

临床局限性前列腺癌：AUA/ASTRO/SUO 指南

Martin G. Sanda, MD; Ronald C. Chen, MD; Tony Crispino; Stephen Freedland, MD; Kirsten Greene, MD; Laurence H. Klotz, MD; Danil V. Makarov, MD; Joel B. Nelson, MD; James Reston, PhD; George Rodrigues, MD; Howard M. Sandler, MD; Mary Ellen Taplin, MD; Jeffrey A. Cadeddu, MD

前言：

目的

前列腺癌诊断后，患者将面临多种治疗方案的选择。治疗选择会受到患者因素及肿瘤严重程度或侵袭性的影响。根据肿瘤的侵袭性对患者进行分组对前列腺癌治疗方案的制定至关重要。因此，制定局限性前列腺癌治疗指南的目的应包括以下两点：首先是建立一个对肿瘤严重程度（或风险分组）分层的临床框架来帮助确定治疗方案；其次是指导实施所选择的治疗方案的具体细节，这些治疗包括：主动监测、观察等待、前列腺癌根治术、放疗、冷冻手术、高能聚焦超声疗法（HIFU）和局部治疗。针对局限性前列腺癌在首次明确治疗后仍持续存在或复发的补救性治疗的选择，以及对局部晚期/转移性前列腺癌基本治疗方案的内容，则未在本指南的范围内。本指南的目录见表 1 所示。

I. 指南说明

共同决策

1. 在局限性前列腺癌患者咨询并确定治疗方案时，应由医生和患者共同制定治疗策略，并明确考虑肿瘤的严重程度（风险分组）、患者的价值观和偏好、预期寿命、治疗前的一般功能状态和泌尿生殖系统的症状、预期的治疗后功能状态以及可能的补救治疗措施。（强烈推荐；证据等级：A 级）
2. 应向前列腺癌患者强调关于可调整的健康相关行为或危险因素（如吸烟和肥胖）的重要性。（专家意见）
3. 临床医生应鼓励患者尽可能地与不同的前列腺癌治疗专家会面（例如泌尿外科、放射肿瘤科和/或临床肿瘤科）从而确定更为明智的治疗决策。（中等推荐；证据等级：B 级）
4. 有效的前列腺癌治疗决策需要临床医生告知患者所选择/推荐的治疗方案的短期和长期并发症或副作用。（临床原则）
5. 临床医生应告知适合患者的合适临床试验，并鼓励患者在符合入组条件的情况下考虑参加临床试验（专家意见）。

表 1. 局限性前列腺癌指南目录		
章节	副标题	指南页码
I. 前言		NA
	A. 指南陈述	
	B. 方法学	
	C. 危险分层	
II. 共同决策		1-5
III. 根据肿瘤严重程度/危险分层的治疗选择		6-27
	A. 极低危/低危	6-14
	B. 中危	15-21
	C. 高危	22-27
IV. 具体治疗方案的推荐方法和细节		28-60
	A. 主动监测	28-33
	B. 前列腺癌根治术	34-41
	C. 放疗	42-49
	D. 全腺体冷冻手术	50-56
	E. 高能聚焦超声疗法HIFU/局部治疗	57-60
V. 结果预期及管理		
	A. 治疗副作用以及健康相关生活质量 HRQOL	61-65
	B. 治疗后随访	66-68
VI. 未来方向		NA

根据肿瘤严重程度/危险分层的治疗选择

极低危/低危患者

6. 对于无症状的极低危或低危局限性前列腺癌患者，临床医生不应进行盆腹腔 CT 或常规骨扫描。（强烈推荐；证据等级：C 级）
7. 对于极低危局限性前列腺癌患者，临床医生应将主动监测作为最佳的治疗模式进行推荐。（强烈推荐；证据等级：A 级）
8. 对于多数低危局限性前列腺癌患者，临床医生应优先推荐主动监测作为首选的治疗模式。（中等推荐；证据等级：B 级）
9. 对于部分接受主动监测疾病进展风险较高的患者，临床医生可以推荐根治性治疗（即前列腺癌根治术或放疗）（有条件推荐；证据等级：B 级）
10. 对于低危局限性前列腺癌患者，在接受根治性放疗时不应推荐同步给予 ADT 治疗，但需通过缩小前列腺体积以便接受近距离放疗的患者可以考虑 ADT 治疗。（强烈推荐；证据等级：B 级）
11. 临床医生应告知考虑进行全腺体冷冻手术的低危前列腺癌患者，这种治疗的具有相当的副作用，且尚没有证据证实其与主动监测相比所显示的生存优势。（有条件推荐；证据等级：C 级）
12. 临床医生应告知考虑接受局部治疗或高能聚焦超声疗法（HIFU）的低危前列腺癌患者，由于缺乏可靠的疗效证据，这些干预措施并非标准的治疗选择。（专家意见）
13. 对于预期寿命≤5年的低危局限性前列腺癌患者，临床医生应建议患者进行观察等待。（强烈推荐；证据等级：B 级）
14. 对于大多数低危局限性前列腺癌患者，尚缺乏确切的基于组织基因生物标志物协助筛选适合主动监测的患者。（专家意见）

中危患者

15. 临床医生应考虑通过 CT 或 MRI 和骨扫描来对预后不佳的中危局限性前列腺癌患者进行分期。（专家意见）
16. 临床医生应将前列腺癌根治术或根治性放疗联合雄激素剥夺疗法（ADT）作为中危局限性前列腺癌患者的标准治疗。（强烈推荐；证据等级：A 级）
17. 临床医生应告诉患者，虽然证据强度不如放疗联合 ADT，但对于预后较好的中危前列腺癌，单纯放疗可以选择。（适度推荐；证据等级：B 级）
18. 对于某些选择性的中危局限性前列腺癌患者，临床医生可以考虑推荐其他治疗选择，如冷冻手术。（有条件推荐；证据等级：C 级）
19. 在部分选择性的预后较好的中危局限性前列腺癌患者中，可以考虑主动监测。但同时应告知患者这种治疗相比根治性治疗有更高的转移风险。（有条件推荐；证据等级：C 级）
20. 临床医生应对预期寿命≤5年的中危局限性前列腺癌患者推荐进行观察等待。（强烈推荐；证据等级：A 级）
21. 临床医生应告知考虑进行局部治疗或HIFU治疗的中危前列腺癌患者，由于缺乏确切的临床疗效证据，这些干预措施并非标准的治

疗选择。（专家意见）

高危患者

22. 临床医生应通过 CT 或 MRI 和骨扫描对高危局限性前列腺癌患者进行分期。（临床原则）
23. 临床医生应优先推荐高危局限性前列腺癌患者接受前列腺癌根治术或根治性放疗联合 ADT 治疗作为标准的治疗方案。（强烈推荐；证据等级：A 级）
24. 临床医生不应推荐高危局限性前列腺癌患者进行主动监测。而只有在预期寿命有限（≤5 年）且无症状的高危患者中，才可能考虑推荐观察等待。（适度推荐；证据等级：C 级）
25. 对于高危局限性前列腺癌患者，不应推荐在临床试验之外接受冷冻手术，局部治疗和 HIFU 治疗。（专家意见）
26. 除非患者的预期寿命有限且局部症状较轻，否则临床医生不应推荐高危局限性前列腺癌患者进行单纯 ADT 治疗。（强烈推荐；证据等级：A 级）
27. 临床医生可以考虑为患有高危局限性前列腺癌且具有癌症家族病史（例如乳腺癌，卵巢癌，胰腺癌，其他胃肠道肿瘤，淋巴瘤）的患者（及其家人）进行遗传咨询。（专家意见）

不同治疗方案的推荐方法和具体细节

主动监测

28. 选择主动监测的局限性前列腺癌患者应有准确的疾病分期，包括采用超声或 MRI 引导的系统活检。（临床原则）
29. 选择主动监测的局限性前列腺癌患者应接受常规 PSA 检查和直肠指检。（强烈推荐；证据等级：B 级）
30. 应鼓励选择主动监测的局限性前列腺癌患者，在最初的两年内接受确诊活检，及相关的监测活检。（临床原则）
31. 临床医生可考虑将多参数前列腺 MRI 检查纳入到局限性前列腺癌患者的主动监测中。（专家意见）
32. 基于组织的基因生物标志检测在局限性前列腺癌患者的主动监测中价值不明确，因此没有必要纳入到随访检查中。（专家意见）
33. 临床医生应建议选择主动监测并在病情评估中出现进展的局限性前列腺癌患者进行根治性治疗。（适度推荐；证据等级：B 级）

前列腺癌根治术

34. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，年轻或健康的男性（如<65 岁或预期寿命>10 岁）比老年患者更可能从前列腺癌根治术中达到肿瘤控制。（强烈推荐；证据等级：B 级）
35. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，开放和机器人辅助前列腺癌根治术具有相似的肿瘤控制，尿控恢复和性功能恢复效果。（适度推荐；证据等级：C 级）
36. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，机器人/腹腔镜手术或经会阴手术术式的出血量会少于耻骨后开放手术。（强烈推荐；证据

等级：B 级）

37. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，与不保留神经相比，神经保留术式能更好地促进勃起功能恢复。（强烈推荐；证据等级：A 级）
38. 临床医生不应在临床试验之外对选择前列腺癌根治术的局限性前列腺癌患者使用新辅助ADT治疗或其他系统治疗。（强烈推荐；证据等级：A 级）
39. 临床医生应告知考虑接受前列腺癌根治术的局限性前列腺癌患者，与年轻患者相比，老年患者在术后出现永久性勃起功能障碍和尿失禁的概率更高。（强烈推荐；证据等级：B 级）
40. 所有接受前列腺癌根治术的局限性前列腺癌患者均可考虑进行盆腔淋巴结清扫术。推荐对预后不佳的中危或高危前列腺癌患者进行盆腔淋巴结清扫术。应告知患者淋巴结清扫术的常见并发症，如淋巴囊肿，及其对应的治疗。（专家意见）
41. 在前列腺癌根治术中发现肿瘤出现局部进展时，临床医生应告知预后不佳的中危或高危局限性前列腺癌患者辅助放疗能带来的获益和风险。（适度推荐；证据等级：B 级）

放疗

42. 对于选择放疗的低危局限性前列腺癌患者，临床医生可以使用单纯外照射放疗或近距离放疗（临床原则）
43. 对于预后较好的中危局限性前列腺癌患者，临床医生可以考虑外放射治疗或近距离放疗的单独或联合治疗（临床原则）
44. 对于选择放疗的高危局限性前列腺癌患者，无论是单独外放射治疗还是外放射联合近距离放疗，临床医生应推荐放疗期间 24-36 个月的同步 ADT 治疗。（强烈推荐；证据等级：A 级）
45. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，放疗联合 ADT 在多数患者中会增加性功能相关不良事件的概率，并可引起其他全身毒副作用。（强烈推荐；证据等级：B 级）
46. 局限性前列腺癌患者（任何风险分组）和临床医生选择前列腺外放射治疗时（不含淋巴结放疗），应考虑中等分割放疗。（适度推荐；证据等级：B 级）
47. 对于伴有非肿瘤引起的梗阻性排尿障碍的局限性前列腺癌患者，手术应是首选方案。若对上述患者或曾接受 TURP 的患者使用放疗，不推荐低剂量近距离放疗。（适度推荐；证据等级：C 级）
48. 临床医生应告知考虑接受质子束治疗的局限性前列腺癌患者，与其他根治性治疗相比，这种治疗并无临床优势。（适度推荐；证据等级：C 级）
49. 临床医生应告知考虑进行近距离放疗的局限性前列腺癌患者，这种治疗除了在引起勃起功能障碍和直肠炎方面与外放射治疗相似，还可能加重尿路梗阻症状。（专家意见）

全腺体冷冻手术

50. 对于因合并症而不适合进行前列腺癌根治术或根治放疗但其预期寿命超过 10 年的中低危局限性前列腺癌患者，临床医生可考虑全腺体冷冻手术。（专家意见）
51. 临床医生应告知考虑接受全腺体冷冻手术的中低危局限性前列腺癌患者，冷冻治疗的无疾病进展生存期与接受无剂量递增外放射治疗（同时给予新辅助内分泌治疗）的患者类似，但尚缺乏关于肿瘤死亡率的确切临床数据比较。（有条件推荐；证据等级：C 级）
52. 经尿道前列腺切除术导致的前列腺缺损是全腺体冷冻手术的相对禁忌症，因其会增加尿道闭锁的风险。（临床原则）
53. 在全腺体冷冻手术中，临床医生应使用第三代或更先进的基于氩气的冷冻外科系统进行治疗。（临床原则）
54. 临床医生应告知考虑接受冷冻手术的局限性前列腺癌患者，目前尚不清楚冷冻手术联用 ADT 是否可改善肿瘤控制，尽管这种治疗可缩小前列腺的大小而利于治疗。（临床原则）
55. 临床医生应告知考虑接受全腺体冷冻手术的局限性前列腺癌患者，该治疗可能引起勃起功能障碍。（临床原则）
56. 临床医生应告知考虑进行全腺体冷冻手术的局限性前列腺癌患者，该治疗有导致尿失禁、尿路刺激和尿路梗阻不良事件的可能。（强烈推荐；证据等级：B 级）

高能聚焦超声疗法（HIFU）和局部治疗

57. 临床医生应告知考虑接受局部治疗或 HIFU 治疗的局限性前列腺癌患者，这些治疗尚缺乏有力的支持证据。（专家意见）
58. 临床医生应告知考虑接受 HIFU 治疗的局限性前列腺癌患者，虽然 HIFU 已被 FDA 批准用于破坏前列腺组织，但其并未被明确地批准用于前列腺癌治疗（专家意见）。
59. 临床医生应告知考虑接受 HIFU 治疗的局限性前列腺癌患者，肿瘤所在的部位可能会影响临床预后。减少对前列腺尖部的治疗会降低出现并发症的几率，但也使会增加肿瘤残留的风险。（适度推荐；证据等级：C 级）
60. 由于前列腺癌通常多灶存在，因此临床医生应告知考虑接受局部治疗的局限性前列腺癌患者，局部治疗可能无法治愈肿瘤，且后期可能需要进一步治疗。（专家意见）

临床结局的预期和管理

治疗副作用以及健康相关生活质量 HRQOL

61. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，在前列腺癌根治术或放疗后许多患者会出现勃起功能障碍，尽管他们仍可达到性高潮，但会出现射精功能缺失，而观察等待则不会引起这种性功能障碍。（强烈推荐；证据等级：B 级）
62. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，在接受观察等待、主动监测或放疗后，部分患者会出现长期的尿路梗阻或刺激症状，而前列腺癌根治术可以改善术前存在的尿路梗阻症状。（强烈推荐；证据等级：B 级）
63. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，全腺体冷冻手术会伴随较重的性功能相关副作用，出现泌尿系统、肠道、直肠相关副作用的

几率则与放疗相当。（强烈推荐；证据等级：B 级）

64. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，多数患者在前列腺癌根治术后会出现暂时性尿失禁，但仍有小部分患者会出现长期尿失禁，尿失禁的发生率比观察等待、主动监测或放疗中更多。（强烈推荐；证据等级：A 级）
65. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，部分患者会在放疗后会出现暂时性放射性直肠炎，而小部分患者则会长期存在。直肠炎在接受观察等待、主动监测或前列腺癌根治术的患者中则很少见。（强烈推荐；证据等级：A 级）

治疗后随访

66. 尽管并非所有 PSA 复发都与转移性疾病或前列腺癌特异性死亡相关，但临床医生仍应对局限性前列腺癌患者在治疗后进行 PSA 的监测。（临床原则）
67. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，基于患者个体风险评估的治疗后肿瘤复发概率或风险。（临床原则）
68. 临床医生应支持对生存和治疗结局较为关注的局限性前列腺癌患者接受来自专业或社区资源的症状管理和鼓励。（临床原则）

方法学

系统评价 本指南撰写过程中所涉及的系统评价由医疗保健研究与质量局（AHRQ）完成，并通过额外补充检索进一步涵盖了其他关键问题和最近发表的文献。一位在比较性研究文献检索方面经验丰富的研究馆员从各大数据库中检索了 2007 年 1 月 1 日至 2014 年 3 月 7 日间发布的文献。这些数据库包括：

MEDLINE®、PreMEDLINE、Embase®、Cochrane 图书馆、效应评价摘要数据库（DARE）、卫生技术评估数据库（HTA）以及英国国家卫生服务经济评估数据库（NHS EED）。补充材料的检索范围则增加了 2015 年 8 月至 2016 年 8 月间的文献。

各项研究的偏倚风险评估 两名研究人员对每项研究的偏倚风险进行了评估，并通过对研究偏倚风险差异达成共识。当两人存在异议时，则请第三位研究人员进行裁决。研究人员按照“有效性和比较有效性审查的方法指南”里“比较医学干预时评估个体研究偏倚的风险”一章中的要求进行偏倚风险评估。其中涉及评估多项内容，包括随机分组、分配隐藏、意向处理分析和随访的完整性。此外，研究人员还对方案的保真性进行了评估，以解决执行偏倚，并在结局指标为主观评价时对结果评估者的盲法进行了评估，以解决检测偏倚。低偏倚风险的研究须满足以下所有条件：治疗组的研究参与者的随机或伪随机化（如使用工具变量分析），隐藏分配，在结果评估者未用盲法或未报告结果评估者是否采用盲法时所评估的结果须为客观结果，组间随访时间差异不超过 15%，在感兴趣的时间点上提供超过 85% 的登记患者的数据，且没有明确迹象表明缺乏对研究方案的保真性。高偏倚风险的研究须至少满足以下条件之一：试验未进行随机或伪随机化（如使用工具变量分析）将患者分配到各治疗组且未对结果评估者使用盲法，组间随访时间差异超过 15%，或试验实施时对研究方案的保真性不够好。既不符合偏倚风险低的标准，也不满足偏倚风险高的标准的研究则被认为具有中等偏倚风险。

确定证据强度。研究的证据强度分级在概念上与研究的质量不同。证据强度是适用于特定问题的证据主体，它不仅包括个别研究的质量，还应考虑研究的设计，不同研究结果的一致性，样本量的充足性，以及样本、设置和治疗在作为指南中的通用性。AUA 将证据强度分为 A 级（实施良好且可广泛推广的随机对照试验[RCT]或具有一致性结果的优质观察性研究），B 级（研究步骤或通用性具有一定缺陷的 RCT 或具有一致性结果的中等观察性研究）或 C 级（RCT 的步骤或通用性有严重缺陷或样本量

极小，或是结果不一致且样本量小或存在其他可能混淆数据解释的观察性研究）。根据定义，A 级证据是专家组认定具有较高确定性的证据，B 级证据是专家组认定具有中等确定性的证据，C 级证据是专家组认定具有较低确定性的证据。

AUA 术语：将指南陈述与证据强度相关联。AUA 术语系统明确地将指南陈述与证据强度、确定性水平、获益或风险/负担的大小、委员小组对获益与风险/负担之间的平衡的判断（表 2）相关联。**强烈推荐**是确切陈述一种行为应该（获益大于风险/负担）或不应该（风险/负担大于获益）被进行，因其净获益或净损失很大。**适度推荐**是确切陈述一种行为应该（获益大于风险/负担）或不应该（风险/负担大于获益）被进行，因其净获益或净损失中等。**有条件推荐**是指非确切的陈述，适用于证据表明没有明显的净获益或净损失，或者获益与风险/负担之间的平衡不明确时。这三种陈述类型可能得到任何证据强度的支持。当 A 级证据强度支持强烈或适度推荐的建议时，表明该陈述可在多数情况下适用于多数患者，且未来的研究不太可能改变这一陈述。当 B 级证据强度支持强烈或适度推荐的建议时，表明该陈述可在多数情况下适用于多数患者，但更佳的证据可能会改变这一陈述。当 C 级证据强度支持强烈或适度推荐的建议时，表明该陈述可在多数情况下适用于多数患者，但更佳的证据很有可能会改变这一陈述。C 级证据强度很少用于支持强烈推荐。有条件的推荐也可以得到任何证据强度的支持。当证据强度为 A 级时，则该陈述表明获益和风险/负担基本平衡，最佳措施取决于患者的自身情况，且未来的研究不太可能改变这一陈述。当证据强度为 B 级时，获益和风险/负担基本均衡，最佳措施仍取决于患者的自身情况，但更佳的证据可能会改变这一陈述。当证据强度为 C 级时，获益与风险/负担之间的平衡不确定，其他替代策略也可能合理，且更佳的证据很可能会改变这一陈述。

当证据存在分歧时，委员会将以临床原则或专家意见的形式提供指导，并在他们出现意见分歧时使用改进的 Delphi 方法达成共识。临床原则是对泌尿科医师或其他临床医生广泛同意的临床治疗方法的陈述。对这些陈述，医学文献中可能有也可能没有相关证据。专家意见是指经过专家组协商一致达成的陈述，该陈述基于专家组的临床培训、经验、知识和判断，而缺乏相关证据。

指南编写流程。局限性前列腺癌专家组由美国泌尿外科学会（AUA）于 2012 年创建。AUA 的实践指南委员会（PGC）推选专家组主席，而主席则任命专家组副主席。在协作过程中，专家

表 2: AUA 术语系统明确地将指南陈述与确定性水平、获益或风险/负担的大小、证据强度相关联			
	A 级证据强度 (高确定性)	B 级证据强度 (中等确定性)	C 级证据强度 (低确定性)
强烈推荐 (净获益或净损失很大)	获益>风险/负担 (或反之) 净获益 (或净损失) 很大 该陈述在多数情况下适用于多数患者, 且未来的研究不太可能改变这一陈述	获益>风险/负担 (或反之) 净获益 (或净损失) 很大 该陈述以在多数情况下适用于多数患者, 但更佳的证据有可能会改变这一陈述	获益>风险/负担 (或反之) 净获益 (或净损失) 很大 该陈述在多数情况下适用于多数患者, 但更佳的证据很有可能改变这一陈述 (很少用于支持强烈推荐)
适度推荐 (净获益或净损失中等)	获益>风险/负担 (或反之) 净获益 (或净损失) 很大 该陈述在多数情况下适用于多数患者, 且未来的研究不太可能改变这一陈述	获益>风险/负担 (或反之) 净获益 (或净损失) 很大 该陈述在多数情况下适用于多数患者, 但更佳的证据可能会改变这一陈述	获益>风险/负担 (或反之) 净获益 (或净损失) 很大 该陈述在多数情况下适用于多数患者, 但更佳的证据很有可能改变这一陈述
有条件推荐 (无明显的净获益或净损失)	获益=风险/负担 最佳措施取决于患者的自身情况 且未来的研究不太可能改变这一陈述	获益=风险/负担 最佳措施取决于患者的自身情况 更佳的证据可能会改变这一陈述	获益与风险/负担之间的平衡不确定 其他替代策略也可能合理 更佳的证据很可能会改变这一陈述
临床原则	临床原则是对泌尿科医师或其他临床医生广泛同意的临床治疗方法的陈述。对这些陈述, 医学文献中可能有也可能没有相关证据。		
专家意见	专家意见是指经过专家组协商一致达成的陈述, 该陈述是基于专家组的临床培训、经验、知识和判断, 而缺乏相关证据。		

组其他成员包括美国放射肿瘤学会（ASTRO），美国临床肿瘤学会（ASCO）和泌尿外科肿瘤学会（SUO）的成员。这些成员在各自领域具有各自专长。AUA 指南编写过程中进行了缜密的同行评审过程。指南文件的草案先分发给同行审稿人，专家组成员针对同行评审专家提出的意见进行审查和讨论，并根据需要修订指南草案。指南最终确定后，则提交给 PGC 和科学与质量委员会（S&Q）批准，然后被提交给 AUA，ASTRO 和 SUO 董事会进行最终批准。专家组成员的工作完全是无偿的。

风险分层

对于诊断性活检和初始分期评价后的局限性前列腺癌（临床分期 T1-T2、N0 或 Nx、M0 或 Mx），预测前列腺癌严重程度/侵袭性的危险分层因素应包括前列腺特异性抗原（PSA）、临床分期直肠指诊（DRE）、组织学分级和活检时带有癌细胞的针数（及每一针带有癌细胞的最高比例），PSA 密度和影像学检查。专家组一致认为，根据上述因素将患者分为数量有限的风险组，可以作为临床决策的基础，具有临床和实用价值。专家组提出的风险分组的核心，是达米科等人在 1988 年提出的传统的低、中、高风险分组，国家癌症综合网络（NCCN）在后来采纳了这一标准。我们进一步细化了达米科标准：在类似于爱泼斯坦首次提出的标准的基础上，将低风险组分为非常低风险组（very low-）和低风险组（low-）；中间风险组分为有利和不利（favorable and unfavorable）的中间风险组。两中间风险组的两个亚组主要通过世界卫生组织最近采用的 2 级组（Gleason 评分=3+4）与 3 级组（Gleason 评分 4+3）和 PSA 是否大于 10ng/ml 来区别（表 3）。多个临床试验证实 PSA 是否大于 10ng/ml 可作为区分不同预后的标准。由这些因素进行分层的另一个实际理由是，目前它们在实践中被广泛使用，并且它们在构成指南数据来源的随机临床试验和前瞻性多中心研究中被作为风险分组的评价指标，得到广泛应用。

“极低风险组”这个概念的提出，借鉴了爱泼斯坦等人最初提出的分层标准。在明确诊断的前列腺癌（定义为癌灶体积为 0.2 cm³ 或更大）患者中，极低风险组的需满足下列标准：2 针或以下的活检有癌细胞，没有任何一针有超过 50% 的癌细胞，Gleason 3+3（1 级），并且 PSA 密度 < 0.15 ng/ml/cc。此后的多项研究都沿用了这种分类方法，这些研究证明，极低风险组的患者术后的预后很好，手术中的不良病理发生率很低，在积极的监测下很少出现转移。考虑到这些数据主要来自六分活检法，而目

前实践中大多应用更多的活检针数，专家组采用了不超过 2/6 针数癌细胞阳性的概念，即不超过 1/3 的针数带有癌细胞。这与前列腺癌风险评估（CAPRA）评分殊途同归，CAPRA 评分中，34% 或更多针数癌细胞阳性的患者风险增加。在活检针数方面，近年来靶向活检得到了越来越多的应用，常常使用磁共振引导靶向穿刺。因此，临床实践中常常见到扩大系统穿刺活检加两针或更多的靶向穿刺活检。专家组强烈建议，在划分风险组时，靶向活检不应被计算入癌细胞阳性针数的总百分比中。就是说，如果一位患者进行了 12 针前列腺系统活检，发现 4 针癌呈癌细胞阳性（1/3 针数），而另外 3 针靶向活检均为癌细胞阳性，如果他符合所有其他低风险标准，且靶向穿刺活检的位置与系统穿刺活检的某一针位置相同，就应该认定该病人属于极低风险组（4/12 针为阳性，而不是 7/15）。如果靶向穿刺活检的位置不属于系统穿刺活检的位置，那么它应该算作一个额外的核心（即 5/13 针阳性）。在这种情况下，患者被认为是低风险组，但不是极低风险组。虽然极低风险组的概念最初是为了区分那些很可能带有无意义肿瘤（即肿瘤体积 < 0.2 cc³）的男性，但专家组承认，临床上很难诊断无意义肿瘤。因此，单纯的影像学发现肿瘤 > 0.2 cc³ 并不意味着患者不能属于极低风险组。这是一个快速发展的领域，专家组认为，在高精度成像时代，极低风险组的定义可能需要在今后继续讨论。

中间风险组的定义来源于之前的 D'Amico 评价系统（即 PSA 10-20 时为 Gleason 6；PSA < 20 时为 Gleason 7），并加入了 DRE 的结果；根据 NCCN 建议，cT2c 被归类为中间风险组而非高风险组（除非患者存在高 Gleason 评分或 PSA 超过 20）。专家组认为，为便于支持临床决策，应当仔细地纳入现行的前列腺癌组织学分级概念（Gleason 6=1 级；Gleason 3+4=2 级；Gleason 4+3=3 级；Gleason 4+4=4 级，Gleason 4+5=5 级）。这种组织学分级前不久得到了 WHO 和 USCAP 的认可，作为将中间风险组分为“有利”和“不利”中间风险组主要依据（表 3）。因此，专家组将有利的中间风险组定义为患有组织学 2 级癌症且 PSA < 10 ng/ml 的患者，而不利的中间风险组包括患有 2 级癌症且 PSA = 10-20 ng/ml 的男性，或患有 PSA < 20 ng/ml 的 3 级癌症的男性（表 3）。

有人提出，具有一个以上不利风险特征（组织学 2 级，cT2b-c，PSA 10-20 ng/ml，或大于 50% 阳性活检针数）的男性即应被视为不利的中间风险组。但临床证据表明，> 50% 阳性针数对临床结局的预测性，较组织学 2 级和 3 级，或者 PSA 小于或大于 10 ng/ml 的差异更弱；因此，专家组选择不将阳性活检针数纳入中等风险

表3：局限性前列腺癌的危险分层

极低风险	同时满足以下条件：PSA <10 ng/ml，组织学 1 级，临床分期 T1-T2a，1/3 以下活检针数阳性，未见任何一针肿瘤大于 50%，PSA 密度<0.15 ng/ml/cc
低风险	同时满足：PSA <10 ng/ml，组织学 1 级，临床分期 T1-T2a
中间风险	PSA 10-<20 ng/ml 或组织学 2-3 级或临床分期 T2b-c • 有利：组织学 1 级（且 PSA 10-<20）或组织学 2 级（且 PSA<10） • 不利：组织学 2 级（PSA 10-<20 或临床分期 T2b-c）或组织学 3 级（且 PSA < 20）
高风险	PSA ≥20 ng/ml 或组织学分级 4-5 或临床分期≥T3*
*临床分期 T3 肿瘤被认为是局部进展的肿瘤，因此不在此指南的讨论范围中	

组的亚分类标准。同样，有人认为，在某些不常见的情况下，一个 cT2b 或 cT2c 和 PSA 介于 10 到 20 ng/ml 之间，但组织学为 1 级的患者，也应被划分为不利的中间风险组，不过这需要在未来的研究中进行验证。因此，不良中间风险被定义为组织学 3 级，或 2 级同时伴有 PSA 在 10 到 20 ng/ml 之间或临床分期为 cT2b-2c。

专家小组没有将高风险组患者分为高风险和非常高风险（NCCN 就提出了类似的概念）。不这样做的理由并不是因为两者预后的没有差异，而是因为目前高风险和非常高风险男性之间的管理方法通常是相似的。然而，专家组保留了极低风险和低风险组的概念，因为在这两组人的最佳管理方法的确不同。

最后，专家组承认，多变量列线图可用于预测许多临床结局的风险。其中，CAPRA 评分已经成为一个经过充分验证和使用的风险评分系统，尽管它还没有被广泛地被临床试验使用。专家组承认列线图在准确性方面有优势，但对于公认最佳的列线图和目标结局缺乏共识。

II. 共享决策（SDM）

1. 为局限性前列腺癌的患者选择管理策略时，应使用共同决策的理念，明确考虑风险分层、患者价值观和选择、预期寿命、治疗前基础状况和泌尿生殖系统症状、治疗后预期的功能状态，以及潜在的补救治疗方案。（强烈推荐；证据等级：A 级）

前列腺癌的治疗是很复杂的医疗决策。几乎对于所有患者，并不存在一个对于肿瘤的预后或副作用控制的最佳的治疗选择。治疗

选择应考虑患者、肿瘤和治疗相关因素。然而，大多数患者在治疗开始前往往往没有被宣讲过所有治疗方案或治疗相关副作用；多达四分之一的患者在治疗前没有被问及他们的治疗偏好。专家小组一致认为，临床医生应充分使用共享决策（SDM）概念，让患者参与治疗决策。

SDM 是说患者与临床医生共同参与决策。SDM 在前列腺癌治疗中尤其重要，因为针对前列腺癌的治疗有很多选择，且结合患者实际需求后，很难说某一个选择就是最优的。SDM 旨在帮助患者选择符合自身价值观和最佳可用科学证据的治疗方式，从而提高医疗决策的质量。SDM 与常规护理的随机对照试验表明，参与 SDM 的患者对自身病情更加了解，期望更现实，更积极地参与护理过程，更频繁地做出与其个人偏好一致的决定，医学研究所和 AUA 都表示强烈支持 SDM 用于复杂临床决策，如局部前列腺癌的治疗。

2. 前列腺癌患者应了解可改变的健康相关行为或危险因素的重要性，如吸烟和肥胖。（专家意见）

虽然年龄是公认的前列腺癌的危险因素，但现在有明确的数据显示，其他与患者相关的因素，如吸烟和超重（高 BMI），与前列腺癌死亡相关。此外，这些因素也是全因死亡的危险因素。因此，强烈鼓励临床医生利用前列腺癌诊疗时间作为“宣教时间”，就减肥和戒烟问题向患者提供咨询。对于手术治疗的患者，吸烟、高龄和肥胖增加了围手术期并发症的风险，包括非前列腺手术中的出血、感染和深静脉血栓。类似的结果在泌尿外科文献中也有发现。与不良结果相关的另一个因素是虚弱。最近两项关于接受泌尿外科手术的研究都发现，较高的虚弱指数与明显较高的并发症风险相关。同样，另一项研究发现，较低的功能状态（即部分或完全依

赖)与并发症风险增加相关,特别是 Clavein 四级或五级并发症。因此,在决定前列腺癌的适当治疗方法之前,应评估所有男性的预期寿命。

然而,虽然这些因素增加了一般手术并发症的风险,但这些因素对前列腺癌治疗的影响程度尚不清楚。一项对 1201 名接受根治性前列腺切除术或放射治疗的前列腺癌幸存者进行的前瞻性多中心研究表明,肥胖与活力或雄激素功能降低无关,但与生活质量(QoL)的其他方面相关,如泌尿或性功能。因为肥胖与更具侵袭性的前列腺癌相关,这种更差的雄激素功能是与肥胖独立相关,还是因为肥胖男性具有更侵袭性的癌症对激素治疗的更大需求所介导尚不清楚。同样,另一项前瞻性研究发现,肥胖与治疗前更差的基础条件有关联,这对治疗后健康相关生活质量有负面影响。将吸烟与特定治疗结果联系起来的数据有限。然而,由于吸烟通常与勃起功能差和泌尿系统问题有关,吸烟可能会阻碍这些功能在治疗后的恢复。

总之,有力的间接证据表明,吸烟和肥胖可能对接受前列腺癌治疗产生不利影响。因此,小组认为,应将风险告知患者。此外,专家小组一致认为,只要不严重损害癌症控制,大多数患者都可以把治疗时间推迟几个月,让他们有时间减肥或戒烟,以减少围手术期的风险。

3. 临床医生应鼓励患者在可能的情况下会见不同的前列腺癌专家(如泌尿外科、放射科或肿瘤科),以促进知情决策。 (中等推荐;证据等级: B 级)

局限性前列腺癌的病人通常有很多治疗选择。即使是在常见的治疗方案中做出选择,对一个新诊断的病人来说也可能很复杂的。各种不断发展的技术、手段也使得任何一个单独的临床医生都不可能了解所有的治疗手段。此外,研究表明,从业者可能对某些管理策略有偏见(意识和潜意识、财务和非财务)。泌尿科医生和放射肿瘤学家都被发现倾向于推荐他们在实践中提供的治疗方法。这些观察结果令人不安,因为前列腺癌的治疗决定应该考虑到患者的个人选择。提供者可以通过让患者参与SDM来对抗这种来自医生的偏见对治疗选择的影响。此外,患者可以通过咨询多个专家来更好地理解可用的治疗方案。在同一天的一地点,与多个专家,特别是包括肿瘤内科医师在内的团队进行协商。通过鼓励 SDM 和减轻医生偏见的可能影响,使患者受益。此外,听取初级保健提供者的意见可以帮助患者做出适合自身的决定。

4. 前列腺癌治疗中有效的共享决策需要临床医生告知患者可选治疗方案的近期和长期并发症或副作用。(临床原则)

每一种局限性前列腺癌的治疗策略都有典型的副作用。对于来访的患者,知晓这些副作用可帮助其决定治疗选择。然而,患者往往没有充分详细地了解这些副作用,这就是无效的 SDM,并可能导致不适合患者的治疗选择。

主动监测对泌尿、肠道或性功能没有直接影响。随着时间的推移,与外科和放射治疗相比,积极的监测可以保持生活质量,直到不得不接受治疗。然而,选择主动监测作为初始管理策略的患者可能随着时间的推移,尿、肠和性功能下降,并且患者可能会因推迟治疗而感到焦虑。在这些男性中,排尿习惯和性功能的变化是衰老的正常部分。关于连续活检是否与这些功能加速下降有关联存在相互矛盾的数据。然而,与选择手术的患者相比,主动监测患者的诊断前梗阻性尿路症状更严重。总而言之,50-73%选择主动监测作为最初的管理策略的患者在 1 年内就会改行其他治疗。

接受治疗的患者更可能立即出现副作用。手术患者可能会在短期内经历出血、感染和疼痛,然后出现勃起功能障碍、尿失禁、尿道狭窄和(很少)肠道问题。在大多数系列中,前列腺癌手术围手术期死亡的风险小于 0.1%。术后观察到的副作用与放射治疗方法相同,但肠道问题更为常见,性功能障碍的发生时间更长。一般来说,根治性前列腺切除术比放射治疗引起更多的早期勃起功能障碍(神经保留优于非神经保留)和尿失禁,尽管手术和放射治疗 2-5 年以上后的勃起功能障碍和尿失禁的症状可能相似。放射治疗引起更多的尿路刺激(近距离放疗比外照射多),胃肠道副作用发生率略高于根治性前列腺切除术。

放射治疗可能增加继发癌的风险,特别是膀胱癌和直肠癌。据报道,在治疗后的几年里,第二原发性癌症的发病率为 1-3%。然而,绝对增加的风险可能很小,而且由于不受控制的混杂因素,已有的研究很难说明问题。外照射放疗与继发性直肠癌相关(每 10 万人年随访中 30 例发病;或者说随访 10 年的患者中 0.03% 发病)。近距离放射治疗可能比外照射(每 100000 人·年 6 例)有稍高的继发性直肠癌风险。

5. 临床医生应告知患者其适合的临床试验,并鼓励患者根据自身情况和纳入标准考虑参与此类试验。(专家意见)

治疗方案可分为标准治疗和试验治疗(临床试验)。一般来说,

标准疗法已经通过前瞻性试验证明了疗效和风险。有许多类型的临床试验，包括评价新的系统治疗、外科或放射治疗的试验、新疗法、设备的试验和侧重于生活质量和其他患者结局的试验。所有临床试验都包括特定的目标和预定的干预、随访计划。机构审查委员会（IRB）批准临床试验相关的文件，所有患者必须签署同意书才能参加试验。

在合适的患者中（比如良好的基础状态，无其他活动期的疾病），应考虑临床试验，并应与患者讨论选择哪个临床试验，作为 SDM 过程的一部分。临床试验按诊断和分期列在 Clinicaltrials.gov 网站上。

III. 针对不同癌症严重程度/风险组的治疗选择

根据证据水平和推荐强度，表 4 总结了按癌症严重程度/风险组分层的局限性前列腺癌的治疗方案。为每个局部前列腺癌风险组选择管理方案的具体指南和这些建议的证据基础如下：

极低风险组/低风险组：

（有关定义请参照表 3，不在此赘述）

6. 在确定临床分期时，临床医生不应无症状的极低或低风险组患者进行腹盆 CT 或常规骨扫描。（强烈推荐；证据等级：C 级）

证据不支持这些扫描用于新发的极低和低风险组前列腺癌的分期。CT 扫描不太可能为患有极低/低风险前列腺癌的男性提供有效的信息。同样，对于有利的中间风险组患者，通常不需要进行骨扫描；除非患者的病史或临床检查显示有骨质受累。

7. 临床医生应推荐主动监测，作为极低风险组患者的最佳治疗选择。（强烈推荐；证据等级：A 级）

多项研究表明，在基线 Gleason 评分较高的男性中，全因死亡率和前列腺特异性死亡率似乎更高。虽然 Gleason 6 分的前列腺癌可能具有转移潜能的遗传和基因组异常（尽管临床上不清楚是否有显著意义），但大量证据表明，大多数的 Gleason 6 前列腺癌的转移潜能有限或没有转移潜能，不会对患者的生命构成威胁。大多 Gleason 3 分癌症缺乏与恶性肿瘤相关的特征性遗传异常。极低风险的患者比体积较大的 Gleason 6 前列腺癌患者有更低的隐匿性高级别癌症的风险。低 PSA 密度和低活检阳性针数均与低风险的高危癌症相关。

对最初接受主动监测的极低风险组患者的长期随访研究显示，15

年后转移进展率<1%，研究表明，接受监测的男性的生活质量优于接受手术或放疗的男性。接受监测的男性的性功能和勃起功能比接受治疗的男性更好，尽管这两个功能都会随着衰老而下降。

除了疾病进展，主动监测的一个主要风险来自连续活检。建议在初次确认活检后，每隔 3 到 5 年进行再次活检。活检会引起感染和出血的风险以及勃起功能障碍的风险。但连续前列腺活检带来的风险，特别是在连续两次活检间隔较长时间的情况下，远低于手术和放疗的长期风险。

有一小部分极低风险组患者对前列腺癌产生严重焦虑情绪，不适合继续进行监测。

因此，在大多数情况下，极低风险组前列腺癌患者不需要治疗，应该用主动监测作为他们推荐的治疗方案。

8. 临床医生应推荐主动监测作为大多数低风险组患者的首选治疗方案。（中等推荐；证据等级：B 级）

有足够的证据表明，大多数低风险组患者，无论预期寿命如何，最初都应该通过主动监测来控制。这些低风险疾病患者的总体死亡率和疾病进展风险均较低。虽然主动监测的自然病程尚不确定，而且仍待进一步明确，但证据表明，主动监测的低风险组患者最终死于前列腺癌的风险较低。同样，转移的风险也很低，尽管主动监测的长期结果还不清楚。此外，虽然主动监测不太可能比积极的治疗带来更好的肿瘤结果，但很明显，所有治疗前列腺癌的方法都有潜在的副作用。这与主动监测形成鲜明对比，后者的风险来自重复活检和漏诊的高风险疾病，而不是来自治疗本身。因此，考虑到在监测中进展为转移性疾病的风险较低，再加上生活质量的考虑，主动监测是大多数低风险组患者的首选管理方法。对低风险组患者（与极低风险男性相反）进行主动监测的自然病程不太清楚，部分原因是活检取样和当前成像方法固有的局限性。专家组承认，高容量疾病（即大于 50% 的核心阳性或影像学上可见的较大病变）的男性，尽管风险仍然较低，但积极治疗可能更好。当然要注意，SDM 是决定治疗策略的前提。

9. 临床医生可以提供明确的治疗（即根治性前列腺切除术或放射治疗），以治疗在主动监测下有较高进展概率的低风险局限性前列腺癌患者。（有条件推荐；证据等级：B 级）

主动监测低风险癌症可减少前列腺癌的过度治疗。然而，一些低风险前列腺癌的患者在主动监测的情况下可能有更高的临床进展风险，并且在诊断时可能受益于明确的治疗。最终治疗可以是根

治性前列腺切除术或放疗，其结果与本指南其他部分讨论的结果相同。与早期疾病患者的主动监测相比，手术和放射治疗在 10 年的随访期内并不能提高患者的生存率，但是可以降低转移和进展的发生，这在前列腺癌干预与观察试验（PIVOT）（10%与 5%）和前列腺癌癌症治疗试验测试（ ProtecT ）（6%对 2%）得到证实。对低风险组患者中进行治疗的理由是，即使是低风险疾病的患者在主动监测时也面临着很小的转移或前列腺癌特异性死亡率的可能性，长期研究的数据发现这种可能性大约为 3%。而这一数字是基于低风险患者与中等风险患者的人群得来的，应该注意的是，即使在低危患者也会发生转移，PIVOT 和 ProtecT 试验的数据证明了这一点，尽管转移率很低。应告知患者立即治疗与主动监测之间的潜在权衡。根据 PIVOT 和 ProtecT 研究，主动监测的患者中，分别有 20%和 50%的患者在 10 年内接受了治疗。这些患者在诊断时可能患有高级别的前列腺癌，细致的检查才更有可能识别出这部分人群。有下列特征的患者应考虑其患有高级别肿瘤并重新活检：PSA 密度>0.15、BMI 定义的肥胖、非裔美国人种族和系统活检切片上广泛的 Gleason 6 癌。有侵袭性前列腺癌家族史且以早期转移为特征的男性，即使是低风险组，也可能不是主动监测的理想人群，应就活检和进展的诊断不确定性仔细宣教。最近对金丝雀前列腺癌主动监测队列的一项分析表明，BMI>35kg/m² 的患者在第一次监测活检时重分类为高风险疾病的风险增加了三倍。PSA 密度大于 0.15ng/ml 的男性在第一次活检时有两倍的重新分类风险。

在主动监测中，非裔美国男性比白人男性有更高的重新分类率，在选择根治性前列腺切除术作为最终治疗时，有更高的不良病理率。这在低风险组患者中是确实存在的，在决定治疗方案时应仔细权衡这一独特的风险。

虽然重新分类并不总是表明需要明确的治疗，但必须与考虑主动监测的所有患者讨论短期进展的可能性。多参数磁共振成像（mpMRI）的使用提高了诊断的特异性，在患者主动监测时应考虑到这一点。

10. 对于低风险组患者，不推荐放射治疗的同时加用 ADT，但为了近距离放射治疗而减小前列腺体积时除外。（强烈推荐；证据等级：B 级）

RTOG 9408 将 1979 例 EBRT 患者随机分为有 ADT 4 个月和无 ADT 患者，中位随访时间为 9.1 年，在 685 例低危患者的亚组分析中，接受 ADT 的患者总体生存率没有改善。目前还没有一

项随机试验支持对低风险组患者放射治疗加用 ADT 对患者的生存有利。ADT 可用于缩小前列腺的大小，以减小近距离放射治疗的剂量，但可导致短期性功能障碍和其他相关的副作用。

11. 临床医生应告知低风险组前列腺癌患者，与主动监测相比，全腺体冷冻手术产生的副作用很大，并且并没有带来更好的生存结局。（有条件推荐；证据等级：C 级）

由于大多数患有低风险前列腺癌的患者在主动监测下预后良好，目前尚不清楚冷冻手术是否能提高这部分患者的生存率。一项以中高危前列腺癌患者为主的 EBRT 与冷冻手术的随机试验显示两者有相似的五年总体生存率和疾病特异性生存率。两个治疗组的人群均接受了 6 个月的围手术期 ADT。在低风险组患者中尚缺乏前瞻性随机或比较的冷冻手术和主动监测的临床试验。

全腺体冷冻手术不太可能为大多数低风险组患者带来很好的生活质量。勃起功能障碍是术后预期内的症状。2009 年的一项文献回顾显示，大多数患者（80-90%）在全腺体冷冻手术后会出现勃起功能障碍，因此这项手术不应用于希望保持勃起功能的患者。

与所有治疗方法一样，冷冻手术也有泌尿和肠功能不良后果的风险。冷冻术后尿潴留可持续数周，因此最好使用导尿管。导尿管在早期恢复期可引起暂时性烦人的刺激症状。

12. 临床医生应告知考虑局部治疗或高强度聚焦超声（HIFU）的低风险组前列腺癌患者，这些干预措施不是标准的治疗选择，因为它们缺乏比较性结果证据。（专家意见）

由于大多数低风险疾病患者在主动监测的情况下有良好的预后，目前尚不清楚前列腺癌局部治疗或高强度聚焦超声（HIFU）是否能提高生存率或提供相当的生活质量。目前缺乏 HIFU 与主动监测或其他治疗方式的前瞻性随机或比较试验。已发表的关于五年随访预后是不可靠的，因为缺乏公认的客观反应标准。专家组期望设计严谨的比较性临床试验结果发表，以确定这项技术在低风险组前列腺癌治疗中的作用。专家小组还发现，越来越多的患者和临床医生对前列腺癌局部治疗感兴趣。与全腺体治疗相比，理论上局部治疗的并发症更少。然而，这是有遗漏未被发现和未治疗的癌症的潜在风险的。目前大部分患者都有被过度治疗的风险，而且缺乏局部治疗的长期随访数据，因此专家组认为现在在临床试验之外考虑局部治疗还为时过早。

13. 临床医生应建议对预期寿命≤5年的低风险局限性前列腺癌患者进行观察或谨慎等待。（强烈推荐；证据等级：B 级）

预期寿命小于等于 5 年的男性不能从前列腺癌筛查、诊断或治疗中获益。前列腺癌的治疗不能提高随访 5 年内的生存率。诊断为低风险前列腺癌且预期寿命有限的患者应继续等待观察。与主动监测不同，积极地等待具有姑息性、非侵入性的目的，不涉及包括活检在内的常规癌症监测。在积极的等待下，患者可以接受缓解前列腺癌进展带来的症状的治疗。

根据年龄和合并症准确确定一个人的预期寿命是困难的。可用于确定预期寿命的方法包括临床医生预测、模型预测和公开提供的计算器（例如 <https://www.ssa.gov/OACT/population/lifesity.html>）。可与患者的初级保健医生一起评估预期寿命，以确定有关监测的共同决定。

临床医生应在与患者和家庭的讨论中应重视预期寿命估计，以制定个体化治疗方案。

14. 在大多数低风险局限性前列腺癌患者中，基于活检组织的基因组生物标记物在筛选适合主动监测的人群方面没有显示出明确的作用。（专家意见）

一项前瞻性主动监测队列目前纳入超过 10000 名患者，其中数千人已被随访超过 10 年。临床参数（例如，PSA，PSA 密度，疾病程度对活检，种族，T 期）允许分层并存的高级别肿瘤的风险。研究发现低风险患者与低的前列腺癌特异性死亡率相关。因此，生物标记物对大多数患者根据进展风险进一步分层的益处是微乎其微的。

然而，某些特定的患者，特别是那些其危险因素表明他们可能患有更高级别癌症的患者，可能受益于基因组检测。这有两个潜在的益处：对那些基因组风险评分良好的患者提示保守治疗可能是安全的，以及在主动监测中早期发现那些可能从治疗中受益的疾病进展高风险患者。

截至本文发表，以下三种基因组分析已获得 FDA 的批准，可用于前列腺癌患者。但没有一项被证实对主动监测人群的预后有益处。

基因组分类（GC）：这是一种基于 RNA 表达的 22 个标记基因组分类（GC）。GC 在预测前列腺切除术后转移的多变量分析中具有独立的预测价值，评分每增加 10%，危险比（HR）为 1.5，这些结果在两个单独的前列腺切除队列中得到验证。活检组织的高 GC 评分与转移风险增加相关（评分每增加 10%，HR 为 1.7）。

基因组前列腺评分（GPS）：该分析包含 12 个癌症基因，代表前列腺癌发生的四个生物学途径：雄激素受体途径、细胞组织、基质反应和增殖。基因组前列腺评分（GPS）增加 20 分与高级别和/或非器官限制性癌症的风险显著增加相关（比值比[OR] 1.9，95%可信区间 1.3-2.9）。

细胞周期进展（CCP）：通过定量 RT-PCR 分析了 31 个细胞周期相关基因和 15 个管家基因。

跨大西洋前列腺研究组使用英国保守管理的前列腺癌队列的活检组织的细胞周期进展（CCP）评分。在这一队列中，349 名男性在没有治疗过的情况下接受治疗，与那些 CCP 评分较低的人相比，CCP 评分>2 的人（占总人口的 19%）的累积死亡率增加。在 CCP 评分较低的患者中，不能区分患者的预后。CCP 评分每增加 1 分，前列腺癌特异性死亡或 CAPRA 高危癌症的 HR 为 1.7-10。

15. 临床医生应考虑通过 CT、MRI 和骨扫描等检查来对中危局限性前列腺癌患者进行临床分期。（专家意见）

局限性前列腺癌初诊时出现转移的可能性与风险分类有关。肿瘤的分期越晚，出现转移的可能性越大，而转移与否对治疗的选择有重要的影响。基线分期的建议，是旨在减少或避免对转移风险低的前列腺癌患者进行常规影像学检查，而对转移风险高的患者进行针对常见转移部位的影像学检查。最常见的转移部位是盆腔及腹膜后淋巴结和骨骼。较不常见的转移部位包括肺和肝。然而，转移至肺和肝通常在疾病晚期或具有少见的病理变异的患者中出现，例如小细胞癌。对于中危前列腺癌患者，专家组不建议所有患者在诊断时均进行常规成像。专家组建议对具有以下两个或两个以上特征的男性进行转移分期的评估：DRE 上可触及的结节（T2b / c 期），Gleason 7（3+4 或 4+3）或 PSA>10。

影像成像方法的选择可能会因医生的偏好和客观条件而异，但应通过 CT 或 MRI 评估盆腔和腹膜后淋巴结转移，并通过骨扫描（^{99m}Tc-MDP）评估骨转移。推荐应用 MRI 进行前列腺或盆腔的评估，应用 CT 进行腹部或盆腔的评估。CT 和 MRI 各有优缺点，前列腺 MRI 可提供比 CT 更精确的前列腺成像，并且没有相关的放射线暴露；但是，高质量的前列腺 MRI 并未在所有医疗中心普及。锝标记的骨扫描长期以来一直是前列腺癌的评估工具。现在出现了更敏感的骨成像技术，包括 ¹⁸F-氟化钠 PET / CT 骨扫描，PSMA-PET 成像和全身 MRI。但目前只有 ¹⁸F-氟化钠 PET / CT 已获得 FDA 批准。尽管由于技术发展和医保报销

等原因，这些最新一代技术通常在美国境外使用，但在美国却无法常规使用，因此目前不常规推荐用于分期评估。

对于中危前列腺癌患者基线的成像评估，专家组的建议与 NCCN 和美国放射学院（ACR）的建议有所不同。NCCN 推荐对预期寿命 > 5 年或有症状的患者进行分期评估，并建议对 T2 期和 PSA > 10 ng/ml 的患者进行骨扫描，对于 T2 期并且诺模图评估淋巴转移的可能性 > 10%，则建议进行 CT 扫描。ACR 则仅给予更笼统的意见，对于中危前列腺癌，建议“通常”进行骨盆 MRI 检查，“可以”进行 CT 和骨扫描。根据专家意见，本指南的建议是，如果有 2 个或 2 个以上的危险因素就应该考虑进行影像学检查，但危险因素不包括诺模图的评估。

16. 临床医生应建议将根治性前列腺切除术或放疗加雄激素剥夺疗法（ADT）作为中危局限前列腺癌患者的标准治疗。（强烈建议；证据等级：A 级）

目前有 2 项 RCT 评估了中危局限性前列腺癌患者接受根治性前列腺切除术对比观察等待或观察的总体生存率和前列腺癌特异生存率，包括 SPCG-4 研究（Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4）和 PIVOT 研究。SPCG-4 研究提供了支持中危前列腺癌分组的证据。尽管没有预先指定针对本指南中定义的中危前列腺癌亚组的分析，但从入组数据来看，大多数试验参与者都是中危前列腺癌患者：a) 活检的 Gleason 评分 7，或 b) T2 的临床分期，或 c) 入选时 PSA > 10 ng/ml。SPCG-4 研究显示，经过 10 年的随访，随机分组接受根治性前列腺切除术患者的总体生存率和前列腺癌特异性生存率更高，而术后死亡的相对风险降至 0.62（95%CI 0.44-0.87， $p = 0.01$ ），而前列腺癌 15 年累积死亡率从 20.7% 降低到 14.6%。

PIVOT 研究是目前唯一在方案中预设了基于风险类别和初诊时 PSA 分层的前列腺癌生存分析的随机对照研究。PIVOT 研究的受试者主要是低危前列腺癌患者，该研究的证据并不能最终证明非劣效性。整个试验组（包括低危和中危受试者）的总体生存率无差异。但是，预设的亚组分析显示，中危组或基线 PSA > 10 ng/ml 并接受了根治性前列腺切除术的 PIVOT 研究受试者的前列腺癌相关死亡率降低。在该研究中，随机接受手术的患者出现前列腺癌或治疗相关死亡的风险更低（危险比 HR=0.63，95% CI 0.36-1.09， $p = 0.09$ ），绝对风险降低了 2.6%。对于 PSA > 10 ng/ml 的患者，手术与全因死亡率的下降相关（ $p = 0.04$ ），而在中危和高危组患者则是可能相关（ $p = 0.07$ ）。

值得注意的是，SPCG-4 和 PIVOT 研究的观察等待和观察臂并不包括旨在针对达到疾病进展标准而进行延迟确定性治疗的主动监测患者，这也是主动监测与观察等待的主要区别。 ProtecT 研究将主动监测与根治性前列腺切除术进行了比较，将受试者随机分组接受主动监测、外放射治疗联合内分泌治疗或根治性前列腺切除术。然而，与 PIVOT 研究相比，ProtecT 研究有更多的低危组前列腺癌。在随机分组接受主动监测的患者中，近一半的患者在随访的前 10 年中的某个时候进行了明确的干预。 ProtecT 研究随访 10 年后，总体生存率或前列腺癌特异生存率有不显著的差异，但未进行中危患者的亚组分析，从而限制了 ProtecT 研究在评价根治性前列腺切除术治疗中危前列腺癌可能的生存获益中的意义。有趣的是，尽管在 ProtecT 研究里低危前列腺癌患者数量占优势，但随机分组进行根治性前列腺切除术或放疗联合内分泌治疗的受试者，其前列腺癌临床进展和转移率都显著低于接受主动监测的受试者。

此外，有一个入组了 97 个前列腺癌患者的统计功效不足的早期 RCT 研究，将根治性前列腺切除术与放疗进行了比较，但在随访五年后发现死亡率或转移率没有差异。

基于倾向性评分校正或仪器分析回顾性信息的一系列的比较性结果，将根治性前列腺切除术与外放疗、以及根治性前列腺切除术与前列腺近距离放疗进行比较发现，与外放疗和近距离放疗相比，接受手术患者的死亡率降低。在对这些单独研究的后续分析中，Wallis 等人发表了对 19 项研究的 118,830 名患者的荟萃分析。这项研究报告发现，手术患者的总体生存率和前列腺癌特异生存率更高。特别的是，观察到的益处与风险类别，放疗方案，时间段和随访时间无关。尽管这项研究规模很大，但它是基于回顾性数据，可能会产生重大偏倚。潜在的临床益处（如果有的话）尚未在包括 ProtecT 研究在内的任何大型 RCT 中进行前瞻性验证或证实。

17. 临床医生应告知患者，仅用放疗即可治疗预后良好的中危前列腺癌，但证据基础不如放疗联合 ADT 治疗。（适度推荐；证据等级：B 级）

两项随机试验研究支持中危前列腺癌应在 EBRT 基础上联合 ADT 治疗。 RTOG 9408 研究将 1979 例接受 EBRT（66.6 Gy）的患者随机分为联合四个月 ADT 治疗和不进行 ADT 治疗两组，中位随访时间为 9.1 年。接受 ADT 治疗的 1,068 例中危前列腺癌患者亚组的十年总生存率从 54% 提高至 61%（ p

= .03)。另外一项规模较小的 RCT 研究将 206 例进行 70 Gy 的放射治疗的患者随机分配接受或不接受 6 个月的 ADT 治疗。在合并症很少或没有合并症的患者中，ADT 可以改善 15 年总生存率 (31% Vs. 44%， $p = .04$)。

需要注意的是，这些研究使用的低辐射剂量已不再是现在的治疗标准。至少有 4 个随机研究比较了较低的放射剂量 (68-70 Gy) 与现代较高的放射剂量 (74-80 Gy)，所有研究均显示较高的放射剂量有更好的肿瘤控制效果。这些研究使采用更高的放射剂量作为现代治疗标准，评估在现代更高剂量的放射治疗中联合 ADT 的益处是未来研究的一个方向。EORTC 22991 研究将 819 例患者 (中危患者占 75%) 随机分配至放疗 (剂量范围为 70 至 78 Gy) 与放疗联合 ADT；即使在接受 78 Gy RT 的患者中，ADT 仍可改善临床无进展生存期，但总体生存数据还需进一步随访。

目前没有随机研究表明在低剂量率或高剂量率近距离放射疗法单一疗法中联合 ADT 可以带来生存益处，因此不应该将 ADT 加入近距离放疗中，除非要缩小前列腺的体积以优化放疗剂量。

人们逐渐认识到，中危前列腺癌代表了具有不同预后的广大患者群体，新的分类系统将中危分为预后良好组和预后不良组 (如引言中所定义)。中危前列腺癌的患者应特别考虑在 EBRT 中联合 ADT。

18. 在某些中危的局限性前列腺癌患者中，临床医生可以考虑其他治疗选择，例如冷冻手术。(有条件的建议；证据等级：C 级)

常规用于中危前列腺癌的治疗选择包括前列腺癌根治术和外放射治疗。但是，冷冻手术对于一些患者可能是合适的，这决定于患者的具体情况，包括患者的选择偏好，合并症和预期寿命。评价冷冻手术治疗局限性前列腺癌的有效性研究仅限于一项 RCT 和数项非随机的前瞻性或比较研究。

诸如冷冻外科手术之类的全腺消融疗法可能适合于对传统疗法 (例如前列腺切除术或放射疗法) 有禁忌的患者 (例如因盆腔放疗史或自身免疫性疾病而无法手术的患者)。目前，所有这些治疗方法 (观察/观察等待，主动监测，冷冻手术) 都没有足够的已发表的前瞻性比较证据来用于常规治疗中危前列腺癌，因此在 SDM 讨论中应告知患者目前缺乏比较证据。

19. 在经过选择的预后良好的中危前列腺癌病例中，可以选择主动监测；但是应告知患者，与确定性治疗相比，转移风险更高。(有条件的建议；证据等级：C 级)

主动监测可能适用于经过挑选的中危前列腺癌的患者，并且他们也选择推迟初始治疗直至肿瘤进展，以延迟承受与治疗有关的毒性反应。正在进行主动监测的患者可能会受益于 MRI 和靶向活检。如果 MRI 阴性或靶向活检显示 Gleason 评分仅为 6 分，则可能预后良好，主动监测是合理的策略。但是应告知患者，进行主动监测有出现转移的风险，正如 PIVOT 和 ProtecT 研究所提示的一样。

一些 Gleason 评分为 7 患者也可能预后良好。活检时发现肿瘤体积小且 Gleason 分级为 4 的占比小于 10% 的患者可能是由于 Gleason 分级为 3 的腺泡被沿切线切开导致的分级升高假象。在这种情况下，由于看不到管腔，病理医生的认为是成团的细胞 (即更高的等级)。

20. 临床医生应建议对预期寿命 ≤ 5 年的中危局限性前列腺癌的患者进行观察或观察等待。(强烈建议；证据等级：A 级)

观察/观察等待是前列腺癌治疗的一种选择，它不包括因主动监测而进行 PSA/MRI/重复前列腺活检等检查，并且按照定义，也不包括如手术/放疗/雄激素剥夺等前列腺癌治疗。目前已有随机研究对根治性前列腺切除术和观察等待进行了比较。SPCG-4 研究的受试者均为非筛查发现的前列腺癌患者，证明根治性前列腺切除术获益更大，生存获益主要是 65 岁以下的患者。PIVOT 研究 (低危 40%，中危 34%，高危 25%) 则并未显示出根治性前列腺切除术对整个研究组的获益；然而，对中危患者的亚组分析确实显示了获益 (HR 0.69)。但是 4 年后，两个队列的死亡率相同。因此，预期寿命 < 5 年的患者不太可能从根治性前列腺切除术中生存获益。

为局限性前列腺癌选择初始治疗时，患者的心理状态 (胜任力，焦虑，抑郁) 是非常重要的。SEER-Medicare 分析表明，患有抑郁症的男性接受确定性的治疗 (手术或放疗) 的可能性更低，而在前列腺癌风险分类中，抑郁症的前列腺癌患者的总体死亡率 (不是前列腺癌特异性死亡率) 也更高。临床医生应意识到心理健康问题可能导致治疗差异，并适当寻求多学科协作治疗。

21. 临床医生应告知考虑局灶治疗或 HIFU 的中危前列腺癌患者，由于缺乏有可比性的生存获益的循证医学证据，这些干预措施不是标准的治疗选择。（专家意见）

专家组认为，包括 HIFU 和局灶性前列腺消融在内的新疗法可能为患者提供比手术和放疗有更高生活质量的治疗选择。但是，与传统疗法相比，尚无前瞻性随机或对比有效性的数据。由于对客观反应缺乏统一标准，已发表的 HIFU 治疗的 5 年肿瘤学结局参差不齐。我们仍在等待精心设计的 HIFU 比较临床研究的结果，以确定该技术在治疗中危前列腺癌中的合理角色。

专家组还认识到，患者和临床医生都对部分前列腺治疗（即局灶治疗）越来越感兴趣。与全腺体治疗相比，理论上的优势包括**发病率更低**，尽管这有可能留下未发现和未经治疗的肿瘤。有关局灶治疗的短期随访初步报告表明，在适当选择的患者的治疗区域可有效消除肿瘤。根据方案对治疗区域或一侧叶进行 TRUS 活检的研究显示，在少数患者（<14%）中发现了具有临床意义的肿瘤。但是，文献中缺乏将局灶治疗与其他治疗方法（例如根治性前列腺切除术，放疗，观察或主动监测）进行比较的数据。专家组建议，如果将局灶治疗或 HIFU 作为中危前列腺癌治疗的替代方法，最好在临床研究范围内提供。

高危前列腺癌

高危：PSA ≥ 20 ng/ml 或 分级分组 4-5 或 临床分期 $\geq T3$

22. 临床医生应通过横截面成像（CT 或 MRI）和骨扫描对高危局限性前列腺癌患者进行分期。（临床原则）

在 PSA 筛查被广泛应用之前，大多数散发性前列腺癌仅在晚期才被诊断出来。以前认为手术或放疗等治疗方法仅使局限性前列腺癌患者获益，所以需要在治疗之前对几乎所有患者进行影像学评估，以便对分期。但是现在，超过 90% 的前列腺癌是局限性的，因此不再需要对所有患者应用 CT，MRI 或骨扫描来评估转移。

先前的研究表明，PSA < 10 ng/ml 对骨扫描诊断骨转移具有 99.5% 的阴性预测值，而 PSA < 20 ng/ml 的患者仅有 $< 1\%$ 出现骨扫描或 CT 诊断的骨转移。尽管有这些数据以及长期以来的制止过度使用影像学的指南，但许多患者仍在进行不当的影像学检查。目前对于应用其他检查来检测远处转移的数据还很有限，如 fluciclovine PET，全身 MRI，NaF PET，胆碱-PET，PSMA PET。进一步的研究可能会确定这些方法的效能，但可能仅适用

于高危患者。通常情况下，标准的 FDG-PET 对于前列腺癌远处转移的评估作用不大。

23. 临床医生应建议将根治性前列腺切除术或放疗加雄激素剥夺疗法作为高危局限性前列腺癌患者的标准治疗。（强烈建议；证据等级：A 级）

患有高危前列腺癌的患者最有可能发生转移并死于前列腺癌。有 2 项前瞻性随机研究支持根治性前列腺切除术作为高危前列腺癌的治疗方法。SPCG-4 研究比较了根治性前列腺切除术和观察等待的效果。15 年的全因死亡率的结果支持应该进行根治性前列腺切除术（46.1% Vs. 52.7%，RR, 0.75; 95%CI, 0.61-0.92），同时前列腺癌特异死亡率的结果也支持应该进行根治性前列腺切除术（14.6% Vs. 20.7%；RR, 0.62; 95%CI, 0.44-0.87）。尽管 PIVOT 研究并未显示手术的总体生存获益，但在接受根治性前列腺切除术的 10 年和 12 年随访中，骨转移率存在显著差异。在接受手术的高危前列腺癌患者中，前列腺癌的特异死亡率显著降低至 9.1%，而观察组为 17.5%。

对于放疗和 ADT，有两种研究显示出疗效。首先，ADT 联合放疗优于单独的放疗，长期 ADT 优于短期 ADT，尽管长期 ADT 的持续时间尚需进一步研究。其次，ADT 联合放疗优于单独的 ADT，这说明局部治疗即使在亚临床转移性的高危前列腺癌中也很重要。应为符合条件的正在接受外放疗和 ADT 的高危前列腺癌患者提供近距离放疗（低剂量或高剂量率）。

24. 临床医生不应该建议对高危局限性前列腺癌患者进行主动监测。仅在预期寿命有限（ ≤ 5 年）的无症状男性中才应考虑观察等待。（适度推荐；证据等级：C 级）

局限性高危前列腺癌应视为威胁生命的疾病。Albertsen 等分析了康涅狄格州肿瘤登记的未接受治疗或延迟 ADT 治疗的局限性前列腺癌患者的数据。Gleason 评分为 8-10 分的前列腺癌患者在诊断后 15 年内有 60-87% 的几率死于前列腺癌（取决于年龄）。因此，只有在预期寿命有限（ < 5 年）的情况下，高危前列腺癌才考虑观察等待。

RCTs 的质量很高，但患者的基线特征不同可能会导致不同的结果。PIVOT 研究将局限性前列腺癌患者随机分配到根治性前列腺切除术组或观察组中（21% 为高危）。在第 4 年的时候，总体的前列腺癌的死亡率没有差异。与观察组相比，根治性前列腺切除术队列中高危患者的前列腺癌死亡率较低（9.1% Vs.

17.5%， $p=0.04$ ）。在 SPCG-4 研究（高危者占 25%）中，根治性前列腺切除术与所有组别的死亡率降低相关，特别是在年轻患者中获益最大（ <65 岁，相对危险度=0.38）。虽然缺乏以人群为基础的将放疗与观察进行比较的随机研究数据，但在高危前列腺癌患者亚组中，观察组的前列腺癌特异性死亡率比放疗组更高。目前的数据支持对高危前列腺癌患者进行积极的干预（而不是主动监测），除非预计患者会在五年内死于其他疾病。

25. 在临床试验之外，对于高危局限性前列腺癌患者，不建议使用冷冻疗法，**局灶治疗**和 HIFU 治疗。（专家意见）

目前尚缺乏比较冷冻疗法和放疗或根治性前列腺切除术治疗高危局限性前列腺癌的效果的随机临床研究。一项针对主要是中危前列腺癌患者的随机临床研究表明，EBRT 与冷冻疗法具有相似的短期肿瘤控制效果。其中一小部分患者具有高风险的特征（9% Gleason 评分 ≥ 8 、18% $\geq T3a$ ，无 PSA > 20 ），但该研究未提供支持局部高危前列腺癌患者接受冷冻治疗的亚组分析结果。另一项比较 EBRT 与冷冻疗法治疗主要是高危或局部晚期前列腺癌患者结局的随机研究因缺乏获益而提前终止，并显示冷冻疗法 8 年无生化复发生存率较低（17% Vs. 59%）。目前尚缺乏针对高危局限性前列腺癌冷冻治疗的长期前瞻性随机研究数据。

目前尚无比较 HIFU 与传统治疗方法的前瞻性随机研究或疗效比较的数据。已发表的 HIFU 相关研究的 5 年肿瘤学结局参差不齐，这主要是对客观反应的标准缺乏共识。专家组仍在等待精心设计的 HIFU 比较研究的结果，以确定该技术在治疗高危前列腺癌中的合适角色。

目前对于局灶治疗的理想病例还没有共识。对于临床研究而言，希望进行干预的低危前列腺癌和孤立原发病灶的患者是进行该治疗的理想病例。有一些研究者将标准扩大到了中危和极少数的高危前列腺癌。然而，目前还缺乏将局灶治疗与高危前列腺癌的其他治疗方法（如根治手术或放疗）进行比较的文献。专家建议，仅应在临床研究中将冷冻疗法、局灶治疗或 HIFU 作为高危前列腺癌的替代治疗方式。

26. 除非患者的预期寿命和局部症状都很有限，否则临床医生不应该建议将 ADT 作为高危局限性前列腺癌患者的**单独治疗**。（强烈建议；证据等级：A 级）

一项比较雄激素受体拮抗剂比卡鲁胺 150 mg 与安慰剂治疗局限性前列腺癌的前瞻性随机研究发现，患者的总生存期或前列腺癌

特异性生存期并无显著差异。几项比较仅进行 ADT 与不进行 ADT 治疗的大型回顾性研究发现，ADT 并未能改善局限性前列腺癌男患者的长期总体生存率或疾病特异性生存率。在一项研究中，接受单独 ADT 治疗的高危前列腺癌亚组的全因死亡风险稍有降低，但在另一项研究中，对于分化差的肿瘤，小的获益则仅局限在前列腺癌特异性生存方面，而总生存率则没有差异。与 ADT 相关的严重不良事件的风险以及与高昂的治疗费用超过了有限的收益（如果有的话）。因此，单独的 ADT 治疗仅适用于缓解疾病相关症状或者预防疾病进展而即将出现的症状。

27. 临床医生可以考虑为高危局限性前列腺癌且具有特定癌症（例如乳腺癌，卵巢癌，胰腺癌或其他胃肠道肿瘤，淋巴瘤）家族病史的患者（及其家人）进行遗传咨询。（专家意见）

局限性前列腺癌 DNA 修复基因中胚系突变的发生率很低，估计 BRCA2 胚系突变的发生率在 1-2%，并且目前还没有针对前列腺癌患者进行基因筛查/咨询的标准建议。最近有报道提示在转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）中 DNA 修复基因（例如 BRCA2，ATM）的体细胞突变发生率为 25%。mCRPC 患者的 DNA 修复基因的体细胞突变发生率约为 10%。突变的发生率分别为 BRCA2（44%），ATM（13%），CHEK2（12%），BRCA1（7%）和其他（1-4%）。高 Gleason 评分（8-10）和一级亲属的癌症家族史（乳腺癌，卵巢癌，胰腺癌或其他胃肠道肿瘤，淋巴瘤）与 mCRPC 患者的 DNA 修复基因胚系突变相关。在所分析的七个队列中，前列腺癌的年轻发病年龄和家族史与胚系 DNA 修复基因突变无关。

发生 mCRPC 的风险最高的局限性前列腺癌患者，其胚系 DNA 修复基因突变的发生率可能比已发表的研究所预期的要高，准确的发生率有待进一步确定但可能达到 5-8%。就通常的癌症筛查和未来的前列腺癌可能治疗决定而言，DNA 修复基因胚系突变的存在对前列腺癌患者具有重要意义。另外，由于癌症风险增加和对于筛查的潜在意义，DNA 修复基因胚系突变的存在与患者的一级家庭成员具有最大的关联性。专家建议临床医生了解详细的癌症家族史，并建议高危局限性前列腺癌患者进行基因筛查和遗传咨询，尤其是有一级亲属患乳腺癌，卵巢癌，胰腺，其他消化道癌症和淋巴瘤的家族史患者。

IV. 推荐的方法和特定护理选项的详细信息

主动监测

28. 选择主动监测的局限性前列腺癌患者应有准确的疾病分期，包括通过超声或 MRI 等影像学引导进行的系统活检。（临床原则）

首次前列腺活检方案的准确性取决于几个因素。活检的准确性随着前列腺体积的增加而逐渐降低。此外，PSA，游离/总 PSA 比值（%fPSA）和 DRE 对检出率有影响。

针对传统的 6 针穿刺方法的改良产生了新的活检方案（定义为传统的 6 针穿刺加上至少 4 个和最多 8 个的外周带侧面穿刺点），作为初次的活检诊断策略。12 针活检方案（传统 6 针穿刺加上 6 针的侧面穿刺）已成为最广泛接受的方法。一些医生还从每一侧的前移行带穿刺取样，因为这是肿瘤漏诊的常见部位。

更多的活检针数具有比 6 针活检法有明显更高的肿瘤检出率。Vienna 诺模图推荐了在 PSA 2–10 ng/ml 范围内基于患者年龄和腺体的体积的最小穿刺针数（范围：8–18），以确保肿瘤检出率达到 90%。大多数初次活检的研究表明，超过 12–15 针的穿刺是无益的。目前的共识是支持 10–12 针的活检方案，并针对 DRE，经直肠超声检查（TRUS）或 MRI 怀疑的区域增加穿刺针数。

经会阴模板饱和穿刺活检：为了提高对有临床意义前列腺癌的检出率，发展出了使用 5 毫米外部网格的会阴模板定位穿刺技术。在一项研究中，3D 定位穿刺活检只检出 80%（144/180 例）先前证实患有前列腺癌的患者。61% 患者提示为两侧叶病变，19% 的患者仅为单侧叶病变。即使采用了更积极的经会阴穿刺活检技术对在初次活检时已确诊肿瘤的患者进行活检，假阴性率仍为 20%。应用该技术可增加对前部肿瘤的检出。然而，基于模板的活检明显更耗费资源且更具侵入性。模板活检还会增加与活检相关的疾病的风险，包括 10% 的尿潴留率。过度穿刺还增加了诊断无临床意义肿瘤的可能性。在反复穿刺进针的过程中会发生前列腺形状的改变，基于模板的活检仍可能出现实时取样偏差。它还需要麻醉和占用更多的病理资源，因此，经会阴模板饱和穿刺活检的适应证仍然有限，但可能有一定作用。

MRI 靶向活检：前列腺癌 MRI 成像的最新进展，促进了在诊断为低危前列腺癌而可能进行主动监测的患者中，早期发现侵袭性肿瘤的出现。这些患者可能会受益于 MRI 和靶向活检；预计大约有 30% 会出现分级升高。在最近几个比较靶向活检与模板活检的文献中，在约 10% MRI 阴性的患者中出现有临床意义的肿瘤。目前对于 MRI 阴性的主动监测患者是否需要确认活检

还有争议。这些可能应该取决于其他风险因素，包括 PSA 密度，种族和 Gleason 6 分肿瘤的已知体积。

靶向活检可以使用认知定位，融合靶向活检系统或 MRI 引导的活检进行。每个方法都有其优点和缺点。但所有这三种技术都是可以接受的。

一系列小规模的研究表明，mpMRI 的稳定发现与 Gleason 评分的稳定性有关。连续对主动监测的前列腺癌患者进行 MRI 检查的意义在于，它可以安全地减少随访活检的频率和数量。但是，定期 MRI 检查对于主动监测患者的作用尚未得到证实。一些研究者建议对前列腺癌患者进行 MRI 检查之间的间隔时间为 2 年。

DRE 的价值：在一项针对 36,000 名男性的前列腺癌筛查研究中，对于 PSA <4.0 ng/ml 者，很多 DRE 发现的肿瘤是有临床意义的肿瘤。6% 患者（n=2,233）接受了根治性前列腺切除术，其中 303 例（14%）是仅由 DRE 首先发现的。仅通过 DRE 发现的肿瘤中，有 60 例（20%）是非器官局限性的，而 56 例（20%）的 Gleason 评分 ≥ 7。在 PSA 水平分别为 <1.0、1.0–2.0、2.0–3.0 和 3.0–4.0 ng/ml 时发现的 Gleason 评分 ≥ 7 的肿瘤分别占 10%，22%，14% 和 35%。

在主动监测的患者中，有 3–5% 的患者是依赖 DRE 发现的疾病进展。尽管受检查的主观因素的限制，但每年进行 DRE 仍然是对患者进行主动监测评估的重要组成部分。

29. 接受主动监测的局限性前列腺癌患者应接受常规监测 PSA 和直肠指检。（强烈建议；证据等级：B 级）

对于将选择性主动监测作为治疗选择的患者，监测方法应包括 PSA 检测和 DRE，以协助发现需要积极治疗的患者。在 ProtecT 研究中，与放疗或根治性前列腺切除术相比，主动监测的生存率相近，受试者定期进行 PSA 检测并进行 DRE。虽然尚未确定 PSA 和 DRE 的最佳频率，但建议一年内每 3 个月进行一次 PSA 检测，然后每 3–6 个月一次，同时在泌尿科随访期间进行 DRE。

30. 选择主动监测的局限性前列腺癌患者，在最初两年内建议行确认性活检，此后进行监测活检。（临床原则）

已发表的关于主动监测的文献中共包含 23 项前瞻性研究。其中最大的 11 项进行长期随访的研究总共包含大约 5000 名患者，这

表格 5: 主动监测

参考文献	病 例 数	中位随访时 间 (月)	总体治疗比例 (%); 未进行治疗 (%)	总体生存率 (OS) / 疾病 特异生存率 (DSS) (%)	延迟治疗后生化复发率 (%)
Klotz (2015) Canada ⁶⁶	993	92	30; 72 随访 5 年	79/ 97 随访 10 年	25 (6 总体)
Tosoian (2015) United States ⁷	1298	60	50 随访 10 年 57 随访 15 年	69/99.9 随访 5 年	NR
Bul (2013) Multicenter, Europe ¹⁶⁷	2500 2494	20	21	77/100 随访 10 年	20
Dall'Era (2008) United States ¹⁶⁸	328 321	43	24; 67 随访 5 年	100 (疾病相关)	NR
Kakehi (2008) Multicentre, Japan ¹⁶⁹	118	36	51; 49 随访 3 年	NR	NR
Roemeling (2007) Netherlands ¹⁷⁰	273	41	29; 71 随访 5 年	89/100 随访 5 年	NR
Barayan (2014) Canada ¹⁷¹	155 155	65	20	100/100	NR
Rubio-Briones (2014) Spain ¹⁷²	232	36	27	93 随访 5 年/99.5	NR
Godtman (2014) ¹⁷³	439		63	81/99.8	14
Thomsen (2013) Denmark ¹⁷⁴	167	40	35; 60 随访 5 年	NR	NR
Selvadurai (2014) United Kingdom ¹⁷⁵	471	67	30	98/99.7	12

些研究总结在表格 5 中^{7,66}。

这些研究的纳入标准差异较大。尽管这些研究的目的是为了确认预后更好和适合进行主动监测的患者，但是不同中心和不同研究的纳入标准都不相同。每项研究都包含临床早期、血清 PSA 水平较低、以及与 Gleason 评分一致分化良好或较好的肿瘤。除了这 3 个关键指标之外，许多研究也包含阳性穿刺针数的数目和比例、穿刺标本的肿瘤范围、PSA 密度和 PSA 动力学。很多研究认为 PSA 密度可作为高风险肿瘤的分子标记物。PSA 密度 <0.15 提示更加良性的表型和较低的肿瘤负荷。

尽管没有被广泛接受，有些中心推荐在进行主动监测前应进行重复穿刺，以便确认那些在初次穿刺时没有穿刺到较高风险肿瘤组

织的患者。大部分患者重复穿刺延迟到 6 个月至 1 年，对患者的长期预后没有影响，即使随后更高级别的肿瘤被确认。

纳入标准的异质性反映出不同研究者对疾病风险的认识不同。那些纳入标准较多的中心，主动监测的潜在优势超过了因为监测而导致转移风险的小幅度增加。在 ProtecT 研究中，有 25% 随机分组的患者是中危和高危患者，与根治性手术相比，等待观察的患者转移进展的风险稍有增加，但是前列腺癌的死亡率没有差异。进展风险增加提示在等待观察队列中包含了更高风险的患者⁵⁰。与之不同的是，其他的中心都只包含 NCCN 指南定义的低危患者（1-2 针穿刺阳性，穿刺样本肿瘤范围 <50%，PSA 密度 <0.15）。几项决策分析指出，除非主动监测与根治手术相比显著增加前列

腺癌患者死亡率，否则低危和和中危前列腺癌患者主动监测仍然获益。然而，这些分析由于其模型固有的不确定性而受到限制。

主动监测的随访策略在不同研究中心也不一样。尽管 PSA、直肠指检和重复穿刺活检等关键监测指标都包含在内，但是没有研究定义进行主动干预的合适标准和随访间隔时间。主动监测期间通过穿刺活检发现更高级别的肿瘤的概率是 8-28%。这通常表示更高级别的肿瘤在初次活检时没有被发现，而不是肿瘤进展至更高级别。穿刺活检间隔时间 1-5 都有。在大型的 PRIAS 研究中，前瞻性进行主动监测的患者重复进行穿刺活检的时间安排在活检确诊后第1、4、7 年¹⁶⁷。现行的被美国临床肿瘤学会采纳的安大略省癌症护理指南的随访策略是：PSA 每 3-6 个月 1 次，直肠指检 1 年 1 次，第1次重复穿刺活检在活检确诊后 6-12 个月之后进行，之后每 3-5 年进行重复穿刺活检直到患者进入观察等待。

31. 临床医生应考虑将前列腺多参数 MRI 整合入局限性前列腺癌患者随访方案中。(专家意见)

对于选择进行主动监测的患者和主动监测过程中患者的随访，多参数 MRI 是一种有效的检查方式。文献指出多参数MRI对于临床有意义的前列腺癌具有较高的阴性预测值（82-95%）。MRI 阴性结果提示没有隐匿的病灶存在，进一步证实穿刺活检诊断的低危确实为风险较低的患者，这将改善主动监测候选者的入组以及长期预后。使用多参数 MRI 进行监测可以避免频繁的重复穿刺，可以帮助患者进行更长时间的主动监测。最后，对于初次穿刺活检 Gleason 评分 6 分的主动监测候选者，MRI 对于发现较小的临床有意义的病灶比较有用。多参数 MRI 应该在至少使用 1.5T 的磁共振系统，并包含具有表观扩散系数（ADC）的弥散加权成像（DWI），T2 加权成像（T2W），以及动态静脉造影增强成像（DCE）^{93,181}。多参数 MRI 信息的解释和报告应该由具有丰富前列腺多参数 MRI 报告经验的放射科医生根据第二版前列腺成像报告和数据系统（PI-RADS）指南进行报告。值得注意的是，MRI 作为单一的手段并不能发现所有 Gleason 评分 7 分和 7 分以上的肿瘤，少部分临床有意义的前列腺癌患者的治疗可能因此延迟。协作组不推荐使用多参数 MRI 取代前列腺穿刺。

32. 对于主动监测的局限性前列腺癌患者来说，组织基础上的遗传学生物标志物检测无明确价值，随访中也无必要进行这方面检查。(专家意见)

根据分期、分级以及 PSA 水平很难对前列腺癌的潜在致命性进行准确预测。Gleason 评分只有 3 分提示较好的临床预后。然后，系统穿刺的局限性在于大约有 25-30% 的患者更高级别的肿瘤没有被发现。

对于同时存在的更高级别肿瘤的早期发现目前急需有效方法。目前基于组织的基因检测的挑战性在于以一种经济上可行的方式，提供比目前可用的最佳临床工具和预测模型更加准确的危险分层。

目前组织基础上的遗传学生物标志物的检测对于主动监测患者随访过程中的意义仍不明确。小肿瘤样本上选取基因的 RNA 表达谱能够更加准确的预测预后。前列腺癌基因组分析显示明显的基因模式改变可能可以更加准确预测预后。

尽管以上的方法具有临床准确性并能够进行有效的分析，其在主动监测患者中临床应用仍待进一步明确。尤其这些方法是在没有多参数MRI的时代进行证实的。对于接受多参数MRI的患者其价值仍不清楚。使用活检样本分析揭示遗传学生物标志物改变的另一个问题是前列腺穿刺活检固有的采样误差会导致肿瘤异质性。

通过分子检测患者的临床风险分类可能大幅度的变化，但是对于低风险患者其变化相对较小。因此，将来这些方法在确定选定的患者中具有“低风险”（对比极低风险）的群体（例如，Gleason 评分 6 分和高 PSA 密度，前列腺早期死亡家族史），以及那些在随访中临床诊断与病例诊断不一致的患者（例如，MRI 提示 PI-RADS 4-5 分病灶，而靶向穿刺阴性或者 Gleason 评分只有 6 分）的诊断中具有很大的价值。

33. 对主动监测期间出现不良表现的局限性前列腺癌患者，临床医生应进行治疗干预。(中等程度建议；证据水平：B 级)

对于选择主动监测（对比等待观察）的患者，有提议当出现可能改变患者风险分类的不良表现时，应该开始给予患者主动治疗。这可能是由于开始时风险分类错误或者肿瘤从较低的风险进展为较高的风险⁶⁷。因此，当患者在监测过程中由于发现比开始监测时更高的 Gleason 评分而出现不良表现时，应该考虑进行主动治疗干预。其他可能导致不良表现的的因素包括多参数 MRI 发现病灶生长，以及可能引起 PSA 密度改变的可疑 PSA 水平升高。在 PIVOT 和 ProtecT 研究中，在开始进行主动监测 10 年之内分别有 20% 和 50% 的患者接受了治疗^{50,51}。

前列腺癌根治术

34. 临床医生应该告知患者，年轻或健康水平较好的局限性前列腺癌患者（如<65岁，或预期寿命>10年者）相比年龄较大患者，他们进行前列腺癌根治术对癌症的控制获益可能更高。（强烈建议；证据水平：B级）

相比于其他恶性肿瘤，前列腺癌通常进展缓慢。大量探索其自然发展过程的研究指出，高级别肿瘤不接受任何治疗，诊断后其中位疾病相关生存时间仍有 8-10 年¹³⁹。因此，预期寿命较短的患者不会从治疗中获益。鉴于此，随访时间少于 8-10 年的临床试验不能显示治疗所带来的生存获益。与观察等待相比，根治性前列腺切除的生存获益主要发生在年龄<65 的患者⁹⁶。尽管年龄更大的接受前列腺癌根治术的患者死亡率在统计学上没有显著降低，但是这些患者显示出寿命更长的趋势，而且其转移明显减少。另外两项随访时间较短的研究没能显示年龄与接受根治性前列腺切除后生存显著相关^{50,51}。然而，尽管有 10 年的随访，其中一项研究确实发现年轻患者的转移风险增加，这一发现高度提示前列腺未来的死亡风险增加。

35. 临床医师应该告知局限性前列腺癌患者：开放和机器人辅助下前列腺癌根治术在癌症控制、尿控恢复、性功能恢复预后方面情况近似。（中等程度建议；证据水平：C级）

澳大利亚一项前瞻性随机对照研究发现开放和机器人辅助下前列腺癌根治术切缘情况没有差异。开放和机器人辅助下前列腺癌根治术的切缘阳性率分别是 10% 和 15% ($p=0.21$)。由于患者随访资料有限，其长期结局并不清楚。Health Professionals Follow up 研究也发现这两种手术方式的肿瘤结局都没有差异，包括手术切缘阳性率，3 年和 5 年的无复发生存率，其 OR 分别是 0.98 [95%CI, 0.46-2.08] and 0.75 [95%CI, 0.18-3.11]。一项比较开放和机器人辅助下前列腺癌根治术的配对研究也发现 3 年无生化进展生存率没有差异。尽管这些数据仍然有限，但是他们都提示手术方式不影响中期的肿瘤控制。

尽管有时候尿失禁不严重，持续时间不长，但是尿失禁仍然是前列腺癌根治术最令人沮丧的并发症之一。大量的研究发现开放、机器人辅助以及经会阴前列腺癌根治术后尿失禁发生率没有统计学差异¹⁹⁴⁻¹⁹⁷。

所有前列腺癌根治术的手术方式都有术后勃起功能障碍的风险，术前应该与患者提及术后勃起功能障碍的风险。回顾性研究、前瞻性非随机研究以及前瞻性随机对照研究都发现，开放、腹腔镜

和机器人辅助前列腺癌根治术勃起功能障碍发生率和恢复都没有统计学差异。

36. 临床医师应该告知局限性前列腺癌患者，与经耻骨后前列腺癌根治术相比，机器人辅助/腹腔镜下或者经会阴前列腺癌根治术出血更少。（强烈建议；证据水平：B级）

不管是开放手术，还是包括单纯腹腔镜和机器人辅助腹腔镜手术的微创手术，前列腺癌根治术都有因失血过多而需要输血的风险。患者在术前应该被告知这种风险，我们在选择手术方式时应该考虑到患者基于出血风险对手术方式的选择。两项随机对照研究发现，与开放手术相比，微创手术的输血率更低^{194,197}。澳大利亚一项前瞻性随机对照试验通过比较开放经耻骨后与机器人辅助腹腔镜下前列腺癌根治术发现，开放手术和机器人辅助手术的平均估计失血量分别是 1338ml 和 443ml, $p<0.001$ 。由于血液回收机的使用，术中患者没有输血，但是开放手术和机器人辅助手术后分别有 6 名和 1 名患者输血。差异并没有统计学意义， $p=0.12$ ^{194,197}。一项来自瑞典的前瞻性非随机试验也发现与开放手术相比，机器人辅助手术的出血量显著减少，其出血量分别是 683ml 和 185ml, $p<0.001$ 。Health Professionals Follow up 研究也得到了类似的结果，对比开放经耻骨后手术，机器人辅助腹腔镜手术的估计失血量更少（852ml vs 207ml），输血率更低（30% vs 4.3%）， $p<0.0001$ 。

37. 临床医师应告知患者：保留神经相比较不保留神经的手术方案，勃起功能恢复会更好。（强烈建议；证据水平：A级）

前列腺癌根治术的早期经验表明术中都会大量失血，术后几乎都发生勃起功能障碍。对盆腔解剖结构的进一步认识和手术技巧的改善，使得保留包含与阴茎勃起功能有关的阴茎背神经的血管神经束成为可能。强有力的证据表明前列腺癌根治术保留血管神经束，50-95% 的患者可以恢复勃起功能。前瞻性研究表明保留神经的前列腺切除术可以改善术后性功能和总体生活质量^{32,198}。开放与机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术都能保留神经，两者相比术后性功能和总体生活质量没有差异，因此保留神经手术的获益与手术方式无关；然而，由于经会阴前列腺癌根治术通常无法保留神经，因此经耻骨后手术术后勃起功能障碍更少。

38. 除参加临床试验外，临床医师不应该对准备接受前列腺癌根治术的局限性前列腺癌患者进行新辅助雄激素剥夺治疗或其他系统治疗。（强烈建议；证据水平：A级）

四项前瞻性随机研究比较了单纯接受前列腺癌根治术和接受 3 个月新辅助雄激素剥夺治疗后进行前列腺癌根治术。四项研究进行了 7 年的随访后都发现，两组的生发复发没有显著差异。因此，局限性前列腺癌患者进行根治性前列腺切除术前接受 3 个月新辅助雄激素剥夺治疗没有长期获益。另一项正在进行的针对高危前列腺癌患者进行前列腺癌根治术前接受多西他赛联合雄激素剥夺治疗的前瞻性随机研究正在进行中，这种术前的联合治疗仍然是探索性的。

39. 临床医师应该告知准备接受前列腺癌根治术的局限性前列腺癌患者：高龄患者相对低龄患者，术后出现永久性勃起功能障碍和尿失禁的比例更高。（强烈建议；证据水平：B 级）

Walsh 等人保留性神经的前列腺癌根治术早期研究表明，患者年龄是影响术后性功能恢复的关键因素，另外两项多中心前瞻性研究也证实年龄是影响患者术后勃起功能恢复的关键指标（CaPSURE 和 PROSTQA）^{32,204-207}。预测模型提示，50 到 70 岁的患者，患者年龄每增加 10 岁，能够进行性交的勃起功能的恢复就减少大约 15-20%^{204,208-210}。通常勃起功能最大程度的恢复需要 1 到 2 年。考虑接受前列腺癌根治术的患者术前应该被告知手术对勃起功能的影响。

年龄越大，前列腺癌根治术后尿失禁恢复的速度越慢，恢复的程度越差^{32, 205,211}。例如，通过护垫的使用情况来评估患者尿失禁的研究发现，70 岁患者术后尿失禁的相对危险度是 60 岁患者的两倍（以每天使用护垫超过一块定义尿失禁，术后一年尿失禁 14% vs 7%）^{212,213}。

40. 接受前列腺癌根治术的所有局限性前列腺癌患者，均可行盆腔淋巴结清扫。对于预后欠佳的中危或高危局限性前列腺癌患者，建议进行盆腔淋巴结清扫。应告知患者如淋巴囊肿等常见淋巴结清扫并发症及相应处理措施。（专家意见）

盆腔淋巴结清扫是检测淋巴结转移的最有效方法。原发肿瘤的性质以及盆腔淋巴结清扫的范围不同导致不同研究报导的淋巴结转移具有差异。几项研究均指出，与前列腺癌的恶性程度无关，扩大盆腔淋巴结清扫相比较局限性盆腔淋巴结清扫，其淋巴结阳性检出率更高。前列腺引流的首发淋巴结范围很广，可达到腹膜后主动脉和下腔静脉的高度。标准的闭孔淋巴结清扫只有 40% 的首发淋巴结被切除；包括闭孔和髂内血管内外侧区域的标准扩大淋巴结清扫也只有三分之二的首发淋巴结被切除。

转移性前列腺癌患者进行淋巴结清扫是否获益目前仍缺乏证据。有几项研究认为扩大盆腔淋巴结清扫可以改善这些患者的无生化复发生存时间，但是在另外一些研究中结果并不一致，尤其是那些接受局限盆腔淋巴结清扫的患者。尽管无生化复发生存时间延长可以相应改善患者的前列腺癌相关生存时间，但是清扫所有首发淋巴结难以实际进行²¹⁶。尽管有一项研究指出，与接受前列腺根治性切除时没有进行盆腔淋巴结清扫的患者相比，接受盆腔淋巴结清扫且结果为阴性的患者的前列腺癌相关生存时间和总体生存时间稍微延长，实际上接受盆腔淋巴结清扫结果为阴性的患者没有治疗获益。目前有一些预测模型用来预测患者淋巴结阳性的可能性²¹⁴。

淋巴囊肿是盆腔淋巴结清扫最常见的并发症，超过 60% 的患者发生。大部分淋巴囊肿没有症状不需要处理。有症状的淋巴囊肿发生在 0.4%-16% 的患者²²⁶，有症状的淋巴囊肿可以通过经皮肤置管并注入硬化剂，不同研究以及不同硬化剂的使用提示其有效率可达到 70-100%。使用经皮肤置管和硬化剂难以解决的淋巴囊肿，推荐使用微创袋形缝合术治疗²²⁶。

41. 对于预后不良的中危、高危局限性前列腺癌患者，临床医师应告知其在前列腺癌根治术中如发现肿瘤局部进展时，术后辅助放疗所带来的获益及风险。（中度推荐；证据水平：B 级）

SWOG 8794 研究将患者随机分为接受术后辅助放疗和不接收辅助放疗两组，研究发现接受辅助放疗的患者治疗后 6 周一过性或者早期的胃肠道（1-2 级副反应，59% vs 7%）和泌尿系副反应（37% vs 18%）高于对照组。治疗后 5 年的副反应在两组之间没有差异。尽管有一项单臂前瞻性研究指出 2 级泌尿系统副反应发生在大约 10% 接受辅助放疗的患者，但是另一项单中心随机对照研究发现治疗后 1 年尿失禁发生率两组之间没有差异。由于这些随机对照研究依赖临床医生的报告，而没有记录进行治疗时由患者报告的与治疗相关的副反应发生情况，因此这些随机对照研究可能低估副反应的发生率。

放射治疗

42. 临床医生可以为低危局限性前列腺癌患者提供单模态外照射放疗或近距离放射治疗。（临床原则）

尽管主动监测是低危前列腺癌患者的首选，但是放疗是这些患者诊断后和随访过程中治疗的一个选择^{50,231}。不同放疗方法都有其

特异的治療方法和技术差异。可选择的放疗方法包括调强放疗（IMRT）、立体定向放疗（SBRT）、低剂量近距离放疗和高剂量近距离放疗。

调强放疗（IMRT）是一种利用多束辐射束和/或辐射弧的外照射治疗，可以对前列腺提供适形治疗而使其临近的组织如直肠和膀胱不受影响。立体定向放疗（SBRT）通常利用调强放疗进行分割为 5 次或者更少的大分割放射治疗。低剂量近距离放疗是基于治疗前以及术中影像引导植入放射性粒子的放射疗法。高剂量近距离放疗通过置入前列腺临时性导管，以放置高活性的放射源。目前没有证据显示，与单一放射疗法相比，联合多种放疗方法可以降低前列腺癌患者膜外侵犯并提高其无生化复发率。

43. 临床医生可以为预后较好的中危局限性前列腺癌患者提供单一或者联合的外放射治疗和近距离放射治疗。（临床原则）

中危前列腺癌患者可以将放疗作为一个合适的选择。^{50,231} 不同放疗方法都有其特异的治療方法和技术差异^{232,233}。治疗选择包括调强放疗（IMRT）、立体定向放疗（SBRT）、低剂量近距离放疗和高剂量近距离放疗。^{234, 235, 236,237} 此外，联合外放射治疗和近距离放射治疗也可以使用不同的组合（调强放疗联合低剂量近距离放疗或者高剂量近距离放疗）。联合多种放疗的意义在于可以增加预后不良中危患者前列腺周边区域的覆盖和/或盆腔淋巴结的计划覆盖。评估改善中危前列腺癌患者预后的最佳放疗方法的高质量前瞻性临床试正在进行。RTOG 0232 研究评估低剂量近距离放疗联合或者不联合外放射治疗的研究结果已经以摘要的形式发表，其完整的研究结果仍有待发表。

44. 临床医生应为选择放射治疗的高危局限性前列腺癌的患者提供 24-36 个月的 ADT，作为单独外放疗或外放疗联合近距离放射治疗的辅助治疗。（强烈推荐；证据水平：A 级）

两项随机对照研究比较了外放射治疗联合短期或长期的雄激素剥夺治疗。EORTC 22961 研究纳入了 1113 名高危前列腺癌患者并随机分配到外放射治疗联合 6 个月或者 36 个月雄激素剥夺治疗组¹³⁵。短期和长期雄激素剥夺治疗组的总体死亡率分别是 19% 和 15%。RTOG 9202 研究将患者随机分配到外放射治疗联合 4 月或者 28 个月雄激素剥夺治疗组。在 Gleason 评分 8-10 分患者亚组分析中，短期和长期雄激素剥夺治疗组的 5 年总体生存率分别是 71% 和 81% 基于这些研究，进行放疗的高危前列腺癌患者应该接受 24-36 个月的雄激素剥夺治疗。另一项比较放疗联合 18 个月或 36 个月雄激素剥夺治疗的随机研究目前仍未发表；因

此目前仍不清楚放疗联合 18 个月的雄激素剥夺治疗是否可以接受。

高危前列腺癌患者的放疗选择包括调强放疗（IMRT）、调强放疗（IMRT）联合近距离放疗（低剂量或者高剂量）。目前仍缺乏高危前列腺癌患者接受立体定向放疗（SBRT）长期效果的数据，因此不推荐进行立体定向放疗（SBRT）。

对于影像无证据提示淋巴结转移的高危前列腺癌患者，放疗应该包括盆腔淋巴区域，因为已发表的预测模型提示这些患者具有淋巴结微转移灶的风险。一项进行中的随机研究正在评估盆腔放疗是否改善患者的生存。之前的比较只进行前列腺放疗和进行前列腺和盆腔放疗的随机对照研究发现额外盆腔放疗没有改善患者的生存。

45. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，使用放射治疗联合 ADT 治疗会增加大多数男性治疗相关性功能障碍的可能性和严重程度，并可能引起其他全身性副作用。（强烈推荐；证据水平：B 级）

雄激素剥夺治疗可以引起性功能障碍，潮热，骨密度减低，男性乳房发育，抑郁，疲劳和体重增加。大量的研究致力于减轻这些副作用。一项随机研究比较了放疗联合短期雄激素剥夺治疗和前列腺癌根治术后患者报告的性功能障碍，通过 6 年的随访发现接受根治性前列腺切除术的患者更容易发生性功能障碍⁵²。接受长期雄激素剥夺治疗的患者比较短期雄激素剥夺治疗的患者存在这些症状的时间更长。不过，在 EORTC 22961 研究中，两个组患者长期的总体生活质量相似，提示随着时间增加，患者逐渐适应雄激素剥夺治疗引起的相关症状¹³⁵。

部分患者接受雄激素剥夺治疗后存在睾酮水平无法恢复的风险。一项研究表明患者接受 2 年的雄激素剥夺治疗后，93% 的患者睾酮水平恢复到去势前的水平，72% 的患者恢复到基线或者正常水平。年轻患者更加可能恢复睾酮水平。

46. 如局限性前列腺癌患者（任何风险分组）及临床医师考虑对前列腺（不包括淋巴结）进行外放射治疗时，应考虑适度分割方案。（中度推荐；证据水平：B 级）

传统上，根治性外放射治疗通常进行标准的每天 1.8-2.0 Gy 的分割照射计划。这种照射计划的意义在于，由于大部分肿瘤快速增殖，对于这种情况最好进行标准的分割计划以充分利用较高的 α - β 比值²⁴⁵。 α - β 比值描述了暴露于各种剂量放疗后的细胞生存曲线的

曲率。由于线性和二维的组分相等， α - β 比值就是杀死细胞的放疗剂量。大量的证据表明有一些肿瘤由于增殖缓慢（比如：前列腺，肉瘤以及黑色素瘤），因此其相关的 α - β 比值也较小。

最近发表了一系列的随机对照研究表明，许多人相信基于现代放疗技术的适度分割方案，不管是标准组（1.8-2.0Gy/天）还是试验组（大分割），其剂量均足以最大程度的控制复发。

CHHiP 研究纳入 3216 名患者并随机分成 3 组（74Gy 标准分割，60Gy 大分割 3 Gy/每次，57Gy 大分割 3 Gy/每次）。根据生化失败和/或临床失败评估，60Gy 分 20 次进行的疗效不劣于 74Gy 分 37 次进行组（HR 0.84, 90% CI 0.68-1.03）。各研究组之间副反应也没有差异。

现代适度大分割外放射治疗的短期非劣效结果在另外两项没有发表的随机对照研究中也证实；不过，这些研究的主要缺陷在于缺乏临床非常重要的肿瘤控制和毒副作用的长期随访结果。可能会发生晚期副作用的患者（包括但不限于：先前存在下尿路症状，经尿道前列腺切除，使用抗凝药）可能最好接受常规分割放疗（1.8-2.0 Gy/天）。

47. 对于合并尿路梗阻、非肿瘤相关下尿路功能障碍的局限性前列腺癌患者，首选手术治疗。这类患者以及此前进行过经尿道前列腺切除的患者如进行放疗，不推荐进行低剂量的近距离放疗。（中度推荐；证据水平：C 级）

由于外放射治疗和近距离放射治疗都能够引起急性尿路梗阻和刺激性症状³²，后者更是如此，存在明显基线水平尿路梗阻症状的患者更倾向于进行前列腺癌根治术。近距离放射治疗的另外一个禁忌症是前列腺体积大于 60 cm³，因为此时放疗对泌尿系统副反应增加。由于没有足够的空间放置放射性粒子，之前接受过经尿道前列腺切除是近距离放射的绝对禁忌症²¹。

外放射治疗和近距离放射治疗的相对禁忌症包括炎性肠病和盆腔放疗史，因为放疗相关的副作用会增加。共济失调毛细血管扩张症是外放射治疗和近距离放射治疗绝对禁忌症，因为这些患者会对电离辐射产生严重的反应²⁵⁰。

48. 临床医生应告知考虑进行质子放疗的局限性前列腺癌患者，质子治疗与其他形式的常规治疗相比没有明显临床优势。（中等推荐；证据等级：C 级）

外放射治疗（EBRT）的主要形式是通过光子（由直线加速器或钴-60 装置等放射源产生）或电子治疗（通常用于浅表的肿瘤或

靶病灶）。质子治疗是一种利用带电质子进行治疗的方法。由于质子具有在距离放射源特定距离后沉积剂量（该距离取决于质子束能量）的特性，可达到保护该距离深处的正常组织的目的，因此在正常组织距离靶组织非常近的情况下，质子放疗相对光子和电子放疗具有显著的优势。

在前列腺癌领域，比较质子治疗与其他放疗技术或者其他形式的治疗方式的研究非常有限。2012 年一项来自 SEER 数据库的回顾性研究比较了基于光子放疗技术的调强适形放射治疗（IMRT）与质子放疗的多项临床终点。结果仅显示 IMRT 相较质子放疗有较低的胃肠道不良反应发生率，而其他的并发症方面并没有明显差异。

由于缺乏证据证明质子放疗比其他形式的放射治疗和非放射治疗更具临床优势，ABIM 基金会在 ASTRO 声明：“不要在前瞻性或注册的临床试验之外常规推荐质子放疗用于治疗前列腺癌。”在广泛采用这种治疗方式之前，有必要进行前瞻性临床试验以确定这种治疗相对于其他治疗方式存在潜在优势。目前，美国国家癌症研究所的一项随机 III 期临床试验正在进行，其将以生活质量为主要终点之一比较中低危前列腺癌利用质子或光子放射治疗的疗效。

49. 临床医生应告知考虑进行近距离放疗的局限性前列腺癌患者，在导致勃起功能障碍和直肠炎方面，该疗法与外照射疗法有相似的并发症发生率，此外会加重尿路梗阻的症状。（专家意见）

前瞻性生活质量研究表明，外放射治疗（EBRT）和近距离放疗均会导致一定的血便、直肠疼痛和盆腔症状。此外，EBRT 和近距离放疗导致的勃起功能障碍及性功能障碍几率相近。

全腺体冷冻治疗

50. 对于预期寿命超过 10 年却因合并症而不适合前列腺癌根治术或放疗治疗的中、低危患者，临床医生可考虑予以全腺体冷冻治疗。（专家意见）

对于不适合前列腺癌根治术（因存在合并症，例如病态肥胖或既往骨盆手术史）、或对放疗治疗有相对禁忌症（例如既往骨盆放疗、炎症性肠病或直肠疾病）的中危前列腺癌患者，冷冻治疗是一种合适的治疗选择。冷冻治疗相关的随机对照临床试验（RCT）较少，进而限制了我们对其疗效的客观认识：目前只有两个冷冻治疗相关的 RCT 公开报道，两者都同时应用了新辅助

ADT（其对于冷冻治疗的益处尚不明确）并进行了冷冻治疗与 EBRT 的比较；其中一项多中心随机对照试验未达到入组目标人数的一半即提前终止，而完成入组目标的另一项研究是单中心研究。两项随机对照试验都无法到达评估癌症特异性死亡率或总体死亡率的效力。其中那项完整结束的单中心临床试验显示，在 3 年、5 年和 7 年的随访中，两者的无生化复发生存率相当，5 年总生存率和疾病特异性生存率相类似。值得注意的是，治疗 36 个月后的前列腺穿刺活检提示原发灶肿瘤仍存在活性的概率冷冻治疗组较低（冷冻治疗后为 8%，而 EBRT 为 29%）。然而，该研究的样本量和随访时间不足以确定冷冻手术是否具有与 EBRT 相当的肿瘤特异性生存或总体生存率。根据 Gleason 评分和 PSA（35% Gleason 评分=6，55% Gleason 评分=7，PSA 中值=9；DRE 未报告），试验人群主要由中危的患者组成，因此这种治疗方式目前推荐用于中、低危的患者。

另一项随机试验同时纳入了局部晚期前列腺癌以及局部高危前列腺癌（T2c）患者，结果显示冷冻治疗的长期无生化复发生存率明显低于 EBRT 后的患者（17%对 59%，8 年长期随访结果）。基于这项试验中冷冻治疗相对于 EBRT 的劣效性结果，专家组判断高危患者不太适合这种治疗。此外，高危患者可能需要多模式/挽救治疗，临床医生应考虑在冷冻治疗之前或同时进行淋巴结清扫手术。

前列腺体积是冷冻治疗选择患者时需要考虑的重要因素，因为很难在整个器官内达到均匀的低温。大多数研究者不建议对超过 60g 的前列腺使用冷冻治疗。

51. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者可考虑全腺体冷冻手术治疗，中低危人群冷冻手术的无进展生存期与非剂量递增外放射治疗（联合新辅助内分泌治疗）相似，但癌症死亡率缺乏结论性比较。（条件性推荐；证据等级：C）

一项对比中高局限前列腺癌患者接受非剂量递增外放射治疗（EBRT）与冷冻手术（114 vs 117）随机临床研究结果显示：EBRT 组中有 58 名患者接受了 <70 Gy 的治疗。短期（36 个月）无生化复发（PSA 最低点+ 2 ng/ml）的主要终点冷冻手术和 EBRT 相当（分别为 17%和 13%）⁷⁶。冷冻手术和 EBRT 患者均接受了 6 个月新辅助 ADT 治疗，研究的次要观察终点 5 年总生存（OS, 88.5% vs 89.7%）和疾病特异生存（DFS, 两组均为 96%）也相似。在研究强制在 36 个月执行前列腺活检结果显示，冷冻手术后原发肿瘤持续的概率在 8%显著优于 EBRT 组的

29%。然而，该研究并没有着力对比癌症生存率或总体生存率，而且也缺乏 10 年以上的长期数据。值得注意的是，即使在两项将冷冻手术与放疗进行比较的试验中冷冻手术中始终给予联合新辅助 ADT，单纯冷冻手术相比冷冻联合新辅助 ADT 并未改善肿瘤预后。相反，缺乏多中心临床研究将单纯冷冻手术对比其他前列腺癌治疗方式进行比较。三年后，与 EBRT 患者相比，冷冻手术患者性功能略差，泌尿功能略好，肠道功能无差异²⁵⁴。

52. 此前经尿道前列腺切除（TURP）所致的腺体缺损是全腺体冷冻手术的相对禁忌症，因为会增加尿道闭锁的风险（临床原则）

对于 TURP 所致腺体缺损的患者，尿道加热管可能无法完全接触尿道粘膜，增加了尿道坏死，闭锁，排尿困难和尿潴留的可能性¹¹⁵。无法进行直肠超声引导和监测探头放置及消融周期的患者禁用冷冻手术，例如接受过经腹会阴的直肠切除手术。

53. 对于全腺体冷冻手术治疗，临床医生应该使用第三代或更高级的氩气冷冻外科系统进行全腺体冷冻手术治疗。（临床原理）

第三代氩气冷冻外科系统可实现全腺体冷冻手术的最佳肿瘤和 QoL 预后。除了尿道加热管外，建议对进行性增大的冰球进行实时超声监测¹¹⁵。双重冻融循环是标准方案，大量研究表明其完全杀伤细胞和导致治疗区域血行阻断的概率更高^{115,255}。经直肠超声（TRUS）上确认增大的冰球高回声边缘温度大约为 0℃，其内边缘代表细胞内的冰形成温度大约在 -15~-20℃²⁵⁶。确保前列腺细胞完全杀伤的理想最低温度为 -40℃^{115,256}。

54. 对于考虑进行冷冻治疗的局灶性前列腺癌患者来说，临床医生应告知目前尚不清楚同时进行 ADT 治疗是否可以改善癌症控制，但可使前列腺体积减小而利于治疗。（临床原则）

专家组尚未发现任何用于评估联合 ADT 可增强或减轻冷冻手术抗肿瘤效果的结论性研究。尽管如此，冷冻手术联合 ADT 很常见。两项随机对照研究对比了 EBRT 与冷冻手术在原发中危，高危或局部晚期前列腺癌患者中的应用，这些患者均在治疗期间使用了 6 个月的 ADT。其中一项针对原发局限性前列腺癌的研究报告了两者具有相似的 5 年总生存（OS）和疾病特异生存（DFS）⁷⁶。另一项研究主要针对由高危或局部疾病晚期患者，研究因缺乏应计性而提前终止，其结果显示冷冻手术和 ADT 组 8 年生化复发率较低（17% vs 59%）¹⁴¹。对于腺体大于 40 g 的患者，由

于耻骨弓干扰带来的技术难题和实现腺体温度均匀的难度增加，故应考虑进行新辅助 ADT 3-6 个月¹¹⁵。

55. 对于考虑进行全腺体冷冻治疗的患者来说，临床医师应告知很可能出现勃起功能障碍。（临床原则）

现有证据表明接受全腺体消融的患者通常术后存在勃起功能障碍。在 2009 年的文献综述中，Langenhuijsen 及其同事得出的结论是，大多数患者（80-90%）在全腺体冷冻手术后会现勃起功能障碍，因此不建议希望保留勃起功能的患者进行该手术操作⁷⁷。一项随机对照研究显示冷冻手术在保留性功能方面不如 EBRT⁷⁶。非随机队列研究中，冷冻手术保留性功能也逊于近距离放射疗法，与根治性前列腺切除术相当²⁵⁸。为了提高勃起功能恢复的可能性，神经保留和局灶性前列腺冷冻手术已有报道，但局灶性冷冻消融缺乏可靠的长期随访数据。

56. 对于考虑前列腺全腺体冷冻手术的局限性前列腺癌患者，临床医生应告知其可能的不良事件如尿失禁、尿路刺激和梗阻性尿路疾病。（强烈推荐；证据等级：B 级）

与所有治疗方法一样，考虑冷冻手术的患者除了应知晓发生勃起功能障碍的高风险外，还应了解泌尿道和肠道不良反应的风险。冷冻术后尿潴留可持续数周，最好使用导尿管或耻骨上造瘘管。尿道脱落到精阜处在早期恢复期可引起暂时性令人烦恼的刺激症状，此处温导尿管不能完全接触粘膜。在初次治疗病例中，第三代冷冻手术系统配合热电偶监测很少引起尿道瘘（0.5%）。永久性尿失禁则不到 10%。在一项随机对照临床研究中，冷冻手术与 EBRT 相比，在治疗三年后的尿功能转归稍好。在另一项随机试验中（主要由局部晚期疾病患者组成，但也包括高风险局部疾病的患者，不过在达到实际入组目标的一半之前即停止），冷冻手术比 EBRT 的患者报告胃肠道毒性少和可泌尿生殖道主诉相近。在与近距离放射治疗相比的非随机队列中，冷冻手术患者的尿失禁稍轻（11.3%对 18.2%），而排尿功能和尿路刺激转归相似。在与根治性前列腺切除的非随机比较中，冷冻手术有一定的排尿功能和尿路刺激改善效果。

HIFU 与局部治疗

如果采用 HIFU 作为局部前列腺癌的替代治疗方法，应在临床试验的范围内进行。目前尚缺乏与其他治疗方式的前瞻性随机对照试验。因于缺乏相应的客观评价标准，HIFU 治疗后 5 年肿瘤预后的各文献报道差别较大。不过大家已经认识到全腺体 HIFU 后

PSA 的最低水平可用于预测生化复发。现需要精心设计的随机对照临床试验结果来确定这项技术在局部前列腺癌治疗中的作用。不论联合或不联合短期新辅助内分泌治疗，HIFU 全前列腺切除也有一定的尿失禁、膀胱颈/尿道狭窄和直肠尿道瘘的发生率。

局灶治疗是基于这样一个概念：尽管前列腺癌可以表现为前列腺内的多灶性疾病，但一些患者可能有一个显著的具有指标意义的前列腺内病变。这种具有指标意义的病变可能与腺体内最具侵袭性的癌巢有关，可能是最合适的治疗靶点。局部治疗的先决条件是前列腺内病变的高级定位。这可以通过饱和穿刺活检，或者更常见的 MRI 引导靶向活检或经会阴三维定位活检，以识别具有临床意义的合适患者、合适的治疗靶点及随访靶点。

局灶治疗指前列腺次全性或分区性毁损，可采用冷冻、HIFU 或其他局灶消融技术，其目的是降低前列腺局部治疗的副反应。局灶性消融治疗对患者和临床医生有着重要意义，因为它可能在生活质量方面为有明确的孤立性指标性病变的特定患者提供益处。然而，如果将局灶治疗作为局部前列腺癌的一种替代治疗方式，则只能在临床试验的范围内进行。短期随访的初步研究表明，治疗计量可以较为有效地根除疾病。一些系统回顾也提供了应用局灶治疗的相关临床获益信息。必须指出，目前仍然缺乏长期的随访数据。存在潜在的未检测出病灶及可能的临床意义显著的多灶性癌灶仍是局灶性治疗的争议点。目前尚缺乏对肿瘤学有效性的确认，需要进行前瞻性研究和长期随访。

57. 临床医生应告知考虑局灶治疗或高强度聚焦超声治疗的局限性前列腺癌患者，这些治疗方案缺乏强有力的疗效证据。（专家意见）

与手术和放射治疗相比，包括高强度聚焦超声（HIFU）和局灶前列腺消融在内的新疗法可能为患者提供生活质量优势。然而，现仍缺乏客观反应标准及长期肿瘤学数据，重要的是，没有与传统治疗对照的有效性数据。对于使用 HIFU 治疗的中、高危疾病患者，新辅助 ADT 已被证明可减少 PSA 复发，但长期疗效尚不清楚。对于局灶性治疗，短期随访的初步报告认为对于适当选择的患者，治疗区域可有效地根除病灶。根据研究方案对治疗部位或治疗侧进行 TRUS 活检的研究中，只有少数（<14%）患者发现了具有临床意义的肿瘤病灶。近期的专家共识会议认为，随着经验的增加，前列腺体积可能不是排除局部治疗的主要决定因素。然而，考虑到对潜在性的未被发现和未经治疗的隐匿性多灶性疾病的关注，目前还缺乏在更大规模队列和更长随访期内对可靠终

点和肿瘤学有效性的确认。在讨论 HIFU 和局灶治疗等新疗法时，临床医生应告知患者其尚缺乏可靠的长期肿瘤学数据，以及这些数据与患者自身的预期寿命、复发或新发前列腺癌概率之间的关系。还应告知患者，这些治疗与疾病进展和转移的风险仍不明确。

58. 临床医生应告知正在考虑接受 HIFU 治疗的局限性前列腺癌患者，即使 HIFU 已被 FDA 批准用于破坏前列腺组织，但尚未明确批准用于治疗前列腺癌。（专家意见）

前列腺癌的大多数治疗方法，例如外科手术、放疗和冷冻手术，均早于 FDA 法规出现。因此，当 FDA 开始控制可以采用何种治疗方法时，所有这三种治疗方法都被批准用于前列腺癌。但是，HIFU 并非如此。HIFU 开始尝试批准用于治疗前列腺癌。为此，FDA 要求 HIFU 与另一种类似疗法进行临床试验，并选择了与冷冻手术做对比。但是，由于应收帐款问题，因此该试验未能完成。在与 FDA 的进一步讨论中，人们认为 FDA 可以接受 HIFU 的替代适应症——破坏前列腺组织。因此，在提交修订的申请后，最终于 2015 年 10 月 9 日获得 FDA 批准 HIFU 用于破坏前列腺组织。迄今为止，HIFU 仍未批准用于治疗前列腺癌。

如前所述，没有其他现代治疗前列腺癌方法必须获得类似的监管批准。因此，HIFU 未经 FDA 批准用于治疗前列腺癌的事实并不一定意味着它不如其他治疗方法。但是，未经批准的事实对患者确有影响。尽管讨论护理费用超出了专家小组的权限，但专家小组确实同意应告知患者 HIFU 未获得 FDA 批准用于治疗前列腺癌，以及该裁决的潜在含义。

59. 临床医生应建议正在考虑接受 HIFU 治疗的局限性前列腺癌患者，肿瘤的位置可能会影响肿瘤学结局。局限于尖部治疗以最大程度地降低发病率会增加癌症持续的风险。（适度推荐；证据等级：C 级）

由于 HIFU 技术的焦距有限，医生可能难以完全切除前列腺体积大于 40 g 的患者的前部肿瘤。治疗后的 MRI 已证实在此类患者中存在未经治疗前部组织边界^[i]此外，为了最大程度地减少对外部尿道括约肌的热损伤和降低尿失禁的风险，通常的做法是在距离尖部的前列腺包膜的几毫米处开始 HIFU 治疗，并依靠热扩散消融尖部边界。但是，这会增加尖部肿瘤患者治疗不完全的风险。Boutier 等报道，在 99 例接受 HIFU 治疗后 3-6 个月进行系统性前列腺活检的患者中，尖部 6 毫米的距离是安全的边界。

^[ii]在残留癌患者中，有 60% 的肿瘤位于尖部，其他中部腺体中占 24%，基底部中占 16%。

有限的证据表明，由于技术的焦距有限和较高的尿潴留风险，全腺体 HIFU 消融不适用于前列腺大于 40 g 的男性。实际上，所有经 HIFU 治疗的前列腺体积平均大小小于 40 克。这是由于该技术的焦距有限，使其无法治疗前部肿瘤，手术时间增加，以及尿潴留率高。^{78, 262} 前列腺体积大的患者在 HIFU 治疗前予以 TURP 或新辅助 ADT，能够防止治疗后尿潴留和缩小前列腺体积。^{78, 266} ^[iii]

60. 由于前列腺癌通常是多灶性的，因此临床医生应告知正在考虑接受 HIFU 治疗的局限性前列腺癌患者，局灶性治疗可能无法治愈，可能需要对前列腺癌进行进一步治疗。（专家意见）

仅治疗主要病灶以最大程度降低治疗毒性的假说对患者和临床医生均具有吸引力。^{118, 267} ^[iv]但是专家小组同意，应告知患者那些未治疗的前列腺癌病灶可能具有更高的分级，如果不加以治疗，则可能会带来危险。¹¹⁸ 此外，患者应被告知在客观反应标准上尚无共识。普遍的看法是，患者应在治疗约一年后进行治疗后靶向或模块穿刺活检，以评估残留的癌组织。PSA 升高或 mpMRI 可疑区域也应进一步活检。²⁶³ 在有针对性的活检标本中，可能有少量但有很显著比例的患者发现了残留的临床显著的癌组织，而需要进行其他治疗。^{123, 263} 患者也应该被告知，任何局部或消融治疗后，随访活检仍是必要的。

五、成果预期和管理

治疗的副作用和与健康有关的生活质量

61. 临床医生应告知局限性前列腺癌患者，在前列腺切除术或放疗后，许多患者会出现勃起功能障碍，尽管能保持达到性高潮的能力，但缺少射精能力，而观察并不会引起这种性功能障碍。（强烈建议；证据等级：B 级）

在告知患者不同治疗方案后的潜在生活质量时，提供基于现代治疗技术的数据非常重要。由于手术和放疗技术已经随着时间的推移而发生了显著发展，因此在较早时期接受治疗的患者的生活质量结果可能无法代表当今接受治疗的患者的。

在一项前瞻性生活质量研究中，前列腺癌根治术后 2 年的勃起不良率从 14%（治疗前）增加到 58%（增加 44%），EBRT 后的

勃起不良率从37%增加到 60%（增加 23%），以及近距离放射治疗后的勃起不良率从 30%至 51%（增加 21%）。³² 尽管接受外科手术或放疗的患者可能出现无法射精的现象，但许多人保留了获得性高潮的能力。³² 与治疗前相比，治疗后 2 年报告性高潮困难的患者比例从 12%增加至 42%（根治性前列腺切除术），32%至 50%（外部放射疗法）和 24%至 45%（近距离放射治疗）。此外，前列腺癌根治术后 30%的患者会出现更年期低潮。

[v]

根治性前列腺切除术和放射治疗（EBRT 和近距离放射疗法）发生性功能障碍的时程不同。根治性前列腺切除术会导致性功能立即恶化，并在两年后恢复。^{32,52} EBRT 和近距离放射治疗引起性功能急性下降更温和，部分恢复也能恢复。^{32,52} 前列腺切除术或放射治疗联合 ADT，会增加性功能障碍发生。³² 一项随机试验中比较了放疗联合 3-6 个月 ADT 与根治性前列腺切除术后勃起功能障碍发生率。⁵² 基线时大约 67%的男性报告说其勃起足以进行性交，但在前列腺癌根治性切除术后 6 年下降至 17%，在 ADT 联合放射治疗后下降至 27%，在主动监测组中下降到了 30%。一项对 1994 至 1995 年确诊前列腺癌的患者进行的研究评估了其长期生活质量，结果显示，根治性前列腺切除术和 EBRT 治疗后 5 至 15 年，患者的性功能相似。⁵³

除了与衰老相关的功能和症状恶化外，不予以治疗（主动检测或观察等待）不会直接导致前列腺癌患者性功能障碍。

62. 医生需要告诉局限性前列腺癌患者，一部分接受主动监测或者前列腺癌放疗的病人会发生长期的排尿梗阻问题，而前列腺切除术可以减少既往存在的尿路梗阻症状。（强推荐，证据级别 B）

小部分（10-20%）男性在诊断局限性前列腺癌时就存在梗阻性下尿路症状，相同数量的前列腺癌病人在接受主动监测、放射治疗或者消融治疗后会发生梗阻症状。既往存在梗阻性下尿路症状的局限性前列腺癌患者在接受前列腺切除术后症状会减轻，因此，此类病人接受根治性手术后的生存质量反而会得到显著的提高。

63. 医生需要告诉局限性前列腺癌患者，全腺体的冷冻消融手术与放疗类似都会发生严重的性功能障碍和肠道相关的副作用。（强推荐，证据级别 B）

一项单中心比较外放疗和冷冻消融手术的随机临床研究，冷冻手术发生短期的性功能障碍比放疗更严重。3 年内，冷冻手术组的

患者性功能评分比外放疗组更低（16.0 vs 36.7， $p<0.001$ ）。两组肠道功能评分无明显差异。外放疗组的排尿功能评分比冷冻消融组稍低（88.6 vs 93.0， $p=0.049$ ），但这种差异的临床意义值得怀疑。比较冷冻手术和外放疗的长期副作用仍然缺乏数据。

三项非随机对照研究比较了冷冻手术和近距离放射治疗在排尿、肠道和性功能的影响。其结果并不一致。在一项研究中，接受近距离放射治疗的患者比接受冷冻手术的患者发生了更多的尿失禁和性功能障碍，但肠道功能影响更小。而在另一项研究中，接受冷冻治疗的患者比接受近距离放射治疗的患者发生了更多的尿失禁（10 年发生率：近距离放射治疗 0.61 vs 冷冻治疗 2.44）。在第三项研究中，作者没有进行统计显著性检验。

64. 医生需要告知局限性前列腺癌患者，大多数患者在前列腺切除术后会出短现短暂的尿失禁，但小部分患者会出现长期持续尿失禁。根治手术出现尿失禁的发生率超过主动监测和放疗。（强推荐，证据级别 A）

尿失禁是前列腺癌根治术的一个众所周知的副作用。尿失禁的程度在前列腺切除术后最初几个月最为严重。这段时间内，前列腺切除术后患者的生活质量比放疗或主动监测的患者明显降低。值得注意的是在前列腺切除术一年后，尿失禁对病人的影响会逐渐降低，部分病人甚至没有尿失禁。治疗后一年以上，5-25%的男性有中度或中度以上的尿失禁，然而 5-15%的男性在放疗后或主动监测期间有梗阻性或刺激性尿路症状。多个随机对照临床研究和前瞻性多中心队列已经证实前列腺切除术后和放疗或者主动监测治疗方式发生的不同的尿失禁模式。

65. 医生需要告知局限性前列腺癌患者，部分患者在放射治疗后会发长期期的放射性肠炎。肠道炎症在主动监测或前列腺癌根治术后罕见。（强推荐，证据级别 A）

局限性前列腺癌不同治疗方案后出现潜在治疗副作用已经得到了极大的改善。外科和放射治疗技术已经有了显著的提高，因此，医生给与患者的建议需要参考基于现代治疗技术的临床研究。

一项前瞻性随机试验比较了主动监测、前列腺根治术和三维适形放疗三组患者治疗后的生活质量结果。放疗后出现水样便的患者比例增加（基线：15.6%，6 月后：25.1%，增加9.5%），但 72 个月随访时下降至基线水平（15.5%）。放疗后血便也略有增加，从基线时的 1.6%增加到 72 个月后的 5.6%（增加 4.0%）。2008 年发表的另一项接受 IMRT 的患者的研究显示，从基线到放疗后

2年，血便发生率增加了 4%，直肠疼痛增加了 2%，大便急迫程度增加了 13%，频率增加了 8%，失禁增加了 1%。近距离放疗症状类似外放疗。这些数据表明，放射治疗导致直肠炎，大多数症状发生率小于10%。但是随着现代放疗技术的发展，直肠炎的发生率会降低。前列腺癌根治术不会出现直肠炎相关症状。

治疗后随访

66. 尽管 PSA 升高与前列腺癌转移和肿瘤特异死亡没有直接联系，临床医师仍应通过 PSA 来监测患者的后续治疗。（临床原则）

局限期前列腺癌的治疗目的是治愈肿瘤。虽然临床缓解或治愈没有明确定义，合理的期限是接受局部治疗后 10 年 PSA 或影像学都没有进展。前列腺癌根治术后缓解定义为 PSA 最低值 <0.2 ng/ml；若接受过放疗+/- ADT 治疗，ADT 治疗结束后睾酮恢复正常 PSA 最低值仍 <0.2 ng/ml。PSA 监测应在局部治疗后至少维持 10 年，检查的间隔视复发风险和病人意愿而定。对于复发风险高，预期寿命较长的患者，PSA 监测可维持十年以上。

应当告知患者，挽救性治疗有潜在治愈可能性。前列腺癌根治术后挽救性治疗包括放疗联合或者不联合 ADT 治疗。挽救性放疗治愈率因患者危险因素不同而不同，比如 Gleason 评分，前列腺癌根治术后 PSA 复发时间，PSA 倍增时间等。根治性放疗后挽救性治疗也有多种选择包括手术治疗，海扶刀，冷冻治疗和再次放疗。许多放疗后的挽救治疗都会增加毒性，治愈率低，因此放疗后的挽救治疗应当权衡利弊，仔细斟酌。

临床医生应当仔细解释治疗目的和治愈可能性。另外治愈性治疗后复发的定义也应当对患者强调。重点告知患者 ADT 治疗后睾酮恢复的动力学以及可能伴随的 PSA 升高。前列腺癌复发的自然病程各不相同。重要的临床指标包括前列腺癌转移和死亡时间。转移性前列腺癌的定义，以及 PSA 复发，前列腺癌转移和死亡的区别应当向病人解释²⁷⁴。对于那些 PSA 增长速度缓慢，或者有其他合并症的患者，可以不进行额外的治疗。患者往往专注于 PSA 指标，把 PSA 升高与肿瘤致死相联系，无法区分。对于 PSA 增长缓慢的情况下，重要的是告知患者和家属此种情况的前列腺癌自然病程较长，大多数情况下局部治疗后 10 年内的死亡率很低，因此医生应当尽可能的安慰患者和家属，缓解其紧张情绪。

67. 临床医生应当告知局限期前列腺癌患者治疗后复发风险有个体化差异。（临床原则）

在一个较好的病人咨询和医患共享决策中，准确地评估前列腺癌治疗失败和成功几率至关重要。最新的资料显示在 2005 年和 2011 年之间确诊的前列腺癌患者，5 年生存率为 99%；许多因素包括肿瘤分级，分期，种族，家族史以及年龄与个体化的预后息息相关。为了综合所有个体化和肿瘤特异因素，目前有许多已发表的预测模型和列线图可以预测病理分期，治疗后生化复发，转移以及生存率²⁷⁶⁻²⁷⁸。大多数情况下，这些预测工具聚焦于最常见的，循证医学为基础的治疗模式比如手术和放疗，另一些则旨在预测临床结局比如生化复发，冷冻治疗后阳性的活检结果等^{279,280}。对于具有不良病理特征或者生化复发的患者，基因检测也可作为风险的分层方法²⁸¹⁻²⁸³。

68. 对于关注生存或临床结局的前列腺癌患者，临床医生应该通过症状管理，鼓励专业或社区为中心的资源参与来帮助患者。（临床原则）

值得考虑的潜在资源包括社会心理支持（比如针对患者焦虑的社工活动），当地前列腺支持组织，可以提供信息和进一步支持的国内/国际前列腺患者倡导组织（比如泌尿外科护理基金会，前列腺健康教育网络，Us TOO 和 ZERO-前列腺癌终结者）。同时也应该为前列腺癌患者提供生存计划来改善功能，心理健康和其他健康需求。

VI. 未来方向

从前列腺癌的诊断到临床结局跨度时间较长，这就影响了肿瘤风险评估或治疗新手段获得的时效性。在寻找优化治疗的强有力的证据过程中，往往会延缓新技术的发展。然后在某些关键领域，新证据层出不穷，而在另一些方面多中心的研究数据还急需完善。

ProtecT 临床试验比较了观察随访，手术和放疗的疗效，有关后续分析的证据也在逐渐出现。数据的逐渐成熟可以阐明长期结果（比如：不同臂之间在随访 10 年时临床转移灶的不同是否会最终影响最终死亡率）。ProtecT 的后续研究也可以帮助阐明在低危和中危前列腺癌中，观察随访与治疗各有什么地位。临床试验中也有越来越多的证据评估了低危和中危前列腺癌患者近距离放疗和外照射放疗（RTOG0232），标准淋巴结清扫和扩大淋巴结清扫的风险收益比。

为了优化影像学诊断（比如多参数 MRI，前列腺特异示踪剂 PET），评估射频技术风险收益比（比如海扶刀或局部消融治疗），评价间歇性内分泌治疗对生活质量的影像，还需要许多设计良好的前瞻性临床研究。我们尤其要强调的是 ADT 治疗对生活质量的影响，因为这种治疗模式是中高危前列腺癌患者接受标准推荐放疗后的一部分，并且已经被广泛应用。在单用 ADT 治疗的患者中，除了药物使用后导致的乏力，性功能下降，认知功能下降已经被广为认知，我们也需要更好的证据来为患者做咨询，为他们解答辅助内分泌治疗对长期生活质量的影响。

为了获得最佳的证据来不断促进前列腺癌的治疗，我们必须时刻发展评估不断涌现的新技术。