

· 专家论坛 ·

高危和极高危局限性前列腺癌的治疗选择

李奎庆, 姚友生

(中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科, 广东广州 510000)

Treatment options for high-risk and extremely high-risk localized prostate cancer

LI Kuiqing, YAO Yousheng

(Department of Urology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT: In the treatment of high-risk and extremely high-risk localized prostate cancer, urologists, radiation therapists and oncologists have different opinions. With the development of new systemic therapy drugs and the application of genetic testing, treatment methods are constantly evolving. This article reviews the latest research progress, including radical prostatectomy, lymph node dissection, radiotherapy, and systemic treatment regimens (docetaxel-based therapy, novel endocrinotherapy, immunotherapy, targeted therapy), to systematically evaluate the long-term survival and tumor control efficacy of different treatment methods, so as to provide clinical reference.

KEY WORDS: localized prostate cancer; high-risk; extremely high-risk; radiotherapy; radical prostatectomy; novel endocrinotherapy; immunotherapy; targeted therapy; lymph node dissection; systemic treatment

摘要: 关于高危和极高危局限性前列腺癌的治疗, 泌尿外科、放疗科、肿瘤内科医生均有不同的见解。随着新的全身治疗药物的开发以及基因检测的应用, 前列腺癌的治疗方法在不断更新。本文结合大量文献系统评估高危和极高危局限性前列腺癌患者选择不同治疗方法, 如根治性前列腺切除术及淋巴结清扫术、放疗治疗、全身治疗方案(以多西他赛为基础治疗、新型内分泌药物治疗、免疫及靶向治疗)等的远期生存及肿瘤控制疗效, 以供临床参考。

关键词: 局限性前列腺癌; 高危; 极高危; 放疗治疗; 根治性前列腺切除术; 新型内分泌治疗; 免疫治疗; 靶向治疗; 淋巴结清扫术; 全身治疗

中图分类号: R737

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2025.03.002

中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)在 2023 版《CSCO 前列腺癌诊疗指南》中将高危前列腺癌定义为: 临床分期 T3a, 或国际泌尿病理协会(International Society of Urological Pathology, ISUP)分级 4~5 级, 或治疗前前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA) > 20 ng/mL; 将极高危前列腺癌定义为: 至少具备以下 1 个特征, T3b~T4, 主要 Gleason 评分 5 分, 超过 4 处穿刺主要病理级别 4~5 级^[1]。

目前, 临床对于低危、中危前列腺癌及转移性前列腺癌已有较为明确的治疗原则, 而对高危和极高危局限性前列腺癌而言, 目前治疗方法多样, 手术治疗、放化疗、内分泌治疗各有优劣, 泌尿外科、放疗科和肿瘤内科等学科领域主张的治疗方案各有不同^[2]。临床医生对于此类患者的治疗方案选择、个体化治疗方案的组织及序贯模式的选择往往存在困惑。基于此, 本文汇总大量文献对高危和极高危局限性前列腺癌

的治疗方法选择进行综述, 以供临床参考。

1 根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP)及淋巴结清扫术的选择

RP 主要用于低危、中危局限性前列腺癌的治疗。因高危前列腺癌患者存在全身性微转移的可能, 因此肿瘤科及放疗科医生多建议全身治疗或放疗^[1-3]。而对于部分高危前列腺癌患者, 采用手术治疗有可能减轻或消除癌症负担, 从而最大限度地减少后续复发和再次治疗的几率。另外对于前列腺肿瘤未固定于盆壁且年龄较小、身体状况较好的高危或极高危前列腺癌患者, 目前可考虑行 RP+盆腔淋巴结清扫术。多项研究表明, 接受 RP 或放疗联合雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)的高危前列腺癌患者 10 年肿瘤特异性生存率相似^[4-7], 但由于此类研究属回顾性研究, 存在非随机分配、未测量的混杂因素等, 其结果的循证等级不高。

近期有多项应用新辅助化疗或内分泌治疗联合 RP 治疗高危前列腺癌的研究, 结果表明与单纯 RP 相比, 使用新辅助化疗及内分泌治疗可降低病理性 T

收稿日期: 2024-05-14

修回日期: 2024-10-09

通信作者: 姚友生, 主任医师。E-mail: yaoyousheng@mail.sysu.edu.cn

作者简介: 李奎庆, 副主任医师, 医学博士。研究方向: 泌尿外科下尿路疾病。E-mail: sykq1920@163.com

分期、精囊浸润、盆腔淋巴结阳性及手术切缘阳性的可能性^[8-10]。潘家骅等^[9]开展的多中心临床分析中对纳入的327例极高危局部进展期前列腺癌患者给予新辅助内分泌治疗联合化疗(neoadjuvant chemohormonal therapy, NCHT),结果表明NCHT可显著改善患者的术后病理特征,并延长患者的无生化复发生存期,降低生化复发风险($HR=0.278, 95\%CI: 0.198\sim0.390, P<0.001$)。

盆腔淋巴结清扫包括局限性盆腔淋巴结清扫术(pelvic lymph node dissection, PLND)(仅包括闭孔淋巴结组)、标准PLND(闭孔+髂外淋巴结组)、扩大PLND(extented pelvic lymph node dissection, ePLND)(闭孔+髂外+髂内淋巴结组)和超扩大PLND(闭孔+髂外+髂内+髂总+骶前淋巴结组)^[11]。在接受RP的患者中,盆腔PLND的治疗价值仍存在争议。两项前瞻性单中心临床研究对此问题提供了参考意见:LESTINGI等^[12]纳入300例中危、高危局限性前列腺癌患者,进行了单中心随机前瞻性Ⅲ期研究,结果显示采取ePLND和标准PLND的无生化复发生存期、无转移生存期以及癌症特异性生存期的差异并无统计学意义,而进一步的亚组分析提示ISUP为3~5级时ePLND组的患者有较好的无复发生存率($HR=0.33, 95\%CI: 0.14\sim0.74, P=0.007$);TOUIJER等^[13]则纳入了1440例局限性前列腺癌患者随机进行标准PLND及ePLND,结果显示相较于标准PLND,采用ePLND未能显著提高患者的无生化复发生存期($HR=1.04, 95\%CI: 0.93\sim1.15$)。

总体而言,目前临床在极高危或高危前列腺癌患者的治疗中,采用PLND的目的是获得更为精确的分期信息,并指导后续治疗。但由于淋巴结清扫后会出现盆腔淋巴囊肿、感染、下肢水肿等风险,临床医生需慎重选择患者人群。

2 放射治疗(radiation therapy, RT)方法的选择

2023年《CSCO前列腺癌诊疗指南》推荐在极高危和极高危人群中使用图像引导的调强放疗(image guided intensity-modulated radiation therapy, IGRT)或容积调强放疗(volume modulated arc therapy, VMAT)76~78 Gy联合2~3年的ADT如促黄体素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH)激动剂单用或LHRH激动剂+第一代抗雄激素药(如比卡鲁胺)。

剂量递增RT现已成为前列腺癌的标准治疗,包括外照射放疗(external beam radiotherapy, EBRT)

或近距离放射治疗(brachytherapy, BT)加强^[3,14-15]。随着IGRT的应用,安全剂量递增的精度和安全性明显提高。IGRT能够在放疗过程中直接或间接地显示前列腺,从而动态修正前列腺移位造成的影响,同时将毒性降至最低^[16-17]。一项纳入470例前列腺癌患者的随机Ⅲ期临床试验显示,与每周1次IGRT相比,每日IGRT可显著改善生化和临床无进展期,并改善急性和晚期直肠毒性^[17]。

随着多参数磁共振成像(multi-parametric magnetic resonance imaging, mpMRI)和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)等新型成像技术的广泛应用,专门针对前列腺内的局灶性病变而非整个前列腺进行剂量递增,已经逐渐成为研究热点。FLAME是一项研究局灶性增强放疗的Ⅲ期随机、多中心临床研究,该研究通过对mpMRI提示的局灶性肿瘤进行增强放疗,剂量可达95 Gy,剂量递增组显著改善了5年无生化生存期($HR=0.45, 95\%CI: 0.29\sim0.71$),且没有增加泌尿生殖系统症状和胃肠道症状毒性,因随访时间短,在前列腺癌特异性生存期($HR=0.69, 95\%CI: 0.27\sim1.79$)、总生存期($HR=1.26, 95\%CI: 0.83\sim1.92$)方面差异无统计学意义^[18]。

同时有证据表明对于整个前列腺的立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)和大分割放疗治疗低危和中危前列腺癌是安全有效的^[19-20]。而对于高危前列腺癌,2019年一篇Meta分析评估了SBRT在局限性前列腺癌治疗中的作用,共纳入38项前瞻性研究,包含了6116例患者,其中38%的研究纳入了高危前列腺癌患者,研究发现SBRT后5年生化无进展生存率为93.7%(95%CI: 91.4%~95.5%);同时发现虽然较高剂量的SBRT与更强的生化控制相关($P=0.018$),但代价是晚期3级或更严重的泌尿生殖系统(genitourinary, GU)毒性($P=0.014$)^[21]。HYPO-RT-PC是一项随机试验,比较了超大分割放疗加强(15 Gy,分2次)与常规分割放疗加强(30 Gy,分15次),以及高危前列腺癌男性骨盆放疗(46 Gy),两组在5年无生化复发生存期($HR=1.35, 95\%CI: 0.72\sim2.53$)、无转移生存期($HR=1.43, 95\%CI: 0.62\sim3.27$)、总生存期($HR=2.01, 95\%CI: 0.80\sim5.05$)方面差异无统计学意义,在2级或更严重的晚期胃肠道或泌尿生殖系统毒性方面差异也均无统计学意义^[22]。

放疗范围确定:POP-RT研究是一项Ⅲ期、单中心的随机对照研究,结果显示在淋巴结阴性的高危或极高危前列腺癌患者中,全盆腔放疗组(剂量:前列腺

6 Gy/25F, 盆腔淋巴结包括髂总 50 Gy/25F) 相较于仅前列腺放疗组(剂量 68 Gy/25F), 5 年无生化失败生存率(95.0% vs. 81.2%, $P < 0.0001$) 及无病生存率(89.5% vs. 77.2%, $P = 0.002$) 均更具优势, 但两组患者的总生存率差异无统计学意义(92.5% vs. 90.8%, $HR = 0.92$, 95% CI : 0.41~2.05, $P = 0.83$)^[23]。

RP 后具有切缘阳性、pT3~4、淋巴结转移等病理特征者, 术后有较高的生化复发、临床进展风险和肿瘤特异性死亡率, 推荐控尿恢复后接受辅助放疗。一项随机对照试验提供了 10 年以上随访结果: 辅助放疗可以提高无疾病进展生存率(82% vs. 61%, $HR = 0.26$, 95% CI : 0.14~0.48, $P < 0.001$) 及总生存率(92% vs. 87%, $HR = 0.69$, 95% CI : 0.29~1.60, $P = 0.40$)^[24]。关于早期 SBRT 与辅助放疗比较, 目前有 3 项随机对照试验研究报道了中期结果, 随访 4.9~6.25 年, 结果显示早期 SBRT 与辅助放疗相比, 无疾病进展生存率差异无统计学意义; 但早期 SBRT 有利于显著降低 2 级以上的晚期放疗不良反应; 到目前为止, 没有无转移生存率或总生存率数据; 在所有试验中, SBRT 前 PSA 水平的中位数仅为 0.24 ng/mL, RP 后一旦 PSA 水平开始上升, 应密切追踪并考虑早期 SBRT; 此外, 在所有 3 项试验中, RP 术后不良病理特征(ISUP 4~5 级和 pT3, 伴或不伴切缘阳性) 的患者比例较低(10%~20%), 对这部分患者辅助放疗仍然值得推荐^[25-27]。在获得长期随访结果之前, 对有不良病理特征的患者, 采用早期挽救放疗和辅助放疗均为重要治疗手段^[28]。

3 全身治疗方案的选择

3.1 以多西他赛为基础的治疗方案 RTOG 0521 研究了多西他赛联合放疗和长期 ADT 在高危非转移性前列腺癌患者中的效果, 该研究共纳入 563 例患者, 其中 53% 的患者 Gleason 评分 9~10 分, 27% 的患者临床分期为 T3 或 T4, 中位随访 5.7 年后, RT+ADT 组的 4 年总生存率为 89% 低于 RT+ADT 和辅助多西他赛组的 93% ($HR = 0.69$, 90% CI : 0.49~0.97)^[29]。在 GETUG-12 试验中, 研究者在盆腔 PLND 后将 36 例高危前列腺癌患者随机分到单独 ADT 组, ADT+多西他赛+司莫司汀 4 个周期组, 结果显示与单独 ADT 组相比, 基于多西他赛的化疗组显著改善了患者的 3 年无复发生存率($HR = 0.55$, 95% CI : 0.55~0.93); 然而两组的无转移生存率和癌症特异性生存率差异无统计学意义^[30]。STAMPEDE 是一项多臂、多阶段的随机对照试验, 该研究比较了多西他赛和阿比特龙治疗高危、局部晚

期和转移性前列腺癌患者的临床效果, 在该研究的多西他赛治疗中, 约 20% 的患者为高危局限性和局部晚期前列腺癌, 结果显示在标准治疗中加用多西他赛可提高总生存期($HR = 0.81$, 95% CI : 0.69~0.95)^[31]。基于上述研究, 多西他赛仍然是高危前列腺癌患者的一种选择。

3.2 新型内分泌药物治疗方案 将新型内分泌药物逐渐用于治疗转移性去势敏感性和非转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) 显示出了更好的结果。目前多项大型随机研究显示, 在高危或局部晚期前列腺癌治疗时, 与放疗和 ADT 联合治疗相比, 以下药物可能会显示出有希望的治疗结果。比如一项 II 期单臂、前瞻性试验纳入了 37 例中危或高危局限性前列腺癌患者, 评估了 6 个月 ADT 联合阿比特龙+泼尼松联合放疗的效果, 中位随访 46 个月后, 研究结果显示 3 年无进展生存率为 96% (95% CI : 76%~99%)^[32]。其他正在研究的全身性新型内分泌药物, 如阿帕鲁胺(ATLAS, NCT02531516)^[33]、恩杂鲁胺(ENZARAD, NCT02446444)^[34] 也均提示了其在高危前列腺癌患者治疗中的优势。

3.3 免疫及靶向治疗 目前抑制免疫检查点如细胞程序性死亡受体-1(programmed death receptor 1, PD-1)/程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1) 抑制剂以及细胞毒 T 淋巴细胞抗原 4(Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 等免疫药物在多种恶性肿瘤治疗中取得显著疗效。但因前列腺癌“冷肿瘤”的特性, 总体而言, 目前的临床研究中未发现免疫药物的疗效有显著意义。例如对于既往接受过新型内分泌治疗的 mCRPC 患者, 在多西他赛基础上联合 PD-1 抗体帕博利珠单抗的临床获益不显著($HR = 0.92$, 95% CI : 0.78~1.09, $P = 0.168$), 同时还会增加不良事件风险, 3 级及以上不良事件发生率为 6.2%, 远高于多西他赛单药的 1.2% (KEYNOTE-199)^[35]。相类似的一项 KEYLYNK-010 研究中, 对恩扎卢胺、阿比特龙和化疗失效的 mCRPC 患者采用帕博利珠单抗联合奥拉帕利的治疗方案, 对照组采用阿比特龙或恩扎卢胺治疗, 因在中期分析未达到预期的主要目标而终止, 并在生存质量改善方面未观察到明显差异^[36]。此外有相关报道发现, 先启动肿瘤微环境中的炎症使得前列腺癌由“冷肿瘤”变成“热肿瘤”, 使其更容易接受免疫疗法或者新型内分泌治疗, 可能是前列腺癌免疫治疗的新路径^[37]。

需要注意的是, 虽然免疫治疗以及多腺苷二磷酸

核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂^[38]或者新型抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)在 mCPRC 患者中疗效显著,但在高危和极高危患者中不属于一线治疗。随着二代测序技术(next generation sequencing, NGS)在前列腺癌诊疗中的广泛应用,以及其检测内容、技术能力的不断提升,患者的个体化诊疗方案将会进一步优化。

4 总结与展望

虽然目前对于低危、中危前列腺癌以及转移性前列腺癌有较为明确的治疗方案,但在高危和极高危局限性前列腺癌的治疗方面,泌尿外科、放疗科、肿瘤内科医生均有不同的见解。随着新技术的出现、新的全身治疗药物的开发以及基因检测技术的应用,高危和极高危局限性前列腺癌的治疗方法不断更新。研究表明 ADT 联合放疗对这一患者群体是可以获益的^[39]。其中的 IGRT 逐渐成为标准放疗方式,有助于最大限度地减少非受累区域的药物使用剂量。

同时手术作为多模式治疗的一部分,广泛的同联合化疗或新型内分泌治疗的全身治疗方案相结合,也是临床的治疗趋势。比如 2024 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)上报道的局部晚期高危或极高危前列腺癌患者进行术前新辅助帕米帕利(PARP 抑制剂)联合阿比特龙和 ADT 是安全可行的,所有患者的 PSA 下降均超过 90%以上^[40]。我们认为随着基因组学的广泛应用,将很快迎来以 ADT 全程治疗为基础,基因检测个体化治疗为原则的高危和极高危局限性前列腺癌的治疗时代。

参考文献:

- [1] 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 2023[M].北京:人民卫生出版社,2023.
- [2] BASTIAN PJ, BOORJIAN SA, BOSSI A, et al. High-risk prostate cancer: from definition to contemporary management [J]. *Eur Urol*, 2012, 61(6):1096-1106.
- [3] 中国医促会泌尿健康促进分会,中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会.前列腺癌放射治疗安全共识[J].*现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(5):336-346.
- [4] TWARD JD, ONEIL B, BOUCHER K, et al. Metastasis, mortality, and quality of life for men with necn high and very high risk localized prostate cancer after surgical and/or combined modality radiotherapy[J]. *Clin Genitourin Canc*, 2020, 18(4):274-283.
- [5] HOLZBEIERLEIN JM. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer[J]. *Cancer*, 2011, 117(13):2830-2832.
- [6] KISHAN AU, SHAIKH T, WANG PC, et al. Clinical outcomes for patients with gleason score 9-10 prostate adenocarcinoma treated with radiotherapy or radical prostatectomy: a multi-institutional comparative analysis[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(5):766-773.
- [7] WESTOVER K, CHEN MH, MOUL J, et al. Radical prostatectomy vs radiation therapy and androgen-suppression therapy in high-risk prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2012, 110(8):1116-1121.
- [8] EASTHAM JA, HELLER G, HALABI S, et al. Cancer and leukemia group B 90203 (alliance): radical prostatectomy with or without neoadjuvant chemohormonal therapy in localized, high-risk prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26):3042-3050.
- [9] 潘家骅,刘家舟,王勇,等.新辅助内分泌治疗联合化疗对极高危局部进展期前列腺癌疗效的多中心临床分析[J].*中华泌尿外科杂志*, 2021, 42(9):685-690.
- [10] 华志雄,毕建斌.新辅助治疗的优势:机器人辅助腹腔镜下前列腺癌根治术治疗局部进展期前列腺癌[J].*现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(4):319-321.
- [11] FOSSATI N, WILLEMSE PM, VAN DEN BROECK T, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review[J]. *Eur Urol*, 2017, 72(1):84-109.
- [12] LESTINGI J, GUGLIELMETTI GB, TRINH QD, et al. Extended versus limited pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for intermediate-and high-risk prostate cancer: early oncological outcomes from a randomized phase 3 trial[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(5):595-604.
- [13] TOUIJER KA, SJOBERG DD, BENFANTE N, et al. Limited versus extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a randomized clinical trial[J]. *Eur Urol Oncol*, 2021, 4(4):532-539.
- [14] OH J, TYLDESLEY S, PAI H, et al. An updated analysis of the survival endpoints of ASCENDE-RT[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 115(5):1061-1070.
- [15] MORRIS WJ, TYLDESLEY S, RODDA S, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high and intermediate-risk prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(2):275-285.
- [16] KOK D, GILL S, BRESSEL M, et al. Late toxicity and biochemical control in 554 prostate cancer patients treated with and without dose escalated image guided radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(2):140-146.
- [17] DE CREVOISIER R, BAYAR MA, POMMIER P, et al. Daily versus weekly prostate cancer image guided radiation therapy: phase 3 multicenter randomized trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(5):1420-1429.
- [18] KERKMEIJER L, GROEN VH, POS FJ, et al. Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: results from the FLAME randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7):787-796.
- [19] TREE AC, SATCHWELL L, ALEXANDER E, et al. Standard and hypofractionated dose escalation to intraprostatic tumor nodules in localized prostate cancer: 5-year efficacy and toxicity in the DELINEATE trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023,

- 115(2):305-316.
- [20] KISHAN AU, DANG A, KATZ AJ, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(2): e188006.
- [21] JACKSON WC, SILVA J, HARTMAN HE, et al. Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of over 6000 patients treated on prospective studies[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(4): 778-789.
- [22] ANDERS W, ADALSTEINN G, LARS B, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10196): 385-395.
- [23] MURTHY V, MAITRE P, KANNAN S, et al. Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomised controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(11): 1234-1242.
- [24] HACKMAN G, TAARI K, TAMMELA TL, et al. Randomised trial of adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy versus radical prostatectomy alone in prostate cancer patients with positive margins or extracapsular extension[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(5): 586-595.
- [25] PARKER C, SYDES MR, CATTON C, et al. Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADI-CALS): a new medical research council/National Cancer Institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy[J]. *BJU Int*, 2007, 99(6): 1376-1379.
- [26] PEARSE M, FRASER-BROWNE C, DAVIS ID, et al. A phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the radiotherapy-adjuvant versus early salvage (RAVES) trial[J]. *BJU Int*, 2014, 113(Suppl 2): 7-12.
- [27] UNICANCER. Triptorelin and radiation therapy in treating patients who have undergone surgery for intermediate-risk stage III or stage IV prostate cancer 2008 [Clinical Trials. gov trial. NCT00667069]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00667069?term=NCT00667069&rank=1>.
- [28] VALE CL, FISHER D, KNEEBONE A, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data[J]. *Lancet*, 2020, 396 (10260): 1422-1431.
- [29] ZELEFSKY MJ, FUKS Z, HUNT M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer[J]. *J Urol*, 2001, 166(3): 876-881.
- [30] FIZAZI K, CARMEL A, JOLY F, et al. Updated results of GETUG-12, a phase III trial of docetaxel-based chemotherapy in high-risk localized prostate cancer, with a 12-year follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8): VIII271-VIII302.
- [31] 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.
- [32] KOONTZ BF, HOFFMAN KE, HALABI S, et al. Combination of radiation therapy and short-term androgen blockade with abiraterone acetate plus prednisone for men with high- and intermediate-risk localized prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109(5): 1271-1278.
- [33] SANDLER HM, SANDLER HM, MCKENZIE MR, et al. ATLAS: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of apalutamide (ARN-509) in patients with high-risk localized or locally advanced prostate cancer receiving primary radiation therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): S5087.
- [34] WILLIAMS S, DAVIS ID, SWEENEY C, et al. Randomised phase III trial of enzalutamide in androgen deprivation therapy (ADT) with radiation therapy for clinically localised, high risk, or node-positive prostate cancer: ENZARAD (ANZUP 1303) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): S5096.
- [35] ANTONARAKIS ES, PIULATS JM, GROSS-GOUPIL M, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEY-NOTE-199 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 395-405.
- [36] ANTONARAKIS ES, PARK SH, GOH JC, et al. Pembrolizumab plus olaparib for patients with previously treated and biomarker-unselected metastatic castration-resistant prostate cancer: the randomized, open-label, phase III KEYLYNK-010 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(22): 3839-3850.
- [37] TAGAWA ST, ZHANG J, MONK P, et al. BXCL701: first-in-class oral activator of systemic innate immunity combined with pembrolizumab, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) of small-cell neuroendocrine carcinoma (SCNC) phenotype—phase 2A interim results[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6_suppl): 126.
- [38] DE BONO J, MATEO J, FIZAZI K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22): 2091-2102.
- [39] GOMEZ-ITURRIAGA A, BÜCHSER D, LOPEZ-CAMPOS F, et al. Enhancing androgen deprivation therapy (ADT) integration in prostate cancer: insights for stereotactic body radiotherapy (SBRT) and brachytherapy modalities[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2024, 45: 100733.
- [40] ZHUANG J, ZHANG S, QIU X, et al. Neoadjuvant pamiparib plus abiraterone and ADT for high-risk/very high-risk localized prostate cancer: results of a prospective study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(4_suppl): 327.

(编辑 闫玉梅)