PSA 作为前列腺癌筛查手段,对于筛查试验阳性的对象,则需要进一步化验或检查。

3. 筛查间隔:处于筛查阶段的男性每 2 年检测 1 次血清 PSA。

4. 筛查结果的管理:2 次血清 PSA>4.0 ng/ml,排除影响 PSA 检测水平的其他因素干扰后,推荐由泌尿专科医师进行进一步临床检查和干预;血清 PSA≤4.0 ng/ml 时,按上述筛查间隔规律复查。

四、前列腺癌的诊断

(一)前列腺癌有哪些症状^[10-11]

前列腺癌生长缓慢,在很长一段时间内不会出现症状,所以早期前列腺癌通常是无症状的,这意味着容易被人们忽略而不易早期被发现。大多数情况下,症状是由良性前列腺增大或感染引起的。如果前列腺癌确实引起症状,通常是疾病进展的迹

象。前列腺癌患者可能出现以下症状。

1. 尿路刺激症状:例如尿频、尿急、夜尿增多、尿失禁、排尿不畅。

2. 局部侵犯和压迫症状:当前列腺癌突入尿道或膀胱颈,可引起梗阻症状,如排尿困难,表现为排尿等待、尿线无力、排尿间歇,甚至尿潴留等。如果肿瘤明显压迫直肠,还可引起排便困难或肠梗阻。肿瘤侵犯并压迫输精管会引起患侧睾丸疼痛和射精痛,侵犯膀胱可引起血尿,侵犯膀胱三角区(如侵犯双侧输尿管开口)可引起肾衰竭和腰酸,局部侵犯输精管可引起血精。当肿瘤突破前列腺纤维囊侵犯支配阴茎海绵体的盆丛神经分支时,会出现勃起功能障碍。

3. 远处转移症状:前列腺癌易发生骨转移,引起骨痛或病理性骨折、截瘫。前列腺癌可侵及骨髓引起贫血或全血细胞减少。肿瘤压迫髂静脉或盆腔淋巴结转移,可引起双下肢水肿。

4. 异位激素分泌:导致副瘤综合征和弥散性血管内凝血。前列腺癌与前列腺肥大(又称良性前列腺增生)有许多相同的症状,仅凭症状很难区分这两种疾病。如果患者出现以下症状时,应及时到医院就诊,并进行必要的化验和检查:(1)尿频,尤其是在夜间;(2)尿流微弱或断断续续;(3)排尿困难或排尿费力;(4)憋尿困难。

(二)前列腺癌有哪些检查方法

医护人员会通过各种检查来发现前列腺癌并确定肿瘤侵犯范围。必要的检查可用于制定治疗计划、评价治疗效果以及在治疗结束后监测肿瘤是否有复发。常见的前列腺癌检查方法包括直肠指检、PSA 检测和各种影像学检查。

1. 直肠指检

直肠指检是一项快速且安全的检查,用于评估前列腺的大小、形状、质地以及是否存在异常情况(如肿块)。在检查过程中,医师会戴上无菌手套,并在手指上涂抹润滑剂,以确保检查更加舒适。患者将被要求采用一个适合的体位,例如左侧卧位(侧躺并弯曲双腿)、膝胸位(跪在床上并抬高臀部)或站立前倾位(站立并轻微弯腰)。检查开始时,医师会先观察肛周的皮肤状况,然后轻轻将手指放在肛门外缘,提醒患者放松并深呼吸。当肌肉放松后,医师会缓慢地将手指插入直肠,感受前列腺的大小、表面是否光滑以及是否有硬块。整个检查通常只需几分钟,过程中可能会感到轻微的压力或不适,但不会有明显的疼痛感。



正常状况下直肠指检摸到的前列腺大小约 4 cm×3 cm,质地柔软,表面光滑,无结节感,两侧叶对称。当患有前列腺增生时,通过直肠指检可以发现前列腺体积虽然增大,但质地并不会很硬。而如果是前列腺癌,直肠指检时会发现前列腺表面不光滑,有时可以摸到突起的肿瘤结节,如果肿瘤体积较大,甚至整个前列腺的质地都会变得很坚硬,像石块一样。相当高比例的前列腺癌起源于前列腺的外周带,肿瘤体积 ≥ 0.2 ml 时可通过直肠指检发现,约 18% 的前列腺癌因单纯直肠指检异常而被检出^[12]。直肠指检异常是穿刺活检的指征之一,考虑到直肠指检可能影响 PSA 值,应在抽血检查 PSA 后再进行直肠指检。

然而,在直肠指检中,并非所有前列腺部位都能感觉到。直肠指检正常不能排除前列腺癌风险。因此,通常需要结合 PSA 检测和其他因素(年龄、种族、家族病史等)来确定患者是否需要进一步检查。

2. PSA 检测

PSA 是前列腺腺泡和导管上皮细胞合成分泌的一种蛋白,主要存在于精液中,参与精液的液化过程。健康人群血液中也检测出 PSA,但水平较低。当前列腺出现问题时(如发生癌变时),前列腺就会分泌或释放更多的 PSA。如果血液中的 PSA 含量异常升高,可能是前列腺癌的征兆。此外,前列腺癌治疗后 PSA 的增加可能表明治疗效果正在减弱。

血清中的 PSA 有游离 PSA (fPSA) 和复合 PSA 两种存在形式,两者的总和称为总 PSA (tPSA),通常 PSA 检测包含 fPSA 和 tPSA。当血清 tPSA > 4 ng/ml 则为异常升高。但当 tPSA 数值在 4~10 ng/ml 时,则需要结合 fPSA 综合考虑。当 fPSA/tPSA < 0.16 时,则建议进行前列腺穿刺活检。当血清 tPSA > 10 ng/ml 时,建议直接进行前列腺穿刺活检以明确诊断。

PSA 是目前最为敏感的前列腺癌肿瘤标志物,但特异性不高,感染、创伤或前列腺增生也可以引起血清 PSA 水平的升高,血清 PSA 水平也受年龄和前列腺大小等因素的影响。所以学者们一直在寻找新的前列腺癌特异性肿瘤标志物,比如通过超声或者其他方法测定前列腺体积,PSA/体积可以计算 PSA 密度,PSA 密度越大,前列腺癌的可能性越大。也可以通过连续观察 PSA 值变化计算 PSA 速率,如果 PSA 速率 > 0.75 ng/(ml·年),应怀疑发生了前列腺癌。前列腺健康指数是综合了 tPSA、fPSA 和前列腺特异性抗原同源异构体 2 (p2PSA) 的一个指

标,对于筛查中 PSA 异常(尤其是 tPSA 在 2~10 ng/ml) 的男性,可结合使用前列腺健康指数进行进一步精准诊断,前列腺健康指数在诊断前列腺癌和区分侵袭性及非侵袭性的前列腺癌方面有很高的准确性。

综上所述,PSA 水平与前列腺癌有一定的相关性,但是 PSA 水平升高不一定意味着患有前列腺癌,但这是一个重要的警示信号,意味着可能需要进一步检查。

3. 影像学检查

影像学检查通过机器扫描及成像可以显示肿瘤位置、大小和是否已经扩散转移。影像学检查可以在活检前、活检期间或活检后进行。通常会在活检前进行影像学检查,特别是 MRI 检查,以便确定是否有可疑结节,并了解结节的大小、范围、位置等信息,以便提高穿刺的成功率及阳性率。活检期间使用影像学检查来定位指导切取组织样本。活检后可能需要进行影像学检查,以了解肿瘤大小、位置和侵犯范围,从而帮助制定治疗计划。活检后由于出血等情况,有可能会影响评估的准确性。

肿瘤治疗后也会使用影像学检查来了解治疗效果,并监测肿瘤是否有复发。前列腺癌的影像学检查方法包括超声、MRI、CT、正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET)、骨扫描或这些方法的联合使用。

(1) 超声:前列腺癌典型的超声表现为位于外周带的低回声结节,超声可以初步判断肿瘤的体积大小,但对前列腺癌诊断特异性较低。前列腺超声检查主要分为经腹和经直肠 2 种检查方式。经腹超声需要患者在检查前饮水,待膀胱适度充盈后,检查前列腺更加清晰及准确。而经直肠超声则需将超声探头插入肛门,探头可以紧贴前列腺表面扫描,图像清晰,能分辨微小病灶,在前列腺癌中的诊断价值高于经腹超声^[13],检查前患者需排空大便,必要时进行清洁灌肠。近年来,超微血流成像、超声造影、弹性成像、显微超声以及三维超声等超声新技术的进步给前列腺癌筛查与诊断带来新的发展,进一步提高了超声在前列腺癌中的诊断性能^[14]。

(2) MRI: MRI 扫描利用无线电波和强大的磁场来拍摄身体内部的图像。MRI 扫描可用于获取前列腺癌的详细视图,可以显示前列腺包膜的完整性、肿瘤是否侵犯前列腺周围组织及器官,也可以显示盆腔淋巴结受侵犯的情况及骨转移病灶,在临床分期上有较重要的作用。多参数 MRI 在前列腺

癌的诊断中具有更高的诊断效能。MRI 扫描预计需要 1~2 h, 包括 30~60 min 的实际扫描时间。在每次扫描过程中, 患者都需要尽量保持不动, 可以用枕头或支撑物协助保持静止。由于 MRI 处于强磁场环境, 因此不能将任何金属物品(例如首饰、手机、手表或带金属扣的皮带)带入成像室。

(3)CT: 即计算机断层扫描, 使用 X 射线和计算机技术拍摄身体内部的图像。CT 会使用多束 X 射线从不同角度对身体同一部位进行扫描。计算机将所有 X 射线照片组合成一组详细的影像。相较于 MRI, CT 扫描时间短、费用低, 通常在 30 min 内完成。

(4)PET: PET 可突出显示体内可能癌变的细胞。确诊肿瘤后需要进行 PET 扫描, 用于确定肿瘤的程度或确定肿瘤是否已经转移。PET 扫描需要向患者的血液中注射一种叫做示踪剂的放射性物质, 示踪剂会靶向患者的癌细胞。由于 PET 采用不同的成像方法, 因此通常会与其他类型的成像(如 CT 或 MRI)相结合, 以提供更详细的图像, 这些组合方法称为 PET/CT 或 PET/MRI 扫描。PET 扫描使用不同类型的示踪剂, 前列腺癌中最常见的示踪剂可以定位前列腺癌细胞表面一种叫做前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)的蛋白质。前列腺癌细胞可以制造大量 PSMA, 因此医师开发了靶向这种特定蛋白质的示踪剂。并非所有前列腺癌患者都需要进行 PSMA-PET 扫描。它主要用于监测前列腺癌是否复发, 还可用于确定靶向疗法是否可以治疗某些转移性前列腺癌病例。

(5)骨扫描: 骨骼是前列腺癌的常见远处转移部位之一。骨扫描是评估前列腺癌骨转移最常用的方法, 如果患者有骨痛、高危骨转移或某些检查结果发生变化, 则可能需要进行骨扫描。骨扫描也可用于监测治疗情况。

(三)前列腺癌穿刺和活检^[15]

单凭 PSA 升高或者前列腺 MRI 发现异常是不能够确诊前列腺癌的。只有前列腺穿刺活检才是确诊前列腺癌的最关键步骤。那么什么情况下需要进行前列腺活检呢? 当患者出现以下情况时, 就应当接受医师提出的前列腺穿刺活检的建议, 以尽早明确是否存在前列腺癌: (1)经直肠指检发现前列腺可疑结节; (2)经直肠超声或前列腺 MRI、CT 发现可疑病灶; (3)tPSA > 10 $\mu\text{g/L}$; (4)当血 tPSA 为 4~10 $\mu\text{g/L}$ 时, fPSA/tPSA < 0.16 和/或 PSA 密度 >

0.15 $\text{ng}/(\text{ml}\cdot\text{cm}^3)$; 和/或 PSA 速率 > 0.75 $\mu\text{g}/(\text{L}\cdot\text{年})$; (5)其他前列腺肿瘤标志物结果异常, 如尿液前列腺癌抗原 3 阳性; (6)诊断有转移性疾病提示的前列腺癌。

如果首次穿刺病理报告没有发现前列腺癌, 但存在非典型性增生或高级别上皮内肿瘤; 穿刺后 PSA 仍持续升高或影像学检查发现新的异常; 复查 PSA 4~10 ng/ml , 可结合 fPSA/tPSA、PSA 密度、直肠指检或前列腺健康指数的随访情况, 可考虑重复前列腺穿刺。2 次穿刺一般推荐间隔 3 个月或以上。

由于前列腺穿刺可能引起穿刺局部出血, 从而影响影像学检查正确判断, 因此医师会把前列腺穿刺活检安排在前列腺 MRI 检查之后进行。前列腺穿刺活检有 2 种方式, 2 种方式前列腺癌的检出率基本一致。(1)经直肠前列腺穿刺活检(图 2A): 步骤比较简单, 耗时短, 术前 1~3 d 推荐口服或静脉预防性使用抗生素, 术后 3~5 d 仍需继续服用抗生素。穿刺活检前需行肠道清洁, 可采用碘伏灌肠或碘伏棉球消毒。经直肠前列腺穿刺疼痛感相对较轻, 但术后感染的发生率比经会阴前列腺穿刺高。(2)经会阴前列腺穿刺活检(图 2B): 穿刺在双平面超声的引导下定位, 可以实时掌握进针深度与穿刺部位。术前无需行肠道准备, 且穿刺后尿道损伤、术后感染、出血概率较经直肠途径低。术前不需要预防性使用抗生素, 或穿刺前当天单次口服抗生素。

目前一些影像学检查手段如 MRI、PSMA-PET/CT 等融入了常规的穿刺技术, 可以帮助发现更多

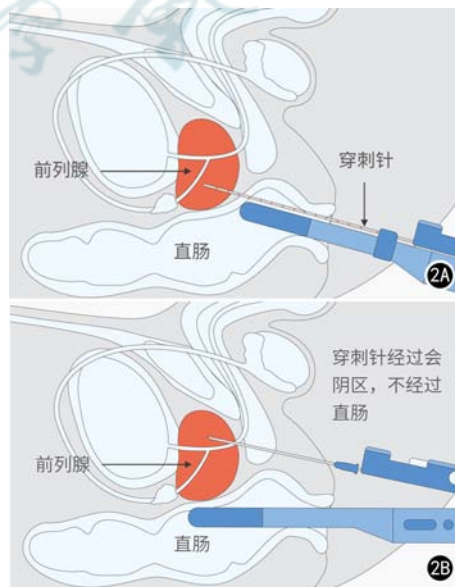


图 2 前列腺穿刺活检示意图 2A: 经直肠; 2B: 经会阴

侵袭性高的前列腺癌,因此鼓励在初次穿刺前进行MRI或PSMA-PET/CT的检查。

在穿刺前,医师会与患者进行充分沟通,详细介绍操作步骤,需要患者详细告知过去的病史、目前身体情况及服用的药物,特别是抗凝药物,如阿司匹林、华法林、利伐沙班等。当患者存在以下情况时不适合进行前列腺穿刺:(1)处于急性感染期、发热期;(2)有高血压危象;(3)处于心脏功能不全失代偿期;(4)有严重出血倾向的疾病;(5)处于糖尿病血糖不稳定期;(6)有严重的内/外痔、肛周或直肠病变。

前列腺穿刺可以在局麻下进行,也可在全麻或腰麻下实施,具体的穿刺和麻醉方式由患者和医师讨论后决定。穿刺活检后,活检标本会被送往病理科,病理科医师会对活检组织标本进行分析,确定活检组织的性质,以帮助决定下一步治疗。

前列腺穿刺活检后少数患者可能会出现血尿、便血,一般比较轻微,多数会在1~2d自行缓解。如果血尿和便血严重,那患者需要立即与医师联系并及时接受治疗,极少数情况下可能出现高热等感染症状,此时需要立即急诊处理。前列腺穿刺活检会不会引起肿瘤的播散转移是患者和家属都有的疑虑,查询国内外的资料,迄今为止还没有因为进行前列腺穿刺活检引起前列腺癌扩散的报道。

(四)前列腺癌病理分型和病理分级

前列腺癌病理类型包括腺癌(腺泡腺癌)、导管内癌、导管腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌以及神经内分泌肿瘤等。其中前列腺腺癌占95%以上,因此

通常我们所说的前列腺癌是指前列腺腺癌。

前列腺癌的病理分级推荐使用Gleason评分系统(表1)。该评分系统将前列腺癌组织分为主要分级区和次要分级区,每区按5级评分,主要分级区和次要分级区的Gleason分级值相加得到Gleason总评分即为其分化程度。例如,最多是4级细胞,第二多的如果是3级细胞,这位患者的评分就是4+3分。如果最多的是3级细胞,第二多的是4级细胞,其评分体系就是3+4分。分级越高,说明肿瘤分化越差,恶性程度越高(图3)。

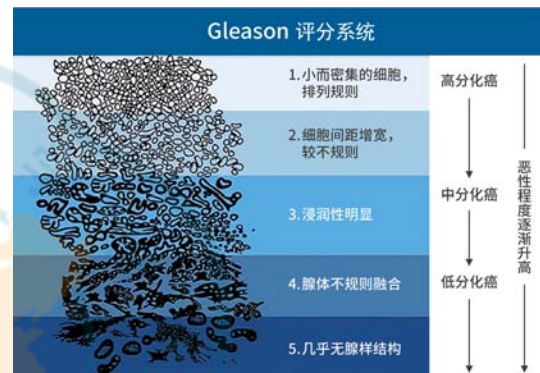


图3 Gleason评分系统

2014年国际泌尿病理协会共识会议上提出的一种新的分级系统,称为前列腺癌分级分组系统,根据Gleason总评分和疾病危险度将前列腺癌分为5个等级(表2)。

(五)前列腺癌分期

前列腺癌的分期是指前列腺癌的进展程度,以及淋巴结或其他器官是否有转移。肿瘤学专家创建了TNM系统来描述肿瘤的分期。该系统基于成

表1 Gleason评分系统

Gleason 分级	病理形态
1	由密集排列但相互分离的腺体构成境界清楚的肿瘤结节
2	肿瘤结节有向周围正常组织的微浸润,且腺体排列疏松,异型性大于1级
3	肿瘤性腺体大小不等,形态不规则,明显浸润性生长,但每个腺体均独立不融合,有清楚的管腔
4	肿瘤性腺体相互融合,形成筛孔状,或细胞环形排列,中间无腺腔形成
5	呈低分化癌表现,不形成明显的腺管,排列成实性细胞巢或单排及双排的细胞条索

表2 前列腺癌分级分组系统

ISUP 分级	Gleason 评分	描述
1	≤6分	仅由单个分离的、形态完好的腺体组成
2	3+4=7分	主要由形态完好的腺体组成,伴有较少的形态发育不良腺体/融合腺体/筛状腺体
3	4+3=7分	主要由发育不良的腺体/融合腺体/筛状腺体组成,伴少量形态完好的腺体
4	4+4=8分, 3+5=8分, 5+3=8分	仅由发育不良的腺体/融合腺体/筛状腺体组成;或者以形态完好的腺体为主,伴少量缺乏腺体分化的成分组成;或者以缺少腺体分化的成分为主,伴少量形态完好的腺体组成
5	9~10分	缺乏腺体形成结构(或伴坏死),伴或不伴腺体形态发育不良或融合腺体或筛状腺体

注:ISUP为国际泌尿病理协会

像扫描、活检和血液检查结果,字母T、N、M代表了癌细胞生长的不同区域:(1)T:局部肿瘤,描述主要(原发性)肿瘤大小以及是否已生长到前列腺以外的部位;(2)N:区域淋巴结,确定肿瘤是否已扩散到淋巴结;(3)M:远处转移,表明肿瘤是否已经扩散(转移)到骨盆以外的身体部位。根据检查结果,医师会为每个字母分配1个数字。数字越大,表示肿瘤(T)越大或肿瘤扩散(N、M)得越多。结合这些评分,就能为肿瘤分期。根据不同的T、N、M评分,前列腺癌分为I~IV期,数字越大,说明越接近晚期,预后也越差(图4,表3、4)。假设患者的前列腺癌TNM分期为T4N1M1,表示肿瘤已经生长到前列腺以外的部位(T4),并且已经扩散到附近淋巴结(N1)和身体的1个或多个远处部位(M1)。分期是描述肿瘤在体内的侵犯程度和扩散范围的一种方式,了解自己的分期对于预测病程和制定治疗计划非常重要。肿瘤分期在首次确诊时进行,也可以在治疗后进行,以确认分期有没有改变。

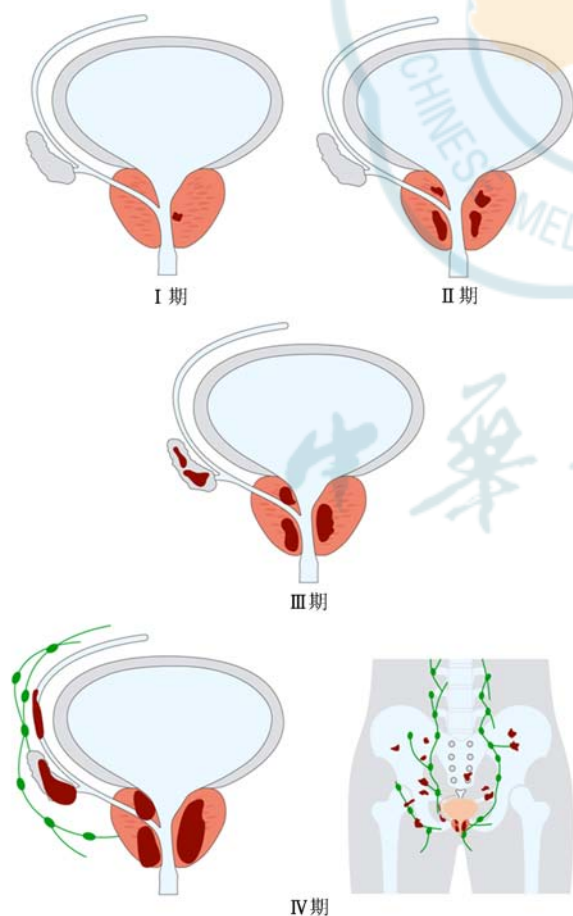


图4 前列腺癌分期示意图

(六)前列腺癌的基因检测

基因是我们体内细胞中的一小段DNA序列,

承担着许多重要的功能。基因会发生突变,有时可能导致疾病的发生,如恶性肿瘤、癌前病变、不典型增生等。基因检测可以发现这些有害的基因突变,帮助我们了解肿瘤的成因,并指导治疗方案的制定。因此,指南推荐前列腺癌患者进行以“提供遗传咨询”和“指导治疗决策”为目的的基因突变检测^[10]。

1. 提供遗传咨询

(1)为什么需要遗传咨询:有些基因突变是从父母那里遗传而来的,这些突变可能增加患某些肿瘤的风险。这些突变不仅可以传给子女,同时患者的兄弟姐妹或其他家庭成员也可能携带。如果患者有肿瘤家族病史,建议患者进行基因检测,以确定是否有遗传性肿瘤风险,该检测方法称为胚系检测。

(2)什么是胚系检测:胚系检测的目的是发现患者身体每个细胞中是否存在遗传突变。需要强调的是,拥有遗传突变并不意味着一定会患上肿瘤,但提示患某些肿瘤的概率较高。胚系基因检测通常通过采集血液、尿液、唾液或口腔黏膜的样本来进行。

(3)哪些前列腺癌患者需要进行胚系基因检测:①高危、极高危、局部晚期、转移性前列腺癌患者。②有特定家族肿瘤史的患者:家族中有多名直系亲属患有胆管癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、肾癌、黑色素瘤、小肠癌或尿路上皮癌,特别是确诊年龄在50岁及以下;以及有兄弟、父亲或其他家族成员在60岁前诊断为前列腺癌或因前列腺癌死亡。③特殊病理类型的前列腺癌患者:如具有导管内癌、导管腺癌成分或腺泡腺癌合并筛孔结构改变的患者。④已知家族成员携带致病基因突变。

(4)主要检测的基因类型:检测主要针对DNA损伤修复通路相关的基因,特别是BRCA2、BRCA1、ATM、PALB2、CHEK2、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2,其他DNA修复通路基因(CDK12、RAD51C、RAD51D、BRIP1、ATR、NBN、MRE11A、FAM175A、EPCAM)及HOXB13。

2. 指导治疗决策

(1)为什么基因检测可以指导治疗决策:通过对肿瘤组织或血液样本(血液样本中含有外周循环血液里的肿瘤DNA)的基因检测,可以发现导致肿瘤的基因突变,评估前列腺癌的侵袭性和恶性程度,并且可为治疗提供参考,评估患者是否对精准



表 3 前列腺癌 TNM 分期系统

分期	描述
原发肿瘤(临床T分期)	
Tx	原发肿瘤无法评估
T0	没有原发肿瘤证据
T1	不能被扪及和影像无法发现的临床隐性肿瘤
T1a	在 5% 或更少的切除组织中偶然的肿瘤病理发现
T1b	在 5% 以上的切除组织中偶然的肿瘤病理发现
T1c	穿刺活检证实的肿瘤(如由于 PSA 升高),累及单侧或者双侧叶,但不可扪及
T2	肿瘤可扪及,局限于前列腺之内
T2a	肿瘤限于单侧叶的二分之一或更少
T2b	肿瘤侵犯超过单侧叶的二分之一,但仅限于一叶
T2c	肿瘤侵犯两叶
T3	肿瘤侵犯包膜外,但未固定也未侵犯临近结构
T3a	包膜外侵犯(单侧或双侧)
T3b	肿瘤侵犯精囊(单侧或双侧)
T4	肿瘤固定或侵犯除精囊外的其他邻近组织结构,如外括约肌、直肠、膀胱、肛提肌和/或盆壁
原发肿瘤(病理T分期) ^a	
pT2	局限于器官内
pT3	前列腺包膜外受侵
pT3a	前列腺包膜外受侵(单侧或者双侧),或显微镜下可见侵及膀胱颈
pT3b	侵犯精囊
pT4	肿瘤固定或侵犯除精囊外的其他邻近组织结构,如外括约肌、直肠、膀胱、肛提肌和/或盆壁
区域淋巴结(N分期)	
Nx	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	区域淋巴结转移
远处转移(M分期) ^b	
M0	无远处转移
M1	远处转移
M1a	非区域淋巴结的转移
M1b	骨转移
M1c	其他部位转移,有或无骨转移

注:^a没有病理学T1分类;^b如果存在1处以上的转移,则按最晚期分类,M1c为最晚期

的靶向、分子等治疗敏感,比如多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂治疗,联合铂类的化疗,联合免疫及抗体偶联药物治疗等。这种对肿瘤细胞基因突变的检测称为体细胞检测。

(2)谁需要进行肿瘤检测:所有转移性激素敏感性前列腺癌患者,所有转移性去势抵抗性前列腺癌患者。

(3)主要检测的基因类型:①建议至少进行包含同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)基因胚系和体细胞变异的检测,包括BRCA2、BRCA1、ATM、PALB2、FANCL、RAD51B、RAD51C、RAD51D、BRIP1、BRAD1、CHEK1、

CHEK2、CDK12、RAD54L。②微卫星不稳定性和DNA错配修复缺陷的检测。③其他DNA修复基因:ATR、NBN、MRE11A、FANCA、MSH2、MSH6、GEN1、RAD51、FAM175A、EPCAM、PPP2R2A、HDAC2。④在研或已上市药物敏感性相关基因:ERCC3、RB1、AR、TP53、BRAF、PTEN、CDKN1B、CDKN2A、CDKN2B、CCND1、PIK3CA、PIK3CB、PIK3R1、AKT1、AKT3、RAF1。

如果在肿瘤组织检测中发现了与肿瘤发病风险相关的基因突变,但尚未进行胚系变异验证,建议患者在遗传咨询后再考虑是否进行进一步的检测。

五、前列腺癌的治疗

前列腺癌的治疗会根据前列腺癌的不同阶段

表 4 前列腺癌预后分组

分期	T	N	M	PSA(ng/ml)	ISUP 分级
I	cT1a~c, cT2a	N0	M0	<10	1
I	pT2	N0	M0	<10	1
II A	cT1a~c, cT2a, pT2	N0	M0	10≤PSA<20	1
II A	cT2b~c	N0	M0	<20	1
II B	T1~2	N0	M0	<20	2
II C	T1~2	N0	M0	<20	3
II C	T1~2	N0	M0	<20	4
III A	T1~2	N0	M0	≥20	1~4
III B	T3~4	N0	M0	任何	1~4
III C	任何	N0	M0	任何	5
IV A	任何	N1	M0	任何	任何
IV B	任何	任何	M1	任何	任何

注:T、N、M代表肿瘤TNM分期系统;T前面的字母c代表临床T分期,字母p代表病理T分期;PSA为前列腺特异性抗原;ISUP为国际泌尿病理协会

采取不同的治疗方式,一般分为局限性、局部进展性、复发、转移性激素敏感性以及去势抵抗性。关于治疗决策,需要患者和医师进行沟通后进行选择。患者所在地区和医保政策也许对治疗决策也会产生影响。每种治疗方法都有其自身的优缺点,根据肿瘤特征、总体状况及并发症、年龄、所在医院可采用的治疗选择、患者的个人喜好和价值观及决定等选择适合自己的治疗方案。

(一)局限性前列腺癌的治疗

根据确诊时 PSA 水平、Gleason 评分和 T 分期等特征,医护人员可以前列腺癌划分为从极低危到极高危的 5 个风险组(表 5)。

1. 局限性前列腺癌的初始治疗

局限性前列腺癌的治疗阶段分为前列腺癌的初始治疗和根治术后的辅助治疗。如果患者被诊断患有局限性前列腺癌,医师可能会建议患者通过保守治疗、根治性前列腺切除术、放射治疗、内分泌治疗或新的局部治疗技术等初始治疗方案来治疗

肿瘤。

(1)保守治疗:保守治疗也是一种治疗方式,通过主动监测或观察等待来完成。主动监测是患者在充分知情的前提下主动选择不即刻施行局部治疗而进行严密随访。观察等待是对不愿意或无法耐受治疗的患者予以观察,直至患者出现症状再使用一些缓解症状的姑息性治疗手段。

(2)根治性前列腺切除术:根治性前列腺切除术是治疗局限性前列腺癌有效的方法之一,通过手术切除整个前列腺及其周围可能受到侵犯的组织,包括精囊等,达到尽量完全切除肿瘤病灶的目的,同时在不影响肿瘤切除的情况下,尽量保护控尿及勃起功能。手术可通过开放、腹腔镜和机器人辅助腹腔镜的方式进行。机器人辅助腹腔镜手术可以缩短手术时间,减少术中失血。但治疗方式的选择应基于患者和医师的充分交流,术前应详细了解各种治疗方式的利弊以及可能的并发症。

(3)放射治疗(放疗):放疗使用高能量辐射(如

表 5 局限性前列腺癌的风险分层^[9]

复发风险分层	临床病理特征
极低危	同时具备以下特征:(1)T1c;(2)级别 1;(3)PSA<10 ng/ml,PSA 密度<0.15 ng/(ml·cm ³);(4)阳性针数不超过 1/3 系统穿刺针数,单针肿瘤所占比例≤50%
低危	同时具备以下特征且不符合极低危组标准:(1)T1~2a;(2)级别 1;(3)PSA<10 ng/ml
中危	至少具备以下 1 个中危风险因素且不符合高危或极高危组标准:(1)T2b~2c;(2)级别 2 或 3;(3)PSA 10~20 ng/ml
预后良好	同时具备以下特征:(1)具有 1 个中危风险因素;(2)级别 1 或 2;(3)<50% 穿刺阳性
预后不良	至少具备以下 1 个特征:(1)具有 2~3 个中危风险因素;(2)级别 3;(3)≥50% 穿刺阳性
高危	至少具备以下 1 个特征且不符合极高危组标准:(1)T3a;(2)级别 4 或 5;(3)PSA>20 ng/ml
极高危	至少具备以下 1 个特征:(1)T3b~4;(2)主要 Gleason 评分 5 分;(3)超过 4 处穿刺主要级别 4 或 5

注:PSA 为前列腺特异性抗原;ISUP 为国际泌尿病理协会,级别为 ISUP 分级

X 射线或 γ 射线)来杀死癌细胞和缩小肿瘤。放疗有时可以代替手术治疗肿瘤。此外,如果根治性前列腺切除术后 PSA 升高,也可能会建议进行放疗,以试图杀死可能残留的癌细胞。前列腺癌的放疗主要有 2 种类型:体外放疗(外照射放疗)和体内放疗(近距离放疗)。外照射放疗是在体外使用大型机器将辐射线靶向体内的肿瘤,辐射直接聚焦于肿瘤(以及肿瘤可能扩散的周围区域),同时尽量避开健康组织。治疗前患者将接受影像学检查,以绘制体内肿瘤的位置图,这样医师就能计算出照射部位及辐射剂量,在治疗过程中患者需保持不动,因此可能会安装定位装置来帮助患者保持静止。近距离放疗是通过将放射性物体放入肿瘤内或肿瘤附近,在体内进行放射治疗。

(4)内分泌治疗:睾酮作为人体内主要的雄激素,可促进前列腺癌的生长。前列腺癌常用的内分泌治疗是雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT),可以阻止体内产生睾酮或阻止癌细胞使用睾酮,从而可以缩小肿瘤或减缓肿瘤生长。ADT 的治疗方式包括手术去势(睾丸切除术)和药物去势(促黄体激素释放激素激动剂和拮抗剂)2 种方法。ADT 常与放疗同时进行,这样可以提高治疗效果。

(5)新的局部治疗技术:除了以上治疗方法外,局灶疗法也是局限性前列腺癌的治疗选择,如前列腺冷冻消融术、高强度聚焦超声等。

医师会根据患者的复发风险分层,建议采用以上治疗方法或治疗方法的组合作为初始治疗方案^[10]:①极低危及低危:若预期寿命 ≥ 10 年,可采取主动监测;若预期寿命 < 10 年,可选择前列腺癌根治术或放疗或观察等待。②中危:可选择前列腺癌根治术 \pm 盆腔淋巴结清扫术、放射治疗 \pm 同期 4~6 个月 ADT;或其他局部治疗。③高危及极高危:首选放射治疗+ADT(2~3 年)或前列腺癌根治术 \pm 盆腔淋巴结清扫,极高危患者也可选择放射治疗+ADT(3 年)+阿比特龙(2 年),预期寿命 ≤ 5 年且无症状的患者还可选择姑息性 ADT 治疗(促黄体激素释放激素激动剂)或观察。

2. 局限性前列腺癌根治术后的辅助治疗

对于接受根治性前列腺切除术作为初始治疗方案,根据风险分层、是否存在淋巴结转移及病理不良预后特征(切缘阳性、精囊侵犯、包膜外侵犯、或术后 PSA 可测 > 0.1 ng/ml)等情况,选择不同的辅助治疗方案,以达到消灭残留病灶、残余阳性淋

巴结及其他部位的微小转移灶的目的,从而延长生存时间。(1)极低危:无需术后辅助治疗。(2)低危:若无淋巴结转移或无多种高危特征,则观察随访;术后病理有不良预后特征且无淋巴结转移则需体外放疗;若已有淋巴结转移,则术后需 ADT \pm 体外放疗。(3)中危:术后病理有不良预后特征且无淋巴结转移,则需体外放疗;若已有淋巴结转移,则术后需 ADT \pm 体外放疗。(4)高危及极高危:有不良预后特征且无淋巴结转移,则需体外放疗;若已有淋巴结转移,则需 ADT \pm 体外放疗。

(二)局部进展性前列腺癌的治疗

局部进展性前列腺癌是处于早期前列腺癌和晚期前列腺癌(也叫转移性前列腺癌)的一种特殊的中间状态。先了解一下什么是早期前列腺和晚期前列腺,大致就能初步判断局部进展性前列腺癌面临治疗选择的难度。

所谓早期前列腺癌指前列腺癌病灶完全在前列腺内(分期 $\leq T2c$),同时并无盆腔腹膜后淋巴结转移和全身转移,这种分期下的前列腺癌通常采用手术等局部治疗措施能完全清除癌组织。晚期前列腺癌指已经出现全身转移或腹膜后淋巴结转移,通常难以通过手术等局部治疗手段控制肿瘤,主要依靠内分泌治疗和化疗等控制肿瘤延长患者寿命。局部进展性前列腺癌常表现为肿瘤组织已经突破前列腺包膜($\geq T3a$),或已经出现盆腔淋巴结转移(包括手术或放疗能覆盖区域),一旦血清 tPSA 超过 20 ng/ml,临床分期大概率会处于局部进展性分期。处于该分期的患者,局部治疗无论采用手术或放疗均能延长患者寿命,医师会根据本单位所掌握的资源、患者的年龄、肿瘤的恶性程度(如 Gleason 评分)、临床分期等提出手术或放疗的建议。

1. 前列腺根治性切除术:对于已经超出前列腺包膜外或伴盆腔淋巴结转移的局部进展性前列腺癌患者,进行前列腺根治性切除术,术后切缘阳性率(即肿瘤未能切净)较高。一项对接受机器人辅助根治性前列腺癌切除术患者的分析显示,分期越晚,切缘阳性风险越大:pT2、pT3、pT4 期的切缘阳性率分别为 23%、56% 和 77%^[16]。但即便出现切缘阳性,术后辅助放疗仍能明显降低复发的风险。

术前的新辅助治疗(即术前开始的药物治疗)可减小患者术后切缘阳性的风险,采用的新辅助治疗方案有传统内分泌治疗(如戈舍瑞林,或亮丙瑞林,或曲普瑞林,统称 ADT),或传统内分泌治疗+新型雄激素通路抑制剂(如 ADT+阿比特龙+泼尼松,

或+恩扎卢胺,或+阿帕他胺,或+瑞维鲁胺等),也有 ADT+多西他赛化疗等更为激进的新辅助治疗方案,以上这些方案对于降低术后切缘阳性率均有一定作用,但能否最终延长患者寿命还有待观察,毕竟切缘转阴并不意味着能消灭局部进展性前列腺癌患者可能存在的远处转移。

对于局部进展性前列腺癌,前列腺根治性切除术后出现切缘阳性者,通常需要定期复查血清 tPSA,如果逐渐升高(半年内应每个月检查 1 次),需在血清 tPSA > 0.1 ng/ml 时(建议不要超过 0.25 ng/ml)进行挽救性辅助放疗^[17]。如果术后病理显示侵犯精囊或盆腔淋巴结转移,则建议进行辅助放疗(术后 3~6 个月内)并同时联合内分泌治疗 1~2 年。

从以上建议可以看出,局部进展性前列腺癌单凭手术等局部根治性治疗多难以控制肿瘤,即便采取手术治疗,也应该是综合治疗(即术前新辅助治疗+手术根治性切除+术后辅助放疗及联合术后辅助内分泌治疗)的其中一种措施。

2. 前列腺根治性放疗:目前对于局部进展性前列腺癌,前列腺根治性放疗是各国际指南推荐的治疗措施,同时辅以内分泌药物治疗以达到更好的疾病控制效果。相较于手术,根治性放疗总体创伤较小,在保留控尿能力和性功能上更有优势^[18]。因此如果患者年龄 > 70 岁,或提出要保留性功能(局部进展性患者手术则难以保留与勃起功能相关的神经),或伴有比较严重的心肺疾病或其他恶性度较高的肿瘤等,医师多会建议以放疗为基础的综合治疗。

(三)复发前列腺癌的治疗

局部前列腺癌或局部晚期前列腺癌患者在接受根治性手术或根治性放疗后,有可能会发生复发。复发的病灶可能在前列腺、盆腔淋巴结,也可能在前列腺周围的组织或身体其他部位。在影像学检查正常的前提下,一般将前列腺癌根治性手术后连续 2 次或 2 次以上检测到 PSA \geq 0.1 ng/ml 定义为生化复发。而根治性放疗后无论是否接受内分泌治疗,PSA 较最低值升高 2 ng/ml,则为根治性放疗后生化复发。后续的治疗方案取决于复发病灶的所在位置。医师会建议患者进行 MRI、PET/CT、PSMA-PET/CT 扫描或骨扫描等影像学检查,以明确肿瘤复发情况,从而决定治疗方案。

1. 前列腺癌根治术后复发的治疗:对于局部复发和生化复发,医师可能建议进行挽救性放疗,或挽救性放疗联合内分泌治疗;若患者存在放疗禁忌

或不愿意接受放疗,也可以单独采用 ADT 治疗;低危患者中预期寿命 < 10 年或拒绝接受挽救性治疗的,可观察随访。

2. 前列腺癌根治性放疗后复发的治疗:若患者尚未出现远处转移且 PSA 倍增时间 < 9 个月,可采用单独 ADT 治疗或 ADT 联合新型内分泌药物治疗;若 PSA 倍增时间 > 9 个月,可随访观察。当患者再次进行前列腺穿刺活检确诊复发后,还可采用局部再治疗,如冷冻治疗、高能聚焦超声等。若患者出现了远处转移,则以全身治疗为主,转移灶可行姑息性放疗以缓解症状,提高生活质量。

(四)转移性激素敏感性前列腺癌的治疗

前列腺癌可以扩散到盆腔区域以外的其他器官或淋巴结,这称为转移性。扩散到其他器官或淋巴结中的肿瘤称为转移灶。转移性疾病通常难以治愈,医师将尝试减慢肿瘤和转移灶的生长,延缓疾病的发展。转移性激素敏感性前列腺癌的治疗分为高瘤负荷和低瘤负荷,高瘤负荷指出现 \geq 4 个骨转移灶(其中 \geq 1 个骨转移位于盆腔或脊柱以外)或出现内脏转移,不含以上因素则定义为低瘤负荷。

顾名思义,转移性激素敏感性前列腺癌主要采用激素治疗。ADT 包括多种实施方案,其中,单纯去势(外科或者药物去势)是最广为接受的核心治疗方式。在治疗晚期前列腺癌时,通常会在 ADT 的基础上增加新型内分泌治疗,它可以防止肿瘤进一步生长和扩散。(1)低瘤负荷:ADT 治疗联合新型内分泌治疗(阿比特龙/泼尼松、恩扎卢胺、阿帕他胺、达罗他胺+多西他赛),或联合局部放疗。(2)高瘤负荷:可选三药治疗,如 ADT+化疗药物(多西他赛)+新型内分泌治疗(阿比特龙或达罗他胺);也可选用二药治疗,如 ADT 治疗联合新型内分泌治疗(阿比特龙/泼尼松、恩扎卢胺、阿帕他胺、瑞维鲁胺)。

(五)去势抵抗性前列腺癌的治疗

如果去势治疗(包括手术去势和药物去势)已经无法抑制前列腺癌细胞的生长,即前列腺癌细胞不再完全依赖雄激素来维持生长,这种情况被称为去势抵抗性前列腺癌(castrate-resistant prostate cancer, CRPC)。一般状况下,CRPC 无法治愈,CRPC 的治疗应在维持去势治疗的基础上进行。除 ADT 外,治疗 CRPC 的方法还包括二线内分泌治疗、化疗、免疫疗法、生物标志物靶向治疗和放射性药物治疗,或这些治疗方法的组合。



1. 非转移性 CRPC 的治疗:非转移性 CRPC 指在维持去势状态下,PSA 持续升高,但传统影像学检查没有发现转移灶。对于转移风险较高的患者,在 ADT 治疗基础上建议联合阿帕他胺、达罗他胺、恩扎卢胺或阿比特龙,或联合其他二线内分泌治疗,或 PSMA-PET/CT 引导下转移灶放疗。对于转移风险较低的患者,可观察或使用其他二线内分泌治疗。

2. 转移性 CRPC(mCRPC)的治疗:mCRPC 指在维持去势状态下(血清睾酮水平 <50 ng/dl 或 <1.7 nmol/L),影像学检查发现转移灶,并且出现血清 PSA 进展(PSA >1 ng/ml,且至少间隔 1 周监测 PSA,连续 2 次较基础值升高 $>50\%$)或影像学进展(出现明确的新发病灶;骨扫描提示 ≥ 2 处新发骨病灶;CT 或 MRI 提示软组织病灶进展)。mCRPC 需要在多学科团队协作下,根据患者体能状态、症状、疾病严重程度、病理特征和患者意愿选择药物治疗方案,同时要考虑既往药物对转移性激素敏感性前列腺癌的治疗效果。

mCRPC 以全身治疗为主。除继续 ADT 治疗外,还包括新型内分泌治疗、化疗、核素治疗、免疫治疗,并可根据基因检测结果采用精准治疗。若既往未接受过新型内分泌治疗,在维持性去势治疗的基础上可加用新型内分泌药物,如阿比特龙、瑞维鲁胺/恩扎卢胺。这两类药物的作用机制不同,阿比特龙可阻止睾酮的产生,瑞维鲁胺和恩扎卢胺阻断雄激素与其受体结合。

(1) 化疗:以多西他赛为基础的化疗也是 mCRPC 的标准治疗方案之一。卡巴他赛是一种半合成的紫杉烷衍生物,与多西他赛相比,周围神经病变不良反应发生率较低。因此,不适合选择多西他赛方案或者已存在轻度周围神经病变的患者,可以考虑卡巴他赛方案化疗。此外,米托蒽醌+泼尼松方案也是一种有效的化疗选择方案,可以用于多西他赛无法耐受或者治疗失败的患者。另外可用于前列腺癌的化疗药物还有依托泊苷以及铂类药物。

(2) 精准治疗:靶向治疗仅适用于携带特定基因突变的 mCRPC 患者。前列腺癌主要的精准治疗药物为 PARP 抑制剂,包括奥拉帕利、尼拉帕利和他拉唑帕利,奥拉帕利和他拉唑帕利用于 HRR 突变的患者,尼拉帕利用于 BRCA 突变的患者。若患者具有上述突变且既往未接受过新型内分泌治疗和化疗,可使用 PARP 抑制剂联合内分泌治疗,如

奥拉帕利+阿比特龙(HRR 突变患者)、他拉唑帕利+恩扎卢胺(HRR 突变患者)、尼拉帕利+阿比特龙(BRCA 突变患者)。若患者具有上述突变但既往新型内分泌治疗失败,可选择 PARP 抑制剂单药,如奥拉帕利(HRR 突变患者)。

(3) 免疫治疗:免疫治疗药物可增强人体自身的免疫系统来对抗肿瘤。然而,前列腺癌的免疫疗法仅适用于部分患者。免疫治疗药物包括肿瘤疫苗和免疫检查点抑制剂。Sipuleucel-T 作为首个新型肿瘤疫苗,早在 2010 年 4 月已获得美国食品药品监督管理局批准用于症状很轻或没有症状的 mCRPC 患者。首先,从患者体内采集免疫细胞并送往实验室,然后激活免疫细胞,使其能够识别并靶向前列腺癌细胞,最后,将免疫细胞注射回体内,在体内攻击癌细胞。但对于前列腺癌已经扩散到内脏的患者,则不建议使用,常见不良反应有头痛、发热、寒战等流感样症状。帕博利珠单抗是免疫检查点抑制剂,可以恢复免疫系统检测和摧毁癌细胞的能力,但仅推荐用于检测出错配修复缺陷及微卫星高度不稳定型 mCRPC 患者。

(4) 放射性药物:放射性药物是一种含有放射性物质的药物,能够释放射线来杀死癌细胞,但辐射距离较短,只有 1~2 毫米,因此肿瘤附近的健康组织基本不会受到伤害,对周围人也很安全。常用的放射性药物包括镭-223(^{223}Ra)和镥-177(^{177}Lu)。 ^{223}Ra 聚集在骨转移灶中并释放辐射,可以杀死转移到此处的癌细胞,并缓解骨痛,用于已经转移到骨骼但尚未扩散到其他器官的前列腺癌。 ^{177}Lu 是一种靶向放射性药物,该疗法结合了靶向药物与治疗性放射性同位素,通过静脉给药后,与表达 PSMA 的前列腺癌细胞结合,随后释放射线杀伤癌细胞。治疗期间患者需要进行 PSMA-PET 扫描,以确定这种疗法是否有效。

医师会根据患者既往所采用的治疗方法,选择不同的治疗方案(表 6)。

(六) 治疗相关不良反应及应对

每种治疗方法都有可能带来不良反应,并因此会对患者的日常生活产生一定影响。

1. 手术不良反应

根治性前列腺切除术导致的不良反应主要为尿失禁和勃起功能障碍。

(1) 尿失禁:根治性前列腺切除术导致的尿失禁(憋不住尿)通常是暂时性的,大多数患者会在数月后逐渐恢复对排尿的控制。前列腺癌术后尿失

表 6 转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗^[10]

分级治疗阶段	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
既往未经新型内分泌治疗和化疗	阿比特龙/泼尼松 恩扎卢胺 多西他赛 ²²³ Ra(骨转移) 奥拉帕利+阿比特龙(HRR 突变) 他拉唑帕利+恩扎卢胺(HRR 突变) 尼拉帕利+阿比特龙(BRCA 突变)	瑞维鲁胺 Sipuleucel-T	阿帕他胺 达罗他胺 寡转移灶 SBRT+阿比特龙 奥拉帕利+阿比特龙 他拉唑帕利+恩扎卢胺
既往新型内分泌治疗失败且未经化疗	多西他赛 奥拉帕利(HRR 突变) ²²³ Ra(骨转移)	恩扎卢胺/阿比特龙/泼尼松 卡巴他赛 Sipuleucel-T 恩扎卢胺+多西他赛	阿比特龙/地塞米松
既往多西他赛化疗失败且未经新型内分泌治疗	阿比特龙/泼尼松 恩扎卢胺 奥拉帕利(HRR 突变) ²²³ Ra(骨转移)	卡巴他赛 瑞维鲁胺	-
既往新型内分泌治疗和多西他赛化疗失败	奥拉帕利(HRR 突变)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+标准治疗 ²²³ Ra(骨转移) 多西他赛再尝试	帕博利珠单抗 ²²³ Ra+恩扎卢胺 米托蒽醌 含铂类化疗药物 依托泊苷

注:SBRT为立体定向放射治疗;截至2025年10月,在中国瑞维鲁胺尚未获批转移性去势抵抗性前列腺癌适应证,奥拉帕利尚未获批转移性去势抵抗性前列腺癌伴HRR突变适应证;-为无数据

禁治疗策略包括保守治疗和手术治疗,保守治疗包括盆底肌肉锻炼、电刺激、体外电磁波治疗、阴茎夹及生活方式调整,保守治疗效果不佳可尝试人工吊带或人工括约肌等手术治疗。

(2)勃起功能障碍:前列腺癌手术是否寻求保留勃起神经的方式需要考虑肿瘤的侵袭范围、患者年龄、术前的勃起功能等方面。多数患者不适合保留性神经,其术后的勃起功能障碍将会是永久的。对于适合保留性神经的患者,在实施了保留性神经的前列腺癌手术后,勃起功能可能会在术后几个月到2年内逐渐改善。但是,患者也可能永远无法恢复以前的勃起功能,需要进行辅助药物或手术治疗。治疗方案包括服用药物、向阴茎注射药物、使用真空收缩装置以及植入使阴茎勃起的手术植入物。

2. 放疗不良反应

放疗的常见不良反应是排尿和排便问题、勃起功能障碍和疲劳。

(1)排尿和排便问题:包括尿频、排尿时烧灼感、血尿、腹泻、便血等,通常会在几周后减轻或消失,但也可能会较长时间持续。

(2)勃起功能障碍:放疗会损伤控制勃起的神经,在放疗后1~3年内开始出现勃起功能障碍,然后逐渐恶化。放疗联合ADT治疗会增加发生勃起功能障碍的概率。

(3)疲劳:放疗后数周到数月内感到疲倦也很常见,适当的锻炼、充足的营养和休息可减轻疲劳。

3. 化疗不良反应

多西他赛化疗导致的不良反应包括骨髓抑制、过敏反应及体液潴留等。

(1)骨髓抑制:主要包括白细胞减少、中性粒细胞下降、贫血以及血小板下降。化疗期间需密切监测血常规,以便早期发现化疗相关骨髓抑制的发生,轻者可予以升血细胞或血小板的药物,严重血小板下降及贫血时需输血治疗。

(2)过敏反应:轻者仅出现局部皮肤反应,如瘙痒、面红、皮疹,严重者可发生呼吸、循环障碍,甚至休克等。输注多西他赛过程中需要进行心电监测,轻度过敏反应可减慢滴注速度,中度过敏需暂停输注,静脉注射抗组胺药物和糖皮质激素,发生过敏性休克时立即注射肾上腺素,出现低血压时还需使用升压药物。

(3)其他:包括体液潴留(表现为外周性水肿、体重增加等)、药物外渗以及消化道症状(恶心、呕吐等)。这些不良反应发生率不高,且比较容易控制,一般不会造成严重不良后果。

4. 新型内分泌治疗不良反应

阿比特龙的临床常见不良反应是外周水肿、低钾血症(偶表现为双下肢无力)、高血压和尿路感染。其他重要的不良反应包括心脏疾病、肝脏不良



反应、骨折和过敏性肺炎,联合应用皮质类固醇激素能够降低这些药物不良反应的发生率和严重程度,但长期使用激素容易导致血糖、血脂等代谢异常,有高血压和糖尿病的患者需加强监测。恩扎卢胺和阿帕他胺常见的不良反应为疲乏、关节痛、皮疹、食欲下降、跌倒、体重降低、高血压、潮热、腹泻、骨折和精神损害等,有癫痫病史尽量避免使用。

5. PARP 抑制剂不良反应

常见不良反应以血液学和消化系统为主。血液学不良反应主要包括贫血、血小板减少和中性粒细胞减少等。消化系统不良反应包括恶心、呕吐、食欲减退、腹泻和便秘等。奥拉帕利相关不良反应通常在启动治疗后的前 3 个月出现,并在 6 个月内缓解,多数患者的不良反应可通过支持治疗、减量 and 暂停用药来缓解,80% 的患者未因不良事件终止治疗^[19]。

6. 核素治疗不良反应

放射性核素通过肠道排出体外,因此常见的不良反应是恶心、腹泻和呕吐。放射性核素治疗期间,患者应多喝水,加快尿液排泄以清除体内的放射性药物,还应尽量减少与家属及公众的接触,做好隔离防护,如 2 d 内限制与家中其他人(小于 1 m)、7 d 内限制与儿童和孕妇密切接触,7 d 内避免性行为。

在前列腺癌治疗中,医师需要结合患者的实际情况,尽可能考虑到治疗方法的不良反应,使患者在得到最佳治疗效果的同时尽量减少不良反应的发生,减少对患者日常生活的影响。

六、前列腺癌的随访

前列腺癌治疗后依然存在局部复发和远处转移的风险,患者还需要进行规律的随访。随访的目的在于评估肿瘤中长期治疗效果、器官功能(尿控和勃起功能)恢复情况、治疗依从性、监测治疗相关并发症和不良反应、早期发现肿瘤复发和及时开展后续治疗以及心理支持。患者在不同时期和接受不同方式的治疗后,应该和医师交流,确定随访的内容和周期。

(一)治愈性治疗后的随访

治愈性治疗包括根治性前列腺切除术和根治性放疗。PSA 在前列腺癌的诊断中有重要价值,也是前列腺癌随访的基石。治疗后的 PSA 上升,可能提示肿瘤的复发。高危前列腺癌的局部复发也可能不伴 PSA 升高。直肠指检结合 PSA 可以检测出绝大部分复发的情况。根治性前列腺切除术后

PSA < 0.01 ng/ml,放疗后 PSA 最低值 < 0.5 ng/ml,提示较好的治疗结果。

1. 随访内容:相关病史、心理状况、疾病进展迹象、血清 PSA、治疗相关并发症、直肠指检和尿控/勃起功能随访。

2. 随访周期:治疗后 3 年内每 6 个月随访 1 次。病情平稳,3 年后至少每 12 个月随访 1 次。医师也会根据 PSA 变化建议进行盆腔 MRI、骨扫描或 PSMA-PET/CT 检查,并依据随访结果决定治疗方案是否需要更改。

(二)综合治疗后的随访

综合治疗主要是指 ADT 为基础的治疗,包括去势治疗基础上的化疗、新型雄激素受体通路阻断药物和 PARP 抑制剂的应用等。综合治疗随访除了监测 PSA 水平外,很重要的要监测睾酮水平,以确定是否病情进展到 CRPC 状态。睾酮去势水平定义为睾酮水平 < 50 ng/dl (1.7 nmol/L)。

去势治疗会潜在影响患者的肝肾功能、色素、脂代谢和糖化血红蛋白(glycated haemoglobin, HbA1c),因而这些也是建议的随访指标。长期去势治疗会导致骨质丢失,甚至引起骨折,建议接受去势治疗的患者在治疗开始前和治疗期间进行骨密度检测。如果 PSA 水平稳定,无症状的患者通常不需要进行骨扫描;有骨痛或 PSA 进展的患者,建议进行骨扫描、全身 MRI 或 PSMA-PET/CT 检查。

1. 随访内容:血清 PSA、血清睾酮水平、肾功能指标、肝功能指标、代谢指标(包括 HbA1c 和血脂水平)、血红蛋白、维生素 D 和血清钙水平、骨密度、心脑血管疾病监测和认知水平评估。

2. 随访周期:至少 3 ~ 6 个月 1 次。

随访的方案依患者所处的激素敏感状态或去势难治性状态,及是否伴有转移等因素而异。最优的随访方案依然在探索中,目前的建议是依据疾病分期、症状、预后因素和所接受的治疗制定个体化的随访方案。

主编专家 叶定伟(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系)

编委专家(按姓氏汉语拼音字母排序) 毕建斌(中国医科大学附属第一医院泌尿外科)、崔殿生(湖北省肿瘤医院泌尿外科)、何志嵩(北京大学第一医院泌尿外科)、李永红(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科)、梁朝朝(安徽医科大学第一附属医院泌尿外科)、廖洪(四川省肿瘤医院泌尿外科)、刘明(北京医院泌尿外科)、刘南(重庆大学附属肿瘤医院泌尿外科)、刘志宇(大连医科大学附属第二医院泌尿外科)、蒙清贵(广西医科大学附属肿瘤医院泌尿外科)、秦晓健(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、史本康(山东大学齐鲁



医院泌尿外科)、王小林(南通市肿瘤医院泌尿外科)、魏强(四川大学华西医院泌尿外科)、吴芑(南方医科大学南方医院泌尿外科)、肖克峰(深圳市人民医院泌尿外科)、谢宇(湖南省肿瘤医院泌尿外科)、邢金春(厦门大学附属第一医院泌尿外科)、薛波新(苏州大学附属第二医院泌尿外科)、杨勇(北京大学肿瘤医院泌尿外科)、曾宇(辽宁省肿瘤医院泌尿外科)、张凯(北京和睦家医院泌尿外科)、张庆云(广西医科大学附属肿瘤医院泌尿外科)、朱刚(北京和睦家医院泌尿外科)、朱绍兴(福建医科大学附属协和医院泌尿外科)、邹青(江苏省肿瘤医院泌尿外科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] Wang FQ, Wang CC, Xia HF, et al. Burden of prostate cancer in china, 1990-2019: findings from the 2019 Global Burden of Disease study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:853623. DOI: 10.3389/fendo.2022.853623.
- [3] Qi JL, Li ML, Wang LJ, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: an analysis of national mortality surveillance data[J]. *Lancet Public Health*, 2023, 8(12):e943-e955. DOI:10.1016/S2468-2667(23)00211-6.
- [4] 李纪宾, 王宝华, 邹小农, 等. 前列腺癌的筛查策略现状及中国前列腺癌筛查专家共识[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2024, 31(4):201-217. DOI:10.13455/j.cnki.cjcor.113494-2024-2024-0065.
- [5] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志* 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [6] U.S. National Cancer Institute. Cancer stat facts: prostate cancer[EB/OL]. (2025-07-02) [2025-09-28]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
- [7] Zeng HM, Zheng RS, Sun KX, et al. Cancer survival statistics in China 2019-2021: a multicenter, population-based study [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(3):203-213. DOI:10.1016/j.jncc.2024.06.005.
- [8] 赫捷, 陈万青, 李霓, 等. 中国前列腺癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(1):29-53. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20211226-00975.
- [9] National Comprehensive Cancer Network. Guidelines for patients-prostate cancer: early stage (version 2024) [EB/OL]. [2025-04-28]. <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=49>.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)前列腺癌诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. Guidelines for patients-prostate cancer: advanced stage (version 2024) [EB/OL]. [2025-04-28]. <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=50>.
- [12] 中华医学会泌尿外科学分会前列腺癌联盟. 中国前列腺癌早期诊断专家共识[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(8): 561-564. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.08.001.
- [13] 谭炳超. 经直肠前列腺癌超声表现与超声引导下穿刺活检在前列腺疾病诊断中的应用价值及临床检出率的观察[J]. *现代医用影像学*, 2021, 30(9):1695-1697.
- [14] 赵云鹏, 马振县, 聂芳. 超声新技术在前列腺癌诊断中的应用进展[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2023, 49(6): 85-90. DOI:10.13885/j.issn.1000-2812.2023.06.014.
- [15] 中华医学会男科学分会, 前列腺穿刺活检专家共识编写组. 前列腺穿刺活检专家共识[J]. *中华男科学杂志*, 2022, 28(5):462-470. DOI:10.13263/j.cnki.nja.2022.05.013.
- [16] Qu WG, Yu SB, Tao J, et al. Evaluating incidence, location, and predictors of positive surgical margin among Chinese men undergoing robot-assisted radical prostatectomy[J]. *Cancer Control*, 2021, 28: 10732748211055265. DOI: 10.1177/10732748211055265.
- [17] Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10260): 1413-1421. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1.
- [18] Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988-2006[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(1):88-95. DOI:10.1016/j.eururo.2010.10.003.
- [19] 中国医师协会泌尿外科医师分会共识专家组. PARP 抑制剂治疗前列腺癌不良反应预防及管理中国专家共识[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(7):489-497. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.07.001.

