

# 高危局限性前列腺癌治疗进展

俞明科<sup>1</sup>, 王 华<sup>2</sup>, 闻立平<sup>3</sup>, 沈桑雨<sup>1</sup>

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 3. 杭州市富阳区第一人民医院, 浙江 杭州 311400)

**摘要:**前列腺癌是男性泌尿生殖系统常见恶性肿瘤之一,大部分局限性前列腺癌依靠根治性前列腺切除术或根治性放疗可获得良好的疗效,而侵袭性更强的高危前列腺癌,其最佳治疗方案仍存在争议。随着微创外科和放疗技术的不断发展进步,高危前列腺癌患者有了更多的治疗选择。全文就高危局限性前列腺癌的治疗进展进行综述,探讨高危局限性前列腺癌的治疗策略。

**关键词:**前列腺肿瘤;高危;根治性切除术;放射疗法

**中图分类号:**R737.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2021)06-0499-06

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2021.06.B015

## Research Progress in Management of High-risk Localized Prostate Cancer

YU Ming-ke<sup>1</sup>, WANG Hua<sup>2</sup>, WEN Li-ping<sup>3</sup>, SHEN Sang-yu<sup>1</sup>

(1. School of the Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 3. The First People's Hospital of Fuyang Hangzhou, Hangzhou 311400, China)

**Abstract:** Prostate cancer is one of the most common malignant tumors of the male genitourinary system, although most localized prostate cancer can obtain good curative effect by radical prostatectomy or radical radiotherapy, the best treatment for more aggressive high-risk prostate cancer is still controversial. With the continuous development and progress of minimally invasive surgery and radiotherapy, patients with high-risk prostate cancer have more treatment options at present. This article reviews the progress in the treatment of high-risk localized prostate cancer, and discusses its therapeutic strategies.

**Subject words:** prostate cancer; high-risk; radical prostatectomy; radiotherapy

全球每年大约有 120 万例患者被诊断为前列腺癌(prostate cancer, PC), 占所有癌症的 7.1%<sup>[1]</sup>。绝大多数局限性前列腺癌接受根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP) 或根治性放疗(radiation therapy, RT)后可获得治愈, 但仍有约 20%~30% 的患者在根治性治疗后出现疾病进展, 包括局部复发或远处转移, 最终导致患者死亡。具有复发或转移危险因素的患者被称为高危前列腺癌(high-risk prostate cancer, HRPc)<sup>[2]</sup>。到目前为止, 根治性前列腺切除术和根治性放射治疗加雄激素剥夺治疗(an-

drogen deprivation therapy, ADT)都是高危前列腺癌患者推荐的治疗方法<sup>[3]</sup>。然而, 由于缺乏随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)直接比较 HRPc 不同治疗方式的疗效, 因此对 HRPc 的最佳治疗方法的选择仍然存在争议。本文就高危局限性前列腺癌的治疗进展作一分析。

## 1 高危前列腺癌的定义

基于 TNM 分期来确定风险(不包括 PSA 和 Gleason 评分)的局限性早已被认识到。最早由 D'Amico 等提出的用 PSA 复发作为终点, 对 HRPc 定义为手术前临床分期  $\geq T_{2c}$ , 或 Gleason 评分 8~10, 或

**基金项目:**浙江省教育厅一般科研项目(Y202044491)

**通信作者:**王华, 主任医师, 博士; 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)泌尿肿瘤外科, 浙江省杭州市拱墅区半山山东路 1 号(310022); E-mail: wanghua@zjcc.org.cn

**收稿日期:**2020-10-22; **修回日期:**2020-12-23

PSA>20ng/ml。这个定义也被美国泌尿协会(AUA)采纳,美国国家综合癌症网络(NCCN)将高危定义为T<sub>3a</sub>, Gleason评分≥8或PSA≥20ng/ml,将极高危定义为T<sub>3b</sub>或T<sub>4</sub>疾病。由中国临床肿瘤协会(CSCO)发布的前列腺癌诊疗指南中,高危局限性前列腺癌的定义为临床分期T<sub>3a</sub>,或Gleason评分8~10,或PSA>20ng/ml。尽管国际上至今没有统一的定义标准,但较高的病理级别和PSA被公认为HRPCa的显著特征。

## 2 高危前列腺癌的治疗

### 2.1 根治性治疗方法

#### 2.1.1 根治性前列腺切除术

RP是治疗局限性前列腺癌最有效的方法之一,局限性高危患者根治术后7年肿瘤特异性生存率达93.0%<sup>[4]</sup>。手术应综合考虑患者的预期寿命、总体健康状况以及肿瘤的风险分级,且术前需充分告知患者手术可能存在的并发症,特别是手术对尿控和勃起功能的潜在影响。关于手术时机的选择,一般认为应在穿刺后数周,待局部炎症及水肿消退,施行手术可降低手术难度,减少手术的并发症。一般施行RP的局限性高危患者预期寿命应大于5年,具体方法可使用WHO's Life Tables by Country等量表评估。患者的健康状况也是重要的影响因素之一,包括合并症、营养状态、认知状态和身体机能等方面,可应用G8筛查工具对患者的健康状况进行评估<sup>[5]</sup>。

HRPCa患者危险因素的数量与前列腺癌特异性生存率有关。在一项对712例PSA>20ng/ml患者的研究<sup>[6]</sup>,与术前有一个以上高危因素的患者(如Gleason评分≥8和cT<sub>3</sub>)相比,仅具有一个高危特征(PSA>20ng/ml)的患者更有可能获得有利的组织病理学(pT<sub>3a</sub>或更低,Gleason评分<7,R<sub>0</sub>,pN<sub>0</sub>)。在这份报告中,以PSA>20ng/ml为唯一不良特征的患者,27%在根治性前列腺切除术中有良好的组织学表现,而三个危险因素(PSA>20ng/ml、cT<sub>3-4</sub>和Gleason评分为8)的患者中,这一比例为0。仅PSA>20ng/ml的患者10年生存率为91%,PSA>20ng/ml和Gleason评分≥8的患者10年生存率为65%。提示对于接受RP的高危局限性前列腺癌患者,危险因素的数量和患者预后密切相关,对于肿瘤负荷相对较低的局限性高危前列腺癌患者,RP是可选择的的治疗方法。

目前,机器人辅助根治性前列腺癌切除术(robot assisted radical prostatectomy, RARP)已在临床广泛应用,Coughlin等<sup>[7]</sup>发表的一项随机对照试验中对RP和RARP进行了比较,100例新诊断的局限性前列腺癌患者被随机分为两组,在疾病进展的证据方面没有统计学差异(P=0.2956),并且24个月时比较排尿可控率,RP组为95%,RARP组为91%。RARP的好处体现在微创的手术方式上,减少了术中出血量(RP组1338ml,RARP组443ml);更短的手术时间(RP组234min,RARP组202min)和更短的住院时间(RP组2.39天,RARP组1.55天)。

HRPCa术后淋巴结转移的风险可达15%~40%<sup>[8]</sup>,因此RP同期行扩大盆腔淋巴结清扫术(extended pelvic lymphadenectomy, ePLND)可能使患者获益,ePLND可获得更好的治疗效果和更准确的分期<sup>[9]</sup>。但也有学者认为,前列腺癌主要的转移途径是血液转移而非淋巴结转移,因此,淋巴结清扫对生存的获益非常有限,目前缺乏证据表明切除含有转移性前列腺癌的淋巴结是否有治疗作用。在一项1180例接受ePLND治疗的前列腺癌患者的研究<sup>[10]</sup>,阳性淋巴结率仅为5.5%,并且在这62例阳性淋巴结中,有40例也显示了精囊侵犯。这表明和广泛清扫淋巴结带来的淋巴囊肿等并发症相比,通过ePLND改善患者的生存效果是微乎其微的。

#### 2.1.2 放射治疗

放射治疗主要包括外放射治疗(external beam radiation therapy, EBRT)和近距离放射治疗(brachytherapy, BT)。放射治疗联合ADT和RP一样也是局限性高危前列腺癌患者的标准治疗方式,前瞻性的研究结果表明两种方式治疗局限性前列腺癌患者的10年总生存率和肿瘤特异性生存无显著性差异<sup>[11]</sup>,但ADT的最佳持续时间尚未明确。由于ADT存在如生活质量降低、致命性心肌梗死风险增加、骨折和代谢综合征等不良反应,因此,需要权衡肿瘤控制结果与不良反应。已经有几项临床试验探究了高危局限性前列腺癌患者接受放射治疗联合ADT的不同持续时间。

在EORTC 22961试验<sup>[12]</sup>中,共有1113例高危前列腺癌患者被随机分为EBRT加6个月或36个月的ADT,5年总死亡率分别为19.0%和15.2%,且6个月组相对于36个月组有较高的前列腺癌特异

性死亡率 (4.7% vs 3.2%, HR=1.71,  $P=0.002$ )。在 RTOG 9202 试验<sup>[13]</sup>中, 1 554 例患者被随机分为接受 EBRT 加 4 个月或 28 个月的 ADT。10 年随访结果显示, 长期 ADT 组的无病生存率(22.5% vs 13.2%,  $P<0.0001$ )、疾病特异性生存率(88.7% vs 83.9%,  $P=0.0042$ )和局部复发率(12.3% vs 22.2%,  $P<0.0001$ )均有改善。在整个研究中, 没有观察到总体生存率的差异, 但是对于 Gleason 评分 8~10 的亚组, 4 个月组和 28 个月组的 5 年总体生存率分别为 70.7%和 81.0% ( $P=0.044$ ), 因此长期的 ADT 相较于 4~6 个月的短期 ADT 有更好的生存获益。Nabid 等<sup>[14]</sup>发表了一项 III 期临床试验结果, 630 例接受盆腔放疗(70Gy)的局限性高危前列腺癌患者随机分为 18 个月和 36 个月的 ADT 组, 中位随访时间 9.4 年, 共有 290 例患者死亡, 其中 18 个月组 143 例, 36 个月组 147 例。5 年总生存率分别为 86%和 91%( $P=0.07$ ); 而生活质量分析显示, 两组日常生活质量的 6 个量表和 13 个项目有显著性差异( $P<0.001$ ), 更支持 18 个月的 ADT。因此对于局限性的高危前列腺癌患者, 36 个月的 ADT 并不优于 18 个月, 在不影响生活和生存质量的情况下, 18 个月的 ADT 可能是更好的选择。

关于提高放射治疗的剂量, 有研究证实, 高危前列腺癌患者放射治疗的剂量增加在生化无复发生存率方面具有显著益处。在 Kuban 等<sup>[15]</sup>的临床试验中, 共 301 例患者被随机分配到 70Gy 或 78Gy 的放疗剂量组, 在中位随访 9 年的高危患者队列(32%~35%)中, 接受高剂量治疗的患者改善了生化无复发生存率: 78Gy 组为 79%, 70Gy 组为 57%( $P=0.018$ )。经过 10 年的随访, 78Gy 组的前列腺癌死亡率为 4%, 70Gy 组为 16%( $P=0.05$ )。有研究显示高剂量放疗(>75.6Gy)改善局部控制与降低远处转移率和提高疾病特异性生存率有关<sup>[16]</sup>。但在上述临床试验中, 未提及剂量增加对患者泌尿生殖和胃肠器官的毒副作用的差异。

增加放疗剂量可以提高高危前列腺癌的疾病特异性生存率, 但由于放疗对邻近脏器的毒性, 单靠外放疗增加放疗剂量有一定限度。近距离放疗(前列腺内放疗)联合外放疗可以增加放疗剂量但不增加对邻近脏器的毒性。近距离放射疗法主要分为两种类型, 低剂量率(low dose rate, LDR)近距离放射疗法和高剂量率(high dose rate, HDR)近距离放射疗法。

Martinez 等<sup>[17]</sup>报道了一项使用 HDR 近距离放疗的剂量递增试验, 发现接受剂量递增治疗的男性 10 年内的 PSA 控制率接近 81%。在接受 EBRT 加 HDR 治疗的 470 例患者中, 3 级泌尿生殖系统(genitourinary, GU)毒性非常罕见, 低于 1%。Vigneault 等<sup>[18]</sup>报道了一组 832 例中高危患者, 接受一系列剂量的 HDR 近距离照射联合 EBRT 治疗, 结果显示生化控制达到 95%, 中位随访时间 66 个月。晚期 3 级泌尿生殖系统毒性从 2%到 5%不等, 这取决于患者接受治疗的剂量水平, 且没有 3 级胃肠道(gastrointestinal, GI)毒性的报道。可以肯定的是, 对于高危前列腺癌患者, 剂量递增的放射治疗可以提高无进展生存率(progression free survival, PFS), 但单靠外照射放射治疗增加剂量可能会增加邻近器官如泌尿生殖及胃肠器官的晚期毒性, 联合近距离放射治疗可以潜在改善生化控制和晚期毒性。

另外, ASCENDERT 试验比较了 398 例中高危前列腺癌患者接受单纯 EBRT(78Gy/39 次)和 EBRT(46Gy/23 次)加 LDR 近距离放疗(115Gy, 使用 <sup>125</sup>I)的效果<sup>[19]</sup>。两组患者都接受了 12 个月的雄激素剥夺治疗。结果显示, 采用联合近距离放疗在生化无进展生存期(biochemical progression free survival, b-PFS)方面有明显的改善(83% vs 62%)<sup>[20]</sup>。在 6.5 年的中位随访时间中, 尽管总生存率随着 LDR 的增加有改善的趋势(85.7% vs 81.5%), 但差异无统计学意义。有必要进行更长时间的随访, 以确定增加 LDR 是否与提高无转移生存率、疾病特异性和总生存率相关, 这些结果预计中位随访时间需 13 年。

因此, 对于高危局限性前列腺癌患者, 近距离放射治疗与中等剂量 EBRT, 联合使用长程 ADT 治疗, 比单独使用 EBRT 有更好的生存效益。在缺乏 I 级证据的情况下, 尝试将长期 ADT 和剂量升高的 EBRT 应用于高危患者仍有困难。正在进行的 RTOG 0815 研究将探讨 ADT 在中度风险人群中剂量在疾病进程中的作用, 而 RTOG 0924 试验可能会澄清在接受剂量增加的放射和 ADT 治疗的中高度风险患者中将盆腔淋巴结放疗加到前列腺照射中的益处问题。

近年来随着影像学和放射疗法的进步, 人们将更精准立体的放射疗法应用于前列腺癌, 比如立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy,

SBRT),其利用立体定向装置确定病变范围,利用三维治疗系统,精确计算出一个优化分割病变和邻近重要器官的剂量分布计划,相较于 EBRT,SBRT 对肿瘤有更好的控制, GU 和 GI 毒性更小,但 OS 并无差异<sup>[21]</sup>。过往的研究显示,SBRT 更适合低中危前列腺癌<sup>[22]</sup>,有 II 期临床试验表明,针对高危前列腺癌,SBRT 联合 EBRT 和 ADT 可提高无生化复发生存期和临床无进展生存期 (clinical progression-free survival, CPFS)<sup>[23]</sup>。但迄今为止,尚无已完成的比较 SBRT 与接受 EBRT 的前列腺癌患者结局的 III 期随机试验。

另外,由于以多西他赛为基础的化疗提高了去势抵抗前列腺癌和去势敏感前列腺癌患者的总生存率, RTOG 0521 试验<sup>[24]</sup>将化疗添加到高危前列腺癌患者放射治疗和长期 ADT 的标准治疗中,试图提高疾病控制和生存率。共有 612 例局限性高危前列腺癌患者入选,中位随访时间 5.7 年,结果显示,加多西他赛治疗 4 年总生存率从 89% 提高到 93%,无瘤生存率提高,远处转移率降低,因此多西他赛化疗可能是一种选择。但这些接受标准治疗(放疗+ADT 或手术加辅助放疗)的患者 10 年生存率通常相当高,每次额外化疗都应谨慎进行,因为可能导致不利的急性和长期毒性,从而影响患者其他的良好生活质量<sup>[25]</sup>。

## 2.2 新辅助及辅助治疗

### 2.2.1 新辅助治疗

前列腺癌新辅助治疗是指患者在进行根治性治疗之前进行的辅助性治疗,包括新辅助内分泌治疗 (neoadjuvant hormonal therapy, NHT) 和新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NCT)。

在过去的研究中,在 RP 前进行新辅助 ADT 已被证实能够降低手术时肿瘤负担, III 期 RCT 显示,接受新辅助 ADT 治疗的患者显示出较低的包膜外侵犯率、手术切缘阳性率和 RP 后淋巴结转移率。然而, NHT 与 RP 前未治疗进行比较时,这些试验在疾病特异性生存率及总生存率均无统计学意义的改善,且绝大多数研究采用的 NHT 持续时间(3 个月)可能不足以显著诱导肿瘤消退和最终改善 OS,目前仍缺乏强有力的随机对照试验数据比较长期和短期的 ADT 治疗<sup>[26]</sup>,因此不推荐作为常规的治疗选项。

自从引入多西他赛治疗转移性前列腺癌以来,

其也在局限性前列腺癌患者中进行了试验,几项 I / II 期试验证实了多西他赛在新辅助治疗中的有效性,利于 PSA 下降和局部肿瘤控制<sup>[27-28]</sup>。目前还没有 III 期随机对照试验分析多西他赛单独或与 ADT 联合应用的效果。一项在 RP 前评估多西他赛、亮丙瑞林或戈舍瑞林对 HRPc 患者益处的 III 期随机对照试验正在进行中(NCT00430183)。

### 2.2.2 辅助治疗

由于 HRPc 术后具有复发或转移的风险,术后辅助治疗可能会有收益。EORTC 22911 试验<sup>[29]</sup>纳入了 1005 例高危前列腺癌患者,在 RP 后随机分为接受辅助放疗或不治疗,中位随访 10.6 年。研究显示接受辅助放疗的患者在生化无复发生存率(74.0% vs 52.6%,  $P < 0.0001$ )和局部失败率(7.0% vs 16.5%,  $P < 0.0001$ )方面有改善,但总体生存率(80.7% vs 76.9%,  $P = 0.2$ )和无转移生存率(11.3% vs 11.0%,  $P = 0.94$ )均未见改善。但将复发率降低 10% 左右是否值得所有患者接受辅助放疗仍不明确,由于放疗导致的不良反应影响患者生活质量,临床医生更喜欢挽救性放疗。最近的 GETUG-AFU 17 研究<sup>[30]</sup>直接比较了局限性前列腺癌患者 RP 后接受即时辅助放疗或挽救性放疗(即在生化复发后接受放射治疗),共有 424 例患者入组,所有患者均接受 6 个月的曲普瑞林治疗。结果显示,辅助性放疗组 5 年无事件生存率(event-free survival, EFS)为 92%,而挽救性放疗组为 90%(HR=0.81, 95%CI: 0.48~1.36,  $P = 0.42$ )。提示辅助放疗并不能使患者获益,并且相较于挽救性放疗更易发生不良事件和毒性反应。

关于术后辅助内分泌治疗,除可改善术后病理淋巴结阳性患者 10 年肿瘤特异性生存率外,在过去的几项 III 期研究中,尽管研究设计不尽相同,但试验结果较为一致,与安慰剂相比,ADT 组的无病生存期(disease-free survival, DFS)有明显改善( $P < 0.05$ ),但是总生存期(overall survival, OS)无统计学差异。基于这些结果,各指南没有推荐在 HRPc 术后系统地使用辅助 ADT。

另外,目前只有两项试验评估了术后辅助化疗的效果,但因为发生不良事件等原因,两项试验均已停止,在缺乏前瞻性生存数据的情况下,HRPc 患者在术后不推荐辅助化疗<sup>[31]</sup>。

### 2.3 治疗方式的选择

放射治疗和根治性手术治疗都被推荐给 HRP-Ca 患者,两者提供了相近的生存获益,但在生活质量、短期并发症方面存在差异,根治性手术易导致尿失禁和勃起功能障碍,根治性放疗易导致膀胱刺激症和肠道功能异常,患者可以根据自身情况及个人意愿选择最佳的治疗方式,以达到个体化治疗目的。根据现有的证据,接受 RP 治疗的患者比接受 RT 治疗的患者有更好的生存结果,而 RT 与更好的疾病控制相关。亚组分析进一步显示,在高 Gleason 评分、高 T 分期、或接受外放射治疗加近距离放射治疗(EBRT+BT)的患者中,RT 有相似甚至更好的生存结果。究其原因,可能是放疗的范围比手术更广,这使得消除前列腺外的微转移成为可能,并导致疾病控制结果的改善<sup>[32]</sup>。此外,额外的辅助性 ADT 和 RT 可以进一步控制微转移,延缓生化复发。但是,和 RP 相比,RT 对疾病控制结果的改善并没有转化为更好的生存益处,有几个潜在原因或许可以解释这个现象,首先,接受 RT 治疗的患者年龄更大,临床病理特征更为不利;其次,放疗的疗效在很大程度上取决于放疗的类型和剂量,在纳入的研究中,RT 的方式各不相同,有几个研究的 RT 剂量低于当前指南推荐的剂量,且患者在接受 RP 治疗后可以选择挽救性 RT,但先选择 RT 的患者很少接受挽救性 RP 治疗;最后,RT 和 ADT 比 RP 具有更大的毒性,这可能导致更差的 OS<sup>[33]</sup>。

## 3 小结与展望

综上所述,RP 可延长高危 PCa 患者的生存时间,RT 可延缓疾病进展。对于高 T 分期或高 Gleason 评分的患者,RT 可能是首选。随着治疗方式的发展,更多的 HRP-Ca 患者可以长期保持病情稳定甚至治愈。然而,做出最佳的治疗决策不仅仅是追求生存效益最大化,更重要的是追求与健康相关的更好的生活质量。因此,评估治疗对生活质量的影 响也是决策的关键。在临床实践中,比如年轻的高危前列腺癌患者在治疗后更需要保留性功能和排尿功能,可以推荐进行 RT;RP 可能导致较差的排尿功能和性功能,而带来较好的肠道功能。对于临床医生,应该充分考虑患者的特点,在做出决定时平衡不同治疗的

有效性和安全性。不过目前仍需要更权威的前瞻性试验来更好地证明这些观点。

对于局限性的前列腺癌,区分出那部分会带来致命结果的“高危”类型至关重要,积极的治疗能为这部分患者带来更好的生存效益。在具体的治疗方式上,随着更多随机对照试验结果的出炉,也将更标准化。现在跨学科大的共识是,高危前列腺癌的风险分层需要细化和标准化,以达到更明确的治疗目的,优化真正高风险患者的疾病管理。

### 参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Punnen S, Cooperberg MR. The epidemiology of high-risk prostate cancer[J]. *Curr Opin Urol*, 2013, 23(4):331-336.
- [3] Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. Prostate cancer, version 2.2019, nccn clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(5):479-505.
- [4] Lei JH, Liu LR, Wei Q, et al. Systematic review and meta-analysis of the survival outcomes of first-line treatment options in high-risk prostate cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:7713.
- [5] Droz JP, Albrand G, Gillessen S, et al. Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a task force of the international society of geriatric oncology [J]. *Eur Urol*, 2017, 72(4):521-531.
- [6] Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients[J]. *Eur Urol*, 2010, 58(1):1-7.
- [7] Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(8):1051-1060.
- [8] Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using psa to guide timing of androgen deprivation in patients with T<sub>0-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> prostate cancer not suitable for local curative treatment (eortc 30891)[J]. *Eur Urol*, 2008, 53(5):941-949.
- [9] Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2007, 52(1):29-37.
- [10] Yaxley JW, Dagher J, Delahunt B, et al. Reconsidering the role of pelvic lymph node dissection with radical prostatectomy for prostate cancer in an era of improving radiological staging techniques[J]. *World J Urol*, 2018, 36(1):15-20.
- [11] Wallis CJD, Glaser A, Hu JC, et al. Survival and complica-

- tions following surgery and radiation for localized prostate cancer;an international collaborative review[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(1):11–20.
- [12] Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(24):2516–2527.
- [13] Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate:the radiation therapy oncology group protocol 92–02 [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(21):3972–3978.
- [14] Nabid A, Carrier N, Martin AG, et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial[J]. *Eur Urol*, 2018, 74(4):432–441.
- [15] Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease?[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5):1310–1317.
- [16] Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, et al. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer[J]. *J Urol*, 2008, 179(4):1368–1373.
- [17] Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(2):363–370.
- [18] Vigneault E, Mbodji K, Magnan S, et al. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer treatment; different combinations of hypofractionated regimens and clinical outcomes[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(1):49–55.
- [19] 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.
- [20] Muralidhar V, Xiang M, Orio PF 3rd, et al. Brachytherapy boost and cancer-specific mortality in favorable high-risk versus other high-risk prostate cancer [J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2016, 8(1):1–6.
- [21] Patel SA, Switchenko JM, Fischer-Valuck B, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional/moderate fractionated radiation therapy with androgen deprivation therapy for unfavorable risk prostate cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):217.
- [22] Haque W, Butler EB, Teh BS. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer—a review [J]. *Chin Clin Oncol*, 2017, 6(Suppl 2):S10.
- [23] Kim YJ, Ahn H, Kim CS, et al. Phase I/II a trial of androgen deprivation therapy, external beam radiotherapy, and stereotactic body radiotherapy boost for high-risk prostate cancer (adebar)[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):234.
- [24] Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, et al. Effect of chemotherapy with docetaxel with androgen suppression and radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: the randomized phase III nrg oncology rtog 0521 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14):1159–1168.
- [25] Albers P. Prostate cancer: no evidence for adjuvant chemotherapy in high-risk disease[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(11):602–603.
- [26] Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(1):9–17.
- [27] Ross RW, Galsky MD, Febbo P, et al. Phase 2 study of neoadjuvant docetaxel plus bevacizumab in patients with high-risk localized prostate cancer; a prostate cancer clinical trials consortium trial[J]. *Cancer*, 2012, 118(19):4777–4784.
- [28] Vuky J, Corman JM, Porter C, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel and cg1940/cg8711 followed by radical prostatectomy in patients with high-risk clinically localized prostate cancer[J]. *Oncologist*, 2013, 18(6):687–688.
- [29] Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (e-ortc trial 22911)[J]. *Lancet*, 2012, 380(9858):2018–2027.
- [30] Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (getug-afu 17): a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):1341–1352.
- [31] Bandini M, Fossati N, Gandaglia G, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatment in high-risk prostate cancer [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(4):425–438.
- [32] Greenberger BA, Zaorsky NG, Den RB. Comparison of radical prostatectomy versus radiation and androgen deprivation therapy strategies as primary treatment for high-risk localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Urol Focus*, 2020, 6(2):404–418.
- [33] Wang Z, Ni Y, Chen J, et al. The efficacy and safety of radical prostatectomy and radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1):42.