



中国前列腺癌

治疗格局、增长动因及市场机会
的分析与评估

IMS Health 根据多年来的市场追踪与监控，系统归纳的精深见解与认知，充分发掘中国权威医生群体对于治疗现状及未来变化的决定性观念，全面分析市场动因与机会，为客户解读市场真谛、领先一步布局未来疾病领域、掌控最佳市场机会提供最为坚实可信的依据。

声 明

版权声明：

艾美仕市场调研咨询（上海）有限公司对其发行的包括但不限于《IMS Health 系列报告 I 中国疾病市场深度研究》报告的全部内容拥有版权等知识产权，受法律保护。本报告《中国前列腺癌》作为艾美仕市场调研咨询（上海）有限公司的独家产品特许给 xxx 公司使用。未经本公司书面许可，任何单位及个人不得以任何方式或理由将上述产品的全部或任何部分泄露给第三方个人或公司使用。未经本公司书面许可，任何单位及个人不得以任何方式或理由将上述产品的全部或任何部分进行复制、修改、抄录、传播或与其它产品捆绑开发使用、销售。

凡侵犯本公司版权等知识产权的，本公司必依法追究其法律责任。

免责声明：

就下列相关事宜的发生，艾美仕市场调研咨询（上海）有限公司不承担任何法律责任：

由于未经艾美仕市场调研咨询（上海）有限公司书面许可而将本报告部分或全部内容泄漏任何第三方，并由此所产生的任何纠纷；

本报告旨在发给本公司的特定客户及其他专业人士使用，但特定客户及其他专业人士不得依赖本报告取代其独立判断。本报告中的观点和陈述不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保；

艾美仕市场调研咨询（上海）有限公司在合同所描述的服务条款及声明中列明的使用方式或免责情形；

因不可抗力导致的任何后果。

艾美仕市场调研咨询（上海）有限公司法律事务部受本公司指示，特此郑重法律声明！

目 录

第一章 全篇概要..... 6

第二章 前列腺癌简介 10

2.1 概述 10

2.2 前列腺癌的发病原因..... 10

2.2.1 发病原因 10

2.2.2 危险因素 10

2.2.3 雄激素的体内代谢途径..... 12

2.3 前列腺癌的诊断 13

2.3.1 前列腺特异性抗原（Prostate Specific Antigen, PSA） 13

2.3.2 直肠指检（Digital Rectal Examination, DRE） 13

2.3.3 经直肠超声（TRUS） 13

2.3.4 前列腺穿刺活检 14

2.3.5 淋巴结活检 14

2.3.6 影像学检查 14

2.4 前列腺癌的诊断标准与分型 15

2.4.1 前列腺癌临床分期 15

2.4.2 前列腺癌病理分级（Gleason 分级） 16

2.4.3 前列腺癌的预后风险分层..... 17

2.5 前列腺癌的治疗方式..... 17

2.5.1 主动监测 17

2.5.2 手术治疗 18

2.5.3 放射治疗 18

2.5.4 局部治疗 19

2.5.5 药物治疗 19

2.6 前列腺癌的进展（去势抵抗性前列腺癌） 20

2.6.1 发生机制 20

2.6.2 临床诊断 21

2.6.3 治疗方法 22

第三章 病人流分析——前列腺癌病人数动态趋势	23
3.1 前列腺癌的流行状况及未来趋势	23
3.1.1 中国前列腺癌的发病率与患病人数	23
3.1.2 影响前列腺癌患病人数的驱动因素	24
3.1.3 中国前列腺癌发病率未来趋势	26
3.2 前列腺癌病人数及动态趋势	28
3.2.1 就诊率及未来趋势	28
3.2.2 诊断率及未来趋势	29
3.2.3 治疗率及未来趋势	29
3.2.4 中国前列腺癌患者的治疗路径	30
3.3 接受治疗的前列腺癌病人数及动态趋势总结	31
第四章 前列腺癌当前治疗方案选择及未来趋势	34
4.1 前列腺癌的临床分型	34
4.1.1 基于 TNM 分期的临床分型及未来趋势	34
4.1.2 基于风险因素的预后风险分层及未来趋势	35
4.2 前列腺癌的治疗方案及未来趋势	35
4.2.1 前列腺癌的治疗方案及选择	35
4.2.2 非药物治疗方案的现状及趋势	36
4.2.3 药物治疗方案选择及趋势	39
4.3 前列腺癌的治疗药物使用现状及评估	41
4.3.1 中国医生对前列腺癌药物的选取原则	41
4.3.2 中国医生对前列腺癌药物的评价	42
4.4 前列腺癌治疗面临的挑战及未来趋势	45
4.4.1 中国前列腺癌早期发现比例仍较低	45
4.4.2 前列腺癌的门诊医保覆盖仍未完善	46
4.4.3 基层专科医生水平差异较大	46
第五章 医生治疗观念及未满足需求分析	48
5.1 医生治疗观念	48
5.1.1 在目标人群普及筛查以争取早诊早治	48
5.1.2 根治手术是早期患者治愈前列腺癌的唯一方法	50

5.1.3 局部晚期患者考虑手术减轻肿瘤负荷改善疗效.....	53
5.1.4 内分泌治疗是控制肿瘤进展的最优选择	54
5.1.5 积极监测以提早发现生化复发。	56
5.1.6 去势抵抗性前列腺癌的治疗受限于寿命等多种因素	57
5.2 未满足治疗需求	58
5.2.1 更可靠手段预测肿瘤生物学行为	58
5.2.2 更多的循证医学证据	59
5.2.3 仍无法阻断肿瘤向去势抵抗性进展	59
5.2.4 去势抵抗性前列腺癌目前仍缺乏有效治疗手段。	59
5.2.5 现有去势药的使用仍不方便.....	60
5.2.6 现有药物的价格仍然较高.....	60
第六章 在研药物评述	61
6.1 KOL 对去势类药物的认知	62
6.1.1 黄体生成素释放激素类似物（LHRH-A）	62
6.1.2 促黄体激素释放激素拮抗剂类（LHRH antagonist）	63
6.2 KOL 对抗雄类药物的认知	64
6.2.1 雄激素合成抑制剂	64
6.2.2 新一代雄激素受体拮抗剂.....	65
6.3 KOL 对化疗类药物的认知	67
6.4 KOL 对免疫调节类药物的认知	69
6.5 KOL 对靶向药物的认知	71
6.5.1 VEGF 单抗	71
6.5.2 小分子酪氨酸激酶抑制剂.....	71
6.6 KOL 对其他机制药物的认知.....	73
第七章 未来十年展望及前列腺癌市场预测	75
7.1 中国前列腺癌市场格局.....	75
7.1.1 过去 5 年市场规模及增长.....	75
7.1.2 主流单药的市场表现与趋势.....	76
7.1.3 原研药与仿制药的市场及增长.....	77
7.1.4 主流单药的原研与仿制产品的增长及趋势	78

7.2 各类在售药物的未来市场表现分析	80
7.3 中国前列腺癌市场未来 10 年预测	81
7.3.1 受治病人数未来 10 年预测	81
7.3.2 前列腺癌药物市场价值 10 年预测	82
第八章 市场机会评价	84
8.1 受治病人结构的变化对市场增长的影响	84
8.2 治疗方案的变动对市场增长的贡献	85
8.3 政策对市场增长的贡献	86
附录 1 宏观环境与中国医疗体制	88
1.1 中国医疗体制的宏观环境	88
1.1.1 中国政治体制	88
1.1.2 中国经济结构与经济增长	89
1.1.3 人口、就业及居民收入增长	89
1.2 中国医疗体制	92
1.2.1 中国医疗服务体系	92
1.2.2 多层次并存的医疗服务提供方	92
1.2.3 病人就诊与转诊	93
1.2.4 中国医疗保障体系	94
1.2.5 药物流通体制	95
1.2.6 药物价格形成及调控体系	96
1.2.7 药物报销体系	97
1.2.8 药物审批与监管	98
1.3 医疗体制改革	99
1.3.1 医疗改革的五大领域与目标	99
1.3.2 医疗改革的进展及面临的挑战	100
1.4 市场准入及医保	102
1.4.1 市场准入	102
1.4.2 医保目录 NRDL 和 PRDL	103
附录 2 缩略词	105
附录 3 KOL 深度访谈及医生追踪调查的说明	107

附录 4 全球前列腺癌临床 2 期新药 109

附录 5 参考文献 114

附录 6 作者简介 119

附录 7 IMS 疾病领域深度研究报告系列..... 120

第一章 全篇概要

本报告分析中国前列腺癌的治疗格局、受治病人变化趋势、医生治疗观念与未满足的治疗需求、在研产品及政策调控对未来市场的影响，并评估未来 10 年增长前景及市场机会。

● 前列腺癌的病人流及趋势

过去十年，由于人口结构持续老龄化，饮食结构的变化和早期筛查在医院内的推广，中国前列腺癌的发病率飙升了近 3 倍，达到 2013 年的 10.85/10 万男性人口。由于驱动因素持续存在，IMS Health 预测，在未来十年里，中国前列腺癌发病率将增长到 28/10 万男性人口。且随着新发病人数的增加，以及医疗保健水平和早期就诊率的提升，患者总人数将从 2013 年的 25 万增长为 2023 的 78 万。

由于前列腺癌在潜伏期，甚至早期无任何症状，绝大部分患者无就诊意识，导致中国现今前列腺癌就诊率仅 25%。另外，虽然大城市专科医生对于前列腺癌的诊断意识及水平不存在障碍，但部分县级基层医院或农村地区因医生缺乏对疾病的认识而漏诊，导致前列腺癌整体诊断率约 70%。参照欧美发达国家经验，就诊率低是中国

病人数增加的最重要阻碍，但我们认为未来十年中国在人群普及 PSA 筛查的可能性不大，因此，就诊率仍将是前列腺癌治疗领域的最大瓶颈。综上，IMS Health 预测，随着居民保健意识及基层医生教育的提升，未来十年，就诊率及诊断率分别将提高到 40% 和 85%。

目前，中国绝大部分前列腺癌的治疗集中在 III 级综合性医院，而且由于从初诊至随访都集中在泌尿外科，仅少部分患者因需要辅助治疗而转入肿瘤科或放疗科，因此，前列腺癌的治疗过程主要掌握在泌尿外科专科医生手中。IMS Health 认为未来十年内这一趋势不会改变。总的来说，主要由于老病人的脱落导致前列腺癌的治疗率约 70% 左右，未来随着治疗的规范化，该比例会上升至 88% 左右。

● 前列腺癌的治疗格局及趋势

临床上，按 TNM 分期前列腺癌被分为早期局限期、局限进展期以及晚期转移期。中国前列腺癌仍然呈现出晚期转移期病人为主的治疗现状，IMS Health 认为这一局面将在未来十年会有所改善，但不太可能实现欧美以早期患者为主的格局。

前列腺癌的初治方案直接取决于其临床分期，而进一步治疗方案则是根据患者 PSA 值、Gleason 评分以及初治结果综合而得的预后风险评估考量得出。治疗方案原则上依照治疗指南得出，而中国前列腺癌治疗指南在大体上仍在跟随欧美。指南建议，对于有手术适应征的患者首选根治手术，而对于失去手术适应征的患者则考虑以放疗和内分泌治疗结合的治疗方式；另外，指南中也会建议低危患者考虑主动监测，以及根治性手术与根治性放疗并重的实施理念。不过，实

际临床上，中国医生的治疗行为在指南允许框架内呈现出特有的趋向。例如，偏向于扩展适应征的根治手术治疗；偏向于以全雄激素阻断的内分泌治疗方案，且持续治疗；而放疗或主动监测，乃至局部治疗则因技术实施或中国传统治疗观念而被边缘化。IMS Health 认为，较之欧美主动监测、根治性放疗和根治性手术三足鼎立的格局，由于患者结构在未来不会有根本性的变化，结合中国医患的传统治疗价值理念，中国前列腺癌的治疗格局在未来不会有本质的改变。

尽管如此，中国前列腺癌治疗领域仍存在诸多不足和挑战。例如，基层专科医生落后的诊治理念仍导致了农村或不发达地区前列腺癌的不规范治疗，如超适应征手术去势治疗，不规范内分泌治疗等。其次，虽然指南对于去势抵抗性前列腺癌有明确的一线治疗方案建议，但中国泌尿外

科医生对多西他赛化疗方案的临床经验不足及患者的抵触心理造成大量患者的不规范治疗。最后，

● 医生治疗观念

医生对于现存药物为何使用、如何使用于何种类型的病人建立了完整的认识体系，构成现有药物的治疗观念。医生治疗观念将直接决定市场未来格局及走势。IMS Health 将医生观念以及该观念对未来市场的影响总结如下：

» **在目标人群普及筛查以争取早诊早治。**该理念是受访医生高度统一的观念，也是 IMS Health 认为未来市场最大的推动因素。尽管考虑到中国卫生财政负担，中国未来十年普及 PSA 筛查的可能性不大，但仅做到在门诊 50 岁以上男性（家族史患者为 45 岁以上）的 PSA 筛查，以及推广退休职工体检，就能使大部分患者得到显著的生存期的延长及生存质量的改善。

因此，IMS Health 认为，根据多个城市小范围流病调查，中国前列腺癌的潜在发病率并不低，在目标人群 PSA 筛查的推广肯定会带来病人数的增长和病人早期治疗比例的提升。

» **根治手术是早期患者治愈前列腺癌的唯一方法。**所有受访 KOL 表示对早期患者只要没有手术绝对禁忌征都会首选根治手术，而欧美等发达国家患者则会面临根治性放疗和主动监测另两种选择。究其原因，中国前列腺癌的治疗高度集中在泌尿外科，而外科医生的治疗理念仍以手术完整切除病灶为首。而对于前列腺癌这种较为良性的肿瘤，早期全切甚至等同于治愈。

因此，IMS Health 认为，只要泌尿外科仍将成为前列腺癌患者的第一站和最后一站，那么根治手术仍将长期成为早期患者的首选，甚至唯一的治疗手段。

» **局部进展期患者考虑手术减轻肿瘤负荷改善疗效。**中国医生对前列腺癌手术适应征的扩展目标主要在局部进展期患者。首先，受访 KOL 普遍认为即便手术无法全切肿瘤，但手术带来的减瘤作用能显著提高患者的内分泌治疗或辅助性放疗疗效，并延长生存；其二是泌尿外科

医保对于门诊大病的覆盖不完善成为前列腺癌这种长期高成本门诊治疗性疾病的最大障碍。

手术技术的不断成熟，目前根治手术的创伤和并发症的确大大降低，医生手术积极性很高。

因此，IMS Health 认为，同样基于前文观点，虽然还没有可靠循证证据，但基于中国患者呈现出偏晚期的临床特征，未来手术适应征口径的放宽可能在中国在所难免。

» **内分泌治疗是控制肿瘤进展的最优选择。**内分泌治疗作为无法实现治愈患者的主流治疗手段是受访 KOL 高度统一的观点。作为前列腺癌的特异性治疗方式，该方案的疗效和安全性已经得到了广泛认同。尽管在使用时机、持续时间以及用药种类上仍无定论，但国内大部分泌尿外科医生以及患者都偏向于最大限度内分泌治疗以尽可能避免肿瘤生化复发为前提的治疗，也就是持续全雄治疗。

IMS Health 认为，虽然国内外关于全雄激素阻断方案仍然存在适用人群的争论，对比间歇和持续治疗的相关循证证据也层出不穷，但是除非有充分证据显示其危害，否则全雄激素阻断作为内分泌治疗的首选方案在未来很难被改变。

» **积极监测以早发现生化复发。**所有受访 KOL 公认严密监测 PSA 值来决定部分还是全雄的选择、停复药的时机、撤换抗雄的时机、上化疗的时机等等。而睾酮值目前还不被重视。

IMS Health 认为，在前列腺癌的生物靶标没有找到之前，PSA 作为治疗实施的监测依据已经足够可靠，并简单便捷。从现实角度来看，目前更需要的是找到 PSA 具体数值与前列腺癌行为的关系，以规范前列腺癌的治疗流程。

» **去势抵抗性前列腺癌的治疗受限于寿命等多种因素。**去势抵抗性前列腺癌是目前治疗领域最大的难题。虽然现有以化疗为代表的一线治疗效果不错，但由于医生普遍缺乏临床实践，再加上此时受限于患者寿命因素，去势抵抗性前列腺癌的治疗在国内仍不甚规范，诸如化疗比

例低、不规范持续抗雄、以及其他支持性治疗作为一线替代等。

IMS Health 认为，由于去势抵抗性前列腺癌目前仍没有特异性的治疗方式，虽然化疗的效果

得到了各大指南的推荐，少数医生的临床体验也不错，但是大部分医生和患者对于现有的治疗药物都显得信心不足。国内对于去势抵抗性前列腺癌的治疗缺位给目前的在研新药创造了巨大的机会。

● 未满足的治疗需求

医生对于现存方案的缺陷及未来改进方向的认知构成了未满足需求。医生的未满足需求决定了在研新药的未來市场机会以及药物研发方向。根据 KOL 访谈，IMS Health 将医生对未来治疗的未满足需求总结如下：

- » **更可靠手段预测肿瘤生物学行为。**虽然受访医生普遍认为 Gleason 评分结合 PSA 值基本能反映肿瘤的进展并判断预后，不过他们仍期待有更直接可靠的肿瘤特异性靶标从根本上来预测肿瘤的生物学行为。
- » **更多的循证医学证据。**由于现有循证证据无法完全形成治疗规范的共识，且来自国外，导致实际的治疗方案选择更多依赖医生的临床经验。因此，医生期待更多国内自己的循证医学证据

来指导规范化治疗。

- » **去势抵抗性前列腺癌目前仍不可逆并缺乏有效治疗手段。**由于发生机制及细胞信号通路目前还不甚明了，造成患者一旦进展，则缺乏有效的针对治疗手段。正因如此，临床对于即将上市的新一代抗雄药寄予了厚望，虽然新药也无法从理论上阻止去势抵抗的进展，但至少能在更上游并多通道阻断雄激素通路。
- » **现有去势药的使用仍不方便。**受访 KOL 均期待有更长效或更方便剂型的去势药取代现有针剂应用于维持治疗的病人。
- » **现有药物的价格仍然较高。**由于前列腺癌的长期门诊治疗成本较高，受访 KOL 存在完善的医保覆盖以及药物价格降低的期待。

● 未来市场预测

IMS Health 预测未来十年，前列腺癌药物市场增长主要由受治病人的人数增加和药物治疗方案的治疗时间延长，以及新药上市的驱动。其中，受治病人数量的增长以 14.3% 的年复合增长率成为调制药物市场的主要驱动因素。另外，由于患者依从性的提升，更规范的治疗，以及患者预期寿命的延长使平均治疗时间得到相应延长，以及价

格更高的新药上市填补治疗空白，都将不同程度驱动市场的增长。

前列腺癌药物市场包括医院、药店零售两部分，其中医院市场占据绝对主要地位。IMS Health 预测，自 2013 年到 2023 年，中国前列腺癌药物市场将从 16 亿元增长至 90 亿元，年复合增长率将达到 18.78%。

● 未来市场机会评述

IMS Health 认为，新诊断病人绝对值的增长及经治病人治疗时间的延长将是未来十年前列腺癌市场增长的主要动力。对于前者而言，最积极的机会将是大规模普及 PSA 的社区筛查以获得市场爆发性增长，不过受限于财政投入，退而求其次可以专注于门诊高危人群中 PSA 筛查的推广。对于后者而言，提高病人的治疗时间将是最有效扩大市场的策略，因为十年后老病人数量将是现

今的三倍之多，且基数庞大。

美国市场的经验告诉我们，前列腺癌的早期发现和规范治疗发展到最后即可看到传统去势及抗雄药的使用比例及市场规模逐年下降，市场仅仅因去势抵抗患者的需求被新一代抗雄药释放而局部成长，其原因就是局限期患者比例越来越高，通过手术或其他根治性治疗后可以做到无药生存的比例也越来越高。不过，IMS Health 认为，就

中国市场来看，首先在未来十年仍不可能一步实现美国的病人格局；其次，中国患者的传统治疗观念也阻碍了药物治疗率的明显下跌，包括主动监测、间歇性药物治疗等都很难在中国占据主流，反而是循证证据不足的新辅助治疗曾一度流行。因此，虽然中国未来的治疗格局可能向欧美靠拢，但其根深蒂固的药物治疗观念仍然使中国市场呈现出更大的魅力。

综上，IMS Health 总结了前列腺癌各类治疗药物的未来市场机会：

- » 去势类药物使用比例增长将得益于手术去势比例的降低和更长效药物的上市。对于去势类药物最大的机会在于尽快在市场空白地区推广规范化治疗概念，扭转基层医生手术去势就能解决问题的错误观念。
- » 现有抗雄类药物使用比例将小幅下降。虽然抗雄类药物将由于病人结构调整以及规范化治疗的推广使用比例小幅下降，但受益于市场总体强劲增长，其联合去势的最大限度抗雄占主流

的格局不会改变，且很难受到新一代抗雄药的挑战。

- » 新一代抗雄药市场潜力巨大。虽然我们认为中国市场对新一代抗雄药的期待可能不如欧美，但临床上对于去势抵抗性前列腺癌的认识不足，病人对于一线化疗的恐惧也同样不失为其制造了一个市场空白。只要市场教育足够充分，我们认为以去势抵抗性前列腺癌为目标人群的新药能迅速占据市场。另外，我们建议新药上市前还需在正确预测市场容量的前提下制定策略，因为就去势抵抗性前列腺癌治疗药物来说，二线市场较一线市场要小得多。
- » 一线化疗药物仍有机会。我们认为以多西他赛为首的一线化疗被低估的主要原因是临床医生的治疗经验不足，其次才是患者对于化疗的恐惧心理。当然，很多省市医保未将其纳入前列腺癌治疗指征也是重要原因之一。首先建议多西他赛尽快取得各省市医保目录的治疗指征，其次则建议制造商加强以药物安全性为主要目的的医生教育。

第二章 前列腺癌简介

2.1 概述

前列腺癌是指发生在男性前列腺的上皮性恶性肿瘤。其病理类型上包括腺癌（腺泡腺癌）、导管腺癌、尿路上皮癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌。其中前列腺腺癌占 95% 以上，因此，通常我们所说的前列腺癌就是指前列腺腺癌。

2008 年全球共计 903500 例前列腺癌新发病例^[1]，占有所有男性肿瘤新发病例的 14%（2002 年为 11.7%），在所有男性肿瘤发病率中高居第二位。不过由于该病治疗效果较好，其死亡率则在所有男性肿瘤中仅位列第六。前列腺癌的发病特点有地域特征，美国发病率最高，欧洲次之，东亚与南亚最低，几乎仅为美国的 1/10。从人种来看，黑人发病率最高，白种人其次，黄种人前列腺癌发病率最低^[2]。中国前列腺癌发病率曾经被认为仅 1-3/10 万左右，但近年来普遍认为已

经成倍增长。

前列腺癌一般发生在老年男性，早期大多没有症状，而晚期逐渐增大的前列腺腺体则会严重压迫尿道，引起尿频，夜间多尿，排尿困难，甚至尿失禁等症状，肿瘤压迫直肠可引起大便困难或肠梗阻，晚期前列腺癌也易发生骨转移，引起骨痛或病理性骨折、截瘫。

目前为止，临床诊断前列腺癌主要依靠直肠指诊、血清 PSA 筛查、经直肠前列腺超声等方式。而最主要的治疗方式为手术治疗（根治性手术、手术去势）和药物治疗（内分泌治疗、化疗等）。原则上，早发现早治疗是肿瘤治疗获益多少的关键，尤其是针对前列腺癌，晚期病人往往丧失根治机会。而中国目前病人结构仍然偏晚期偏老龄是中国前列腺癌生存期低于欧美的主要原因。

2.2 前列腺癌的发病原因

2.2.1 发病原因

迄今为止前列腺癌的病因尚不明确，其发生可能跟生活环境、饮食习惯、职业因素、前列腺感染以及遗传有关。高级别前列腺上皮内瘤（High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, HGPIN）被认为是大多数前列腺癌细胞的前身，而 HGPIN 起源于低级别前列腺上皮内瘤（Low Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia,

LGPIN），后者则发生于正常的前列腺上皮组织。但是，前列腺上皮内瘤作为非典型性增生的一种，其机制目前仍未完全研究清楚。一个广泛接受的观点是，癌细胞可能发生于上皮组织基质的过渡增生细胞，同时因雄激素受体的表达增强而出现增殖失控^[3]。

2.2.2 危险因素

内源性因素：家族史和种族遗传

目前认为，有家族史的男性罹患前列腺癌的可能性更大，且起病年龄更早。前列腺癌家族聚集性的原因包括：基因易感性、暴露于共同的环境因素或仅由发病率高偶然引起。估计有 9% 的前列腺癌和 45% 的 55 岁以前起病的前列腺癌存在这种基因改变或杂合性缺失。

Spitz^[4] 等研究指出：如果一级亲属患有前列腺癌，那么其发病风险增加 1.41 倍。Cater^[5] 等

研究表明：那些父亲或兄弟患有前列腺癌的人，15% 被诊断出患有前列腺癌，而没有患病亲属的对照组只有 8% 被诊断出患有前列腺癌。近年来有学者研究了北美及瑞士的 91 个有前列腺癌遗传倾向的家族，证实诱发前列腺癌的基因突变定位于 1 号染色体的长臂上的 RNASEL 基因。该基因的突变会导致核糖核酸分解酶表达异常，从而失去对前列腺细胞凋亡的调控^[2]。

但是，家族性前列腺癌仍然只是发病人群的一小部分，而更多的是前列腺癌显示出的巨大种族发病率差异。研究表明，前列腺癌发病率在种族之间差异的遗传基础是基因序列的差异，即基因单核苷酸多态性（Single Nuclear Polymorphism, SNP）。

有关雄激素合成过程中的关键酶 CYP17 和 SDR5A2 的基因多态性，以及影响激素生物效应发挥的雄激素受体（Androgen Receptor, AR）和维生素 D 受体（Vitamin D Receptor, VDR）基因多态性与前列腺癌发病危险性的关

系日益受到人们的关注。另外，其他还有一些与雄激素代谢过程相关的基因也被发现与前列腺癌的发生相关，诸如，HSD17B3、A1B1/SRC-3、hOGG1、ecNOS、HPC2/ELAC2、XRCC1、cyclin D1、CCND1 等^[6]。这些基因多态性分析在不同种族和地域人群中均有研究报道，它揭示了不同种族间雄激素相关基因多态性差异与前列腺癌发病率差异的关系。例如有研究发现，CYP17 的 A1 等位基因被发现与日本人前列腺癌相关，A2 则无关^[7]；而 A2 等位基因则与欧洲白人相关，A1 则无关^[8]；但对于中国前列腺癌的研究则发现与 A1/A2 均没有相关性^[9]。

外源性因素：生活方式和饮食习惯

不良婚姻状况和性行为对前列腺癌的发病起重要影响。国内有报道，已婚的前列腺癌患者死亡率高于未婚，而独身、再婚、丧偶、离异等不同婚姻状况的前列腺癌死亡率依次增加。婚姻变化使前列腺癌发病率危险性增加的确切理论尚不清楚，可能与下列诸因素有关，如性生活不规律、体内性激素水平不稳定、心理应激与情绪状态变化等。夫妻长期分居者的性生活往往不规律，且长时间处于性压抑状态，体内雄性激素（如睾酮）水平较高。

缺乏运动是前列腺癌的高危因素，在接受同样的治疗方案的前提下，正常体重的患者的死亡率相比超重患者的死亡率要低一倍。而且超重患者在确诊之前的癌扩散概率是正常体重患者的三倍。有研究证明，每周散步一到三小时的人患前列腺癌的风险会下降 86%。锻炼身体对于已经患有前列腺癌的患者同样十分重要，因为缺乏运动引起的肥胖与前列腺癌的复发率紧密相关。

总热量和脂肪摄入超标是前列腺癌最大的高危因素。前列腺癌高发于西方发达国家，尤其与高含量的脂肪、肉类和奶类饮食有密切关联。曾有研究证明美国出生的亚裔人群的前列腺癌发病风险与其在美国居住的时间和饱和脂肪酸的摄入量紧密相关^[10]。究其本源，有进一步研究表明，参与脂肪酸过氧化的 α -甲基酰基辅酶 A 消旋酶（AMACR）在前列腺癌患者的前列腺中过度表达，导致脂肪酸过氧化过程中产生的具有致癌损

伤的过氧化物刺激前列腺，而牛奶、肉类这些含有大量支链脂肪酸的食品的摄入很可能就是促进 AMACR 过量表达的原因。

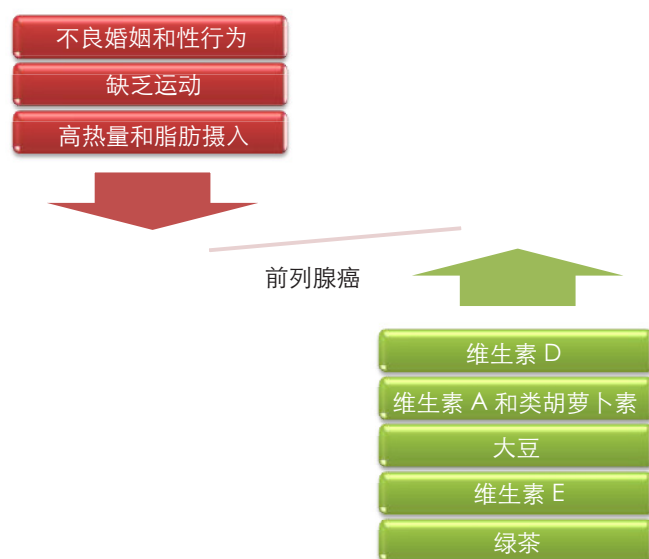


图 2-1. 前列腺癌的外源性危险因素

来源：IMS Health 文献总结

维生素 D 代谢产物 1, 25-二羟维生素 D3（骨化三醇）与前列腺癌的发生有密切联系。它除参与矿物质代谢外，还具有抗增殖、促分化、免疫抑制及诱导人前列腺肿瘤细胞凋亡的作用^[11]。维生素 D 的缺乏很可增加前列腺癌的发病危险。美国和挪威研究人员组成的研究小组，对在 1964—1992 年间确诊的超过 4.6 万名的挪威男性前列腺癌患者的数据进行了分析。研究发现，

相对于那些在夏秋季确诊为前列腺癌的男性来说，秋冬季确诊的男性在确诊后 3 年时间里的死亡可能性高出 20%。非洲裔美国人发病较多可能与深色皮肤不利于内源性维生素 D 的合成有关。日光照射的多少与前列腺癌的发生呈反比。

维生素 A 和类胡萝卜素作为一种抗氧化剂，具有抑制自由基团癌变的潜能，抑制了致癌的亚硝基胺的形成，提高了机体免疫力。有作者报道，前列腺癌患者血清维生素 A 浓度明显低于正常对照组，血清维生素 A 浓度与患前列腺癌危险性呈负相关。类胡萝卜素中的 β -胡萝卜素、番茄红素与前列腺癌的关系研究最多。多项大规模人群调查认为番茄红素和前列腺癌的危险性呈负相关^{[12][13]}。

大豆也被认为是一种抗前列腺癌的饮食，大豆中含类黄酮醇，即植物雌激素和雌激素类固醇相似。体外实验和动物实验已证实染料木因和黃

豆甾原可抑制前列腺癌，但相关方面的临床研究未有报道，尚需进一步研究。

维生素 E也被发现能阻止肿瘤从潜伏期发展到临床期。在动物实验中，维生素 E 抑制了高脂饮食对前列腺肿瘤的促进生长作用^[14]。维生素 E 琥珀酸盐激发了前列腺癌细胞的凋亡，对正常细胞无影响。

绿茶被誉为我国的“国饮”。日本有研究表明，平均一天喝绿茶 5 杯（每杯 150cc）以上的男性患扩散性前列腺癌的几率仅为喝绿茶不满 1 杯的男性的一半。进一步研究发现，绿茶中含有大量的儿茶素，这是一种多酚有机物，它的生物活性主要集中在一类没食子酸酯（Epigallocatechin-3-gallat, EGCG）。该物质可以降低动物体内雄激素水平，抑制前列腺癌细胞增殖，减少前列腺癌所产生的前列腺特异性抗原（PSA）和降低癌细胞的 mRNA 水平。

2.2.3 雄激素的体内代谢途径

前列腺癌作为一种激素依赖性肿瘤，其发生、发展与雄激素密切相关，凡是能影响雄激素合成、活性或代谢的因素都可能影响前列腺癌的进程。因此，其首选的药物治疗方式与其他肿瘤的放化疗不同，主要是采用抑制雄激素通路的内分泌治疗。所以，有必要首先了解人体内正常的雄激素代谢途径。

凡是能够与雄激素受体结合，造成男性性征的发展、维持的化学合成物，都可称为雄激素。血液循环中的雄激素主要指睾酮，其 95% 是由睾丸合成和分泌，其余的 5% 左右来自肾上腺。其作用方式主要是先在靶细胞内转化为双氢睾酮，再与雄激素受体结合，从而使靶细胞产生各种相应生理或病理行为。雄激素的合成分泌受下丘脑和垂体的调节，三者之间通过反馈机制构成相互联系、相互制约的复杂关系，从而将激素水平控制在正常水平，维持正常的生理活动。

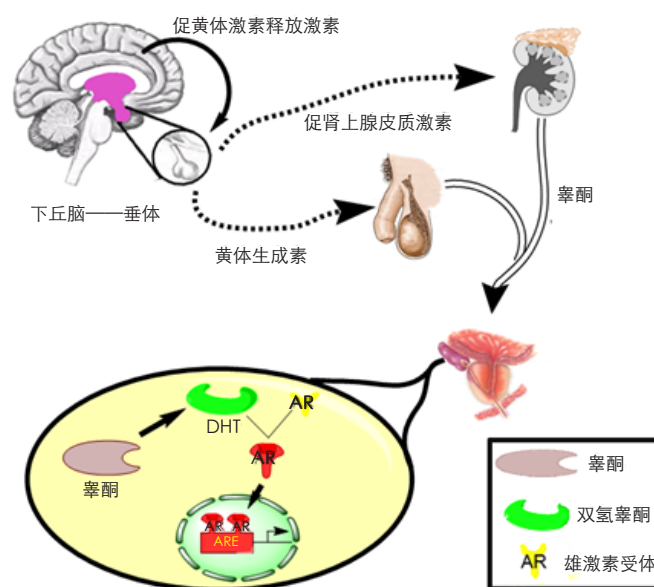


图 2-2. 雄激素代谢通路

来源：IMS Health 文献总结

虽然动物实验能证明过高的雄激素水平能诱导前列腺癌的发生，但流行病学研究并没有发现患病人群与对照组体内睾酮水平的显著差异，甚至有研究称低雄激素压力也可能会诱导前列腺

癌的发生。因此，目前认为前列腺癌的病因应该受到性激素相关基因及其代谢网络的综合因素影响。不过，雄激素通路的抑制目前已经被公认是一条有效的前列腺癌治疗路径。

2.3 前列腺癌的诊断

现有的各种诊断方法对前列腺癌的诊断均存在一定的缺陷，并没有一个专属于前列腺癌的生化指标或无创检查能准确判断或预测前列腺癌的发生。因此，目前对于前列腺癌的诊断还是通过多种诊断方法结合的方式进行。

前列腺癌通常由前列腺直肠指检（DRE）或血清前列腺特异性抗原（PSA）初筛或经直肠前列腺超声波（TRUS）检查后得到初步诊断，然后经由前列腺穿刺活检明确诊断。而淋巴结活检和影像学检查可以为前列腺癌的诊断提供更多的更详细的信息，为进一步的治疗提供依据。

2.3.1 前列腺特异性抗原（Prostate Specific Antigen, PSA）

正常生理情况下，前列腺特异表达的 PSA 通过导管分泌到精液中，其在精液中的浓度高于血清中 100 万倍，前列腺的腺泡导管腔与血液循环系统之间存在着明显的组织屏障，当患有前列腺疾病时，组织屏障就会受到不同程度的破坏，PSA 会渗漏于血，使血液中含量增高^[15]。PSA 作为前列腺癌的特异性生化指标其特异性为 60-70%，敏感性为 67.5-80%^[16]。

目前普遍认为，血清总 PSA>4.0ng/ml 为异常，对初次 PSA 异常者建议复查，而当血清总 PSA 超过 10ng/ml 的时候，罹患前列腺癌的概率高达 50-80%，建议通过穿刺活检进一步证

实^[17]。而当患者血清总 PSA 介于 4~10ng/ml 这个“灰色区域”时，通常采用 FPSA/TPSA（即游离 PSA 与总 PSA 的比例）作为诊断标准，有国外研究表明，FPSA/TPSA<0.1，则该患者发生前列腺癌的可能性高达 56%；相反，如果 FPSA/TPSA>0.25，则患有前列腺癌的可能性只有 8%。国内推荐的正常值为 FPSA/TPSA>0.16^[18]。

由于 PSA 是组织特异性抗原而非肿瘤特异性抗原，因而其对前列腺癌诊断的特异性并不高，并且 PSA 正常值的确定也缺乏依据，故易出现假阳性和假阴性。然而，目前并没有一个更好的肿瘤特异性指标能替代 PSA 成为前列腺癌筛查的手段。

2.3.2 直肠指检（Digital Rectal Examination, DRE）

直肠指检是发现和诊断前列腺癌最简单的检查手段，其准确率可达 50%~70%。很多学者主张在前列腺癌高发地区，对中年以上男性定期进行直肠指检，将使很多病人得到早期诊断及根治的机会。

直肠指检的方法非常简单，医生手指通过患者直肠，检查前列腺的大小、外形、质地，有无

结节及结节大小、质地、范围。同时检查精囊是否有突然改变的界限。晚期癌结节较坚硬，腺体固定。当肿瘤组织侵犯到精囊时可触及到变硬的精囊。但 DRE 是一种非特异的检查方法，只能作为前列腺癌的一种筛查方法，具体确诊需要其他诊断方法的辅助。特别需要注意的是，DRE 可能会影响到 PSA 值，所以应在 PSA 抽血后再进行 DRE。

2.3.3 经直肠超声（TRUS）

经直肠超声（TRUS）是一种最常用于获取前列腺图像的特定类型的超声检查。TRUS 最重要的功能是引导前列腺系统的穿刺活检，在 TRUS

的引导下可以发现前列腺及其周围组织结构的可疑病灶，并初步判断肿瘤大小。

在经直肠超声检查时，一条狭窄的探针或棒

插入直肠，通过发射高频率的声波探测前列腺。由声波产生的这些回声经过计算机处理在荧屏上建立前列腺的图像。TRUS 可以提供相当高品质的前列腺图像，泌尿科医生以此来检查前列腺癌，测量前列腺大小和引导对不同区域的前列腺组织

2.3.4 前列腺穿刺活检

前列腺穿刺活检是对 DRE 和血液 PSA 测定后可疑前列腺癌的一种定性检查，具体操作涉及切取一些前列腺组织样本，在获得组织样本后，做 PSA 和 (或)PAP 免疫组化染色并观察分析，从而了解癌组织范围和病理分级等。

经直肠 B 超引导下 6 点前列腺系统穿刺活检术是目前前列腺系统穿刺活检的标准术式，被称为前列腺系统穿刺活检术的“金标准”，即在前列腺两侧旁正中线的矢状面，分别于前列腺底部、中间部及尖部各间隔穿刺 2 点，总共穿刺 6 点。

2.3.5 淋巴结活检

淋巴结活检大多应用于确诊前列腺癌的术中病理，以明确是否淋巴结转移，而决定术后的进一步治疗方式和预后判断。

少部分前列腺隐匿癌患者并没有前列腺疾

2.3.6 影像学检查

在前列腺癌的诊断，CT（计算机断层检查）和 MRI（磁共振扫描）是比较常用的影像学检查手段，用于显示前列腺形态改变、肿瘤及转移。其中 CT 检查的主要目的在于协助进行临床分期。前列腺癌的主要 CT 表现为增强扫描时癌灶呈现增强不明显的低密度区，被膜显示不规则，腺体周围脂肪消失，精囊受侵犯后可表现出精囊境界模糊，膀胱精囊角消失或精囊增大。但 CT 也可出现假阳性及假阴性结果。

MRI 是目前前列腺癌最佳的影像学检查方法，尤其是应用直肠表面线圈、相控阵线圈时，

的活检。但由于其他性质的前列腺疾病，如前列腺增生，前列腺炎会在 TRUS 中表现出和前列腺癌相似的低回声结节特征，因此并不能仅仅依赖 TRUS 来诊断前列腺癌。

理论上讲，随着穿刺点数的增加，活检的阳性率也会提高，许多学者先后研究并应用了 8 点、10 点及多点穿刺法，发现多点活检与 6 点活检系统相比，并未提高阳性率，反而一定程度上提升了并发症的几率。

尽管前列腺穿刺活检术是检测前列腺癌的最可靠的方法，但前列腺穿刺活检的阴性结果并不能完全排除癌症。有三分之一的最初活检阴性结果的患者在其后的重重复活检中可发现有癌症。

病的症状体征，但在淋巴结活检的标本病理学检查证实为前列腺癌。并可再经过前列腺穿刺活检得到进一步证实。这类患者血清前列腺特异抗原 (PSA) 和前列腺酸性磷酸酶水平增高，活检组织 PSA 和 (或)PAP 免疫组化染色均为阳性。

其显示图像及分期准确性均明显高于经直肠超声和 CT，敏感性可达 70% ~ 90%。可多方位显示病灶，兼顾骨盆骨骼的观察。易于显示精囊侵犯，直肠线圈可显示精囊的轻微侵犯，对活检后出血的显示较好。但 MRI 检查也有其局限性，在鉴别前列腺癌和伴钙化的前列腺炎、较大的良性前列腺增生、结核等病变时都常常无法明确诊断。

因此影像学检查在前列腺癌的诊断方面仍存在局限性，最终明确诊断还是需要穿刺活检进行组织学诊断。

2.4 前列腺癌的诊断标准与分型

2.4.1 前列腺癌临床分期

肿瘤的分期对于病人病情、预后估计以及治疗方案的制定都有十分重要的意义，是影响患者生存的最主要因素。对于前列腺癌，目前还是沿用 2002 年 AJCC 的 TNM 分期方法，该分期法在 2010 年再版后有关前列腺癌部分并未改变^[19]

(见表 2-1 及图 2-3)。其中，T 分期表示原发肿瘤的局部情况，主要通过 DRE 和 MRI 来确定；N 分期表示淋巴结情况，只有通过淋巴结切除才能准确的了解淋巴结转移情况；M 分期主要针对骨骼转移，骨扫描是最适合的检查。

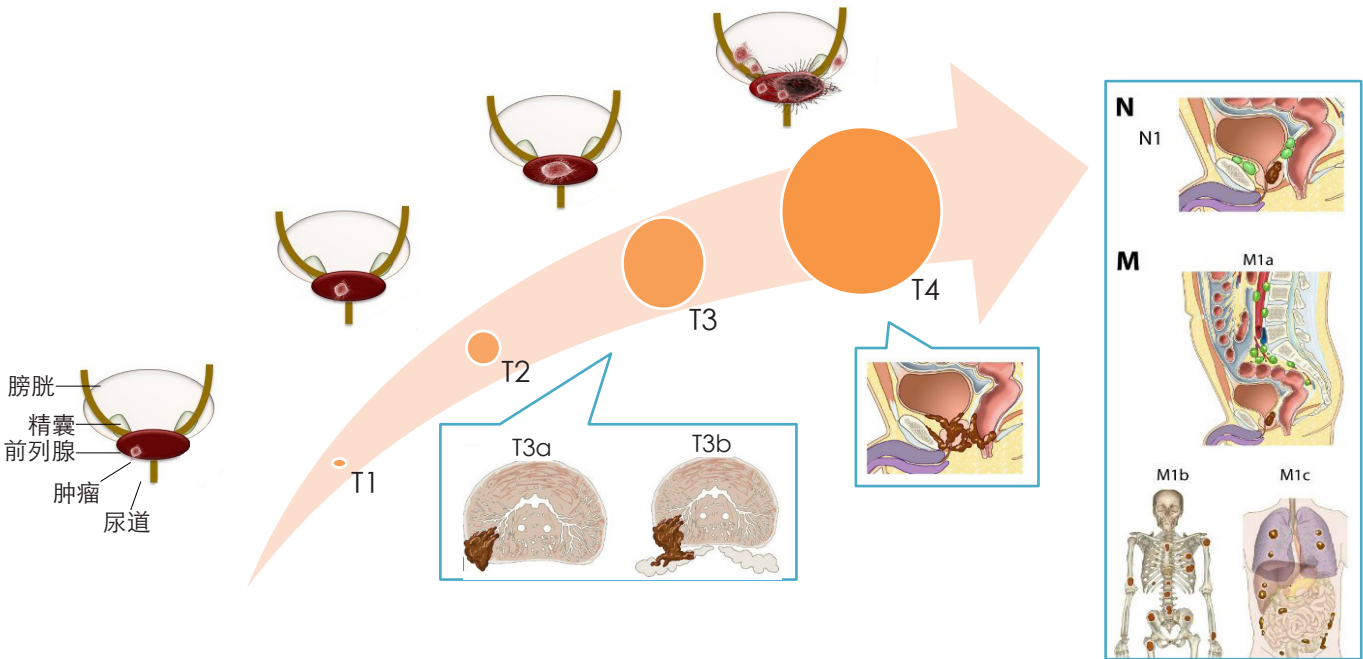


图 2-3. 前列腺癌的 TNM 分期
来源：IMS Health 文献总结

前列腺癌 TNM 分期法 (AJCC, 第 7 版, 2010)	
原发肿瘤 (T) 分期：	区域淋巴结 (N) 分期：
Tx: 原发肿瘤不能评价	Nx: 区域淋巴结无法评价。
T0: 无原发肿瘤的依据。	N0: 无区域淋巴结转移。
T1: 不能被扪及和影像无法发现的临床隐性肿瘤	N1: 区域淋巴结转移 (一个或多个)。
T1a: 偶发肿瘤体积瘤体积 < 切除组织的 5%。	N2: 可摸到腹腔内固定淋巴结。
T1b: 偶发肿瘤体积瘤体积 > 切除组织的 5%。	
T1c: 穿刺活检发现的肿瘤 (如由于 PSA 升高)。	
T2: 局限于前列腺内的肿瘤	远处转移 (M) 分期：
T2a: 肿瘤限于单叶的 1/2 (≤ 1/2)。	Mx: 远处转移无法评价。
T2b: 肿瘤超过单叶的 1/2, 但限于该单叶 (1/2-1)。	M0: 无远处转移。
T2c: 肿瘤侵犯两叶。	M1: 有远处转移。
T3: 肿瘤突破前列腺包膜。	M1a: 有区域淋巴结以外的淋巴结转移。
T3a: 肿瘤侵犯前列腺包膜 (一侧或两侧)。	M1b: 骨转移 (单发或多发)。
T3b: 肿瘤侵犯精囊。	M1c: 其它远处器官转移 (伴或不伴骨转移)。
T4: 肿瘤固定或侵犯除精囊外的其它邻近组织结构, 如膀胱颈、尿道外括约肌、直肠、肛提肌和 / 或盆壁。	

表 2-1. 前列腺癌的 TNM 分期法
来源：IMS Health 文献总结

基于 TNM 分期，临床上将前列腺癌分为早期局限期、局部晚期和晚期转移期，以便于临床治疗方案的确定以及科研中治疗效果的评价。该分期方法已经为国内外普遍接受应用（图 2-4），下文如无特别指出，均是按照该临床分期论述。



图 2-4. 前列腺癌的临床分期法
来源：IMS Health 文献总结

2.4.2 前列腺癌病理分级（Gleason 分级）

Gleason 分级系统是目前广泛被采用的前列腺腺癌组织学分级的方法。由于 Gleason 分级与生物学行为和预后关联良好，逐渐得到承认，使用日渐广泛，成为制定前列腺癌治疗方案的重要参考指标。Gleason 评分系统是通过穿刺活检或手术病理组织切片的镜检，把主要结构和次要结构的 Gleason 分值相加（其中主要结构指标本中占显微镜下超过 50% 的肿瘤细胞，次要结构指显微镜下占 5%-49% 的肿瘤细胞），从而得到病例的恶性程度分级评分（表 2-2）。根据 Gleason 评分系统，目前普遍将 6 分以下评为低度恶性，7 分为中度恶性，而 8 分以上为高度恶性（表 2-3）。

举例来说，前列腺癌主要结构评为 2 分，次要结构评为 4 分，则 Gleason 积分为 2+4=6 分；只有 1 个结构类型，评分为 3 分，则积分为 3+3=6 分；穿刺活检见 3 个结构类型以上且最高级别结构数量少时，一般将最高级别作为次要结构类型。Gleason 分级会出现 3+4 和 4+3 同为 7 分，但两种情况还是会有一些差别，例如，分级为 4+3 的患者相比于 3+4 的患者，肿瘤更易侵犯精囊，前列腺外侵犯的几率及平均术前 PSA 水平均较高。但是在描述分化程度的层面，Gleason 积分同为 7 分的两种情况都归属于中度分化。

分级	镜下表现	描述
Gleason 1 级		一致性规则的大腺体，背靠背密集，形成小结节。
Gleason 2 级		较不规则的大腺体，背靠背密集，形成小结节，结节内腺体不融合。
Gleason 3 级		浸润性生长的小腺体或腺泡，或小型筛状结构腺体。
Gleason 4 级		融合腺体，大型筛状腺体，或呈肾透明细胞癌样。
Gleason 5 级		实性癌巢（无腺样结构），单个癌细胞浸润，或呈粉刺样癌（癌细胞坏死）。

表 2-2. 前列腺癌的 Gleason 分级法
来源：IMS Health 文献总结

恶性程度	Gleason 分值	肿瘤生物学表现
无法评价	Gleason x	不能进行 Gleason 评分
低度恶性	Gleason ≤ 6	高分化（轻度间变）
中度恶性	Gleason =7	中分化（中度间变）
高度恶性	Gleason ≥ 8	低分化（明显间变）

表 2-3. 前列腺癌的病理组织学分级
来源：IMS Health 文献总结

2.4.3 前列腺癌的预后风险分层

根据血清 PSA 水平、Gleason 评分高低、临床分期，可以对前列腺癌进行预后风险（即治疗后局部复发与临床进展危险因子）程度评估。目前国际比较通用的是将前列腺癌分成 I、II、III、IV 个预后分期（表 2-4），其中将 I 期认为低危、IIa 期认为中危，而 IIb 期及以上则认为高危。各期之间的 5 年和 10 年生存率有显著差异。例如，根据文献和临床经验，低危患者的 5 年生存率可达 100%，而高危患者的 5 年生存率则低于 20%^[20]。

	T	N	M	PSA	Gleason
I 期	T1a-c	N0	M0	<10	≤ 6
	T2a	N0	M0	<10	≤ 6
IIa 期	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	10-20	≤ 6
	T2a, b	N0	M0	<20	≤ 7
IIb 期	T2c	N0	M0	任何	任何
	T1-2	N0	M0	≥ 20	任何
	T1-2	N0	M0	任何	≥ 8
III 期	T3a, b	N0	M0	任何	任何
IV 期	T4	N0	M0	任何	任何
	任何	N1	M0	任何	任何
	任何	任何	M1	任何	任何

表 2-4. 前列腺癌的预后分层
来源：IMS Health 文献总结

2.5 前列腺癌的治疗方式

2.5.1 主动监测

主动监测是指观察而不对肿瘤进行任何干预，仅在出现肿瘤进展或临床症状明显时给予其他治疗。主动监测的治疗方式在欧美应用较多，也争议不断。目前认为，该方法通常用于预期寿命 < 20 年的极低危患者或预期寿命 < 10 年的低危患者。

其具体方案为：最初两年，每三个月 PSA 检测和直肠指检一次，如 PSA 稳定改为每半年

一次，12-18 个月时应行活检监控。监控期间 Gleason 评分恶化，或 PSA 倍增时间缩短 < 3 年者应进行治愈性治疗。

主动监测的最大缺陷在于还没有一种可靠准

2.5.2 手术治疗

前列腺癌的手术治疗有两种，根治性前列腺切除术和去势手术。前者是通过手术方式完全切除前列腺及肿瘤组织，以期根治；后者是通过手术切除睾丸，以期通过雄激素主要生产器官的切除而达到“饿死”肿瘤的目的。

1. 根治性手术

前列腺癌根治性切除手术是指切除前列腺腺体和其周围一些组织（如精囊）的一种手术，这是治疗前列腺癌最常用且最有效的手术之一，它适用于患有高度恶性的前列腺肿瘤，且无转移症状者。主要有三种术式，即传统的经会阴，经耻骨后的开放手术、近年比例大幅上升的腹腔镜前列腺癌根治术以及国外最新应用的机器人根治手术。其中腹腔镜前列腺癌根治术具有创伤小，术后恢复快，并发症少的优势，目前在中国的应用

2.5.3 放射治疗

前列腺癌的放射治疗理论上适用于各期患者。早期患者可行根治性放射治疗，文献显示其局部控制率和 10 年无病生存率与前列腺癌根治术相似。目前与根治术同被列为治愈早期前列腺癌两种方法。

1. 外放射（External Beam Radio Therapy, EBRT）

前列腺癌的体外放射治疗是利用高能光子破坏细胞的 DNA 从而达到杀伤肿瘤细胞的目的。传统的外照射是利用人的骨性标志和标准的射野来给盆腔一定的放射剂量，这可能会导致周围正常组织的损伤而产生严重并发症。随着性能更强的计算机出现而推动放疗计划技术上的进步，以及配合更加个体化的解剖定位，外照射的方式已经出现很明显的改进。

常用的改良方法是三维适形放疗（3D Radio

therapy, 3D-CRT）结合调强放疗（Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT）。通过 CT 定位后，使高剂量区分布的形状在三维方向上与靶区的形状一致。由于是选择性的给予靶区剂量并避开周围正常组织，因此与常规放疗相比，可以进一步提高照射剂量，同时减少肠道和膀胱的并发症。

也越来越广泛。

对于预期寿命大于 10 年的临床早期局限性前列腺癌，目前认为根治手术是首选治疗方案，能极大延长患者生存，提高生活质量。对于局部晚期患者的手术适应证国内外都有争议。而对于晚期转移期患者目前都认为手术意义不大。

2. 去势手术

手术去势指通过手术方式除去生殖系统或使生殖系统丧失功能，简单来讲，即手术切除睾丸。手术去势的优点是费用较低廉，手术后血清睾酮可在 2 天内迅速降至去势水平，对快速控制病情有利。但手术去势后的无睾丸状态的患者会受到较为严重的心理影响，需要进行心理维护。手术去势在十年前的中国仍是主流前列腺癌治疗手段，现在已经逐渐为根治手术替代。

Therapy, 3D-CRT）结合调强放疗（Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT）。通过 CT 定位后，使高剂量区分布的形状在三维方向上与靶区的形状一致。由于是选择性的给予靶区剂量并避开周围正常组织，因此与常规放疗相比，可以进一步提高照射剂量，同时减少肠道和膀胱的并发症。

2. 内放射

前列腺癌内放射治疗，即放射源与肿瘤距离很近的放射治疗，是指将封装好的放射源，通过施源器或导管直接植入或放入患者的肿瘤部位进行照射的放射治疗方法。其具有放射源贴近肿瘤组织、使肿瘤组织得到有效的杀伤剂量、邻近的正常组织由于辐射剂量随距离增加而迅速跌落、受照射的剂量较低、损伤较小等优点。目前，前列腺癌内放射治疗作为单一治疗前列腺癌的适应

证是局限早期前列腺癌，即为低危、预后好的早期前列腺癌。

前列腺癌内放射治疗作为一种安全、可靠、

2.5.4 局部治疗

前列腺癌的局部治疗类似于内放射，只是将治疗源由放射性粒子更替为其他物理方式，包括冷冻治疗（CSAP）、高能聚焦超声治疗（HIFU）、组织内肿瘤射频消融（RITA）。相比根治性前列腺

癌手术和放疗相比，局部治疗方法虽然已经在国外开展了数年之久，但其治疗效果由于缺乏有力的临床证据，在各大指南中仍然没有积极的评价。

2.5.5 药物治疗

1. 内分泌治疗

研究证实前列腺癌细胞广泛表达雄激素受体，且依赖于雄激素而生长，该理论确立了内分泌治疗的生物学基础。Huggins 等提出的前列腺癌的内分泌治疗目的在于减少或消除雄激素对前列腺癌细胞生长的促进作用，从而缓解前列腺癌的症状或延缓病情的发展。

目前主流内分泌治疗的药物有两类，去势类药物和抗雄类药物。其治疗方案包括单独药物去势，单独抗雄治疗，最大限度雄激素阻断（去势+抗雄）。

1). 药物去势

药物去势比较常用的两类药物，一类是黄体生成素释放激素类似物（LHRH-A），另一类是雌激素。前者是目前临床上去势的一线药物，而后者是最早应用于前列腺癌治疗的内分泌药物，例如乙烯雌酚，目前仅用于少数激素非依赖性患者。LHRH-A 为 LHRH 的结构类似物，具有比 LHRH 更强更长的作用能力，通过与垂体性腺膜上的 LHRH 受体竞争性结合后反馈性抑制，使睾酮达到去势水平。常用的药品例如亮丙瑞林、戈舍瑞林等。雌激素治疗是通过提升雌激素水平，一方面产生反馈使得 LH 释放减少，从而使血清中睾酮水平降低；另一方面，雌激素对睾丸内的 Leydig 细胞直接作用，对前列腺癌细胞有毒性作用。

2). 抗雄治疗

抗雄激素治疗是指通过抑制雄激素合成或阻

断雄激素与受体结合等方式将雄激素的作用减到最低的治疗方法。目前现有的抗雄药物主要是利用雄激素类似物与睾丸细胞核中的雄激素受体结合，竞争性抑制睾酮被肿瘤细胞的摄取利用，阻止雄激素依赖前列腺癌细胞的增殖。常用的抗雄治疗药物分为两类，一类是甾体类抗雄激素，例如醋酸环丙孕酮；另一类是非甾体类抗雄激素，常用的有尼鲁米特，氟他胺，比卡鲁胺。最新欧美上市的新一代抗雄药物能进一步在上游竞争性抑制睾酮在细胞内向双氢睾酮的转化，从而起到治疗雄激素非依赖前列腺癌的作用。

3). 最大限度雄激素阻断

但是单纯的去势治疗只是阻断了睾丸分泌的雄激素，但对肾上腺产生的雄激素没有影响。研究发现，虽然肾上腺来源的雄激素仅占循环的 5%，但即使很低量的雄激素也可以刺激前列腺癌细胞的生长。因此，理论上结合去势和抗雄两种药物以实现最大限度雄激素阻断（Maximal Androgen Blockade, MAB）是抑制肿瘤细胞的最佳途径。

2. 化疗

内分泌治疗虽然已成为对于外科手术或放射治疗不能达到根治的前列腺癌的标准治疗方法，然而在经过一定中位缓解期（一般为 14~30 个月）后，理论上原来对内分泌治疗敏感的前列腺癌必然会进展为去势抵抗性前列腺癌（Castration-Resistant Prostate Cancer, CRPC），见下文详述。

在过去很长一段时间内，前列腺癌一直被认为是一种对化疗不敏感的恶性肿瘤，但紫杉类抗肿瘤药物的研发，开辟了化疗治疗前列腺癌的崭新前景。特别是由于紫杉类药物的抗肿瘤机制是抑制微管的解聚，抑制 Bcl-2 基因表达的作用，破坏了细胞正常的有丝分裂过程，使细胞分裂停滞于 G2/M 期，最终导致细胞凋亡，与激素调节无关，因此对于 CRPC 的治疗效果尤其突出。

最常用的化疗方法是以多西紫杉醇为基础的化疗，若患者无法耐受多西紫杉醇，可以考虑以米托蒽醌为基础的化疗或者选择雌二醇氮芥和长春花碱的联合化疗等方法。

3. 其他治疗（骨转移的治疗）

在前列腺癌疾病的发展过程中，理论上至少有 65%~75% 的患者将发生骨转移。根据国外数据，死于前列腺癌的患者中，有 85%~100% 的患者存在骨转移^[21]。国内尚无确切的统计资料，但前列腺癌患者初诊时，骨转移十分常见，高达 85%。

2.6 前列腺癌的进展（去势抵抗性前列腺癌）

目前基于雄激素通路的内分泌治疗已成为前列腺癌不可替代的治疗手段。然而不幸的是，理论上所有前列腺癌患者经过 12 ~ 18 个月的内分泌治疗后，会变得对内分泌治疗不再敏感，前列腺癌就逐渐发展成去势抵抗性前列腺癌（CRPC）。

2.6.1 发生机制

去势抵抗性前列腺癌的发生机制仍然是前列腺癌前沿科研未解决的重要问题。相信一旦解决，必然会造福大批无药可用的患者。现有关于 CRPC 的进展理论总结如下^[22]（图 2-4）：

1. 前列腺癌细胞对雄激素敏感性增高

目前认为，CRPC 的发生主要与前列腺癌细胞中雄激素（AR）受体信号通路的活化有重要关系。研究表明，内分泌治疗可能导致前列腺癌细胞内 AR 表达增高，在大约 30% 的 CRPC 中发现有 AR 表达的增高^[23]。虽然内分泌治疗使得血液循环中只存在极少量的雄激素，然而由于前列腺癌细胞的 AR 大量扩增，这些极少量的雄激

素，也足以维持 AR 信号的活化，从而促进前列腺癌的生长。

化疗，局部放疗，手术去势等治疗非骨转移前列腺癌的方法同样能有效缩小骨转移灶，另外也可以选择双膦酸盐治疗和放射性核素针对症状的治疗。后者主要针对骨转移灶引起的病理性骨折，并达到缓解疼痛和抑制病灶增长的姑息性治疗目的。临床上应用的治疗药物有阿仑膦酸钠、氯甲双磷酸二钠、伊班膦酸盐以及 32P、89Sr、153Sm、186Re 等等。由于这些药物对原发前列腺癌并没有治疗作用，因此不在本文讨论范畴内。

4. 中药

现代许多研究表明中医药在癌症预防和治疗中发挥重要作用，特别是在晚期癌治疗中可提高患者总的生存率，延长生存期，改善生活质量。临床研究表明，中医药治疗晚期前列腺癌的优势在于提升正气，整体调节，进而稳定瘤灶，提高生存质量，延长生存期。同时减少西药的毒副作用，减少并发症。不过，由于至今并没有中药按照西药的临床试验标准证明其在前列腺癌的疗效，因此仅能充当辅助的角色。

目前针对 CRPC 的治疗手段只有非特异性的化疗一种，而且约 30-50% 的 CRPC 患者对化疗的敏感性较差。因此，大批化疗无效或化疗后病情再次进展的患者面临的困局就是无药可用。

素，也足以维持 AR 信号的活化，从而促进前列腺癌的生长。

2. 雄激素受体突变导致识别特异性改变

正常情况下，AR 只能与雄激素或 DHT 结合才能活化，当 AR 基因发生突变后，AR 识别特异性降低，能与其他一些甾体激素结合而活化，如黄体酮、雌激素、DHT 代谢产物，甚至是雄激素拮抗剂氟他胺，都能激活 AR 并刺激细胞生长。

3. 其他信号分子激活的雄激素受体信号通路

有报道称，AR 能被胰岛素样生长因子 -1（IGF-1）、表皮生长因子（EGF）等一些生长

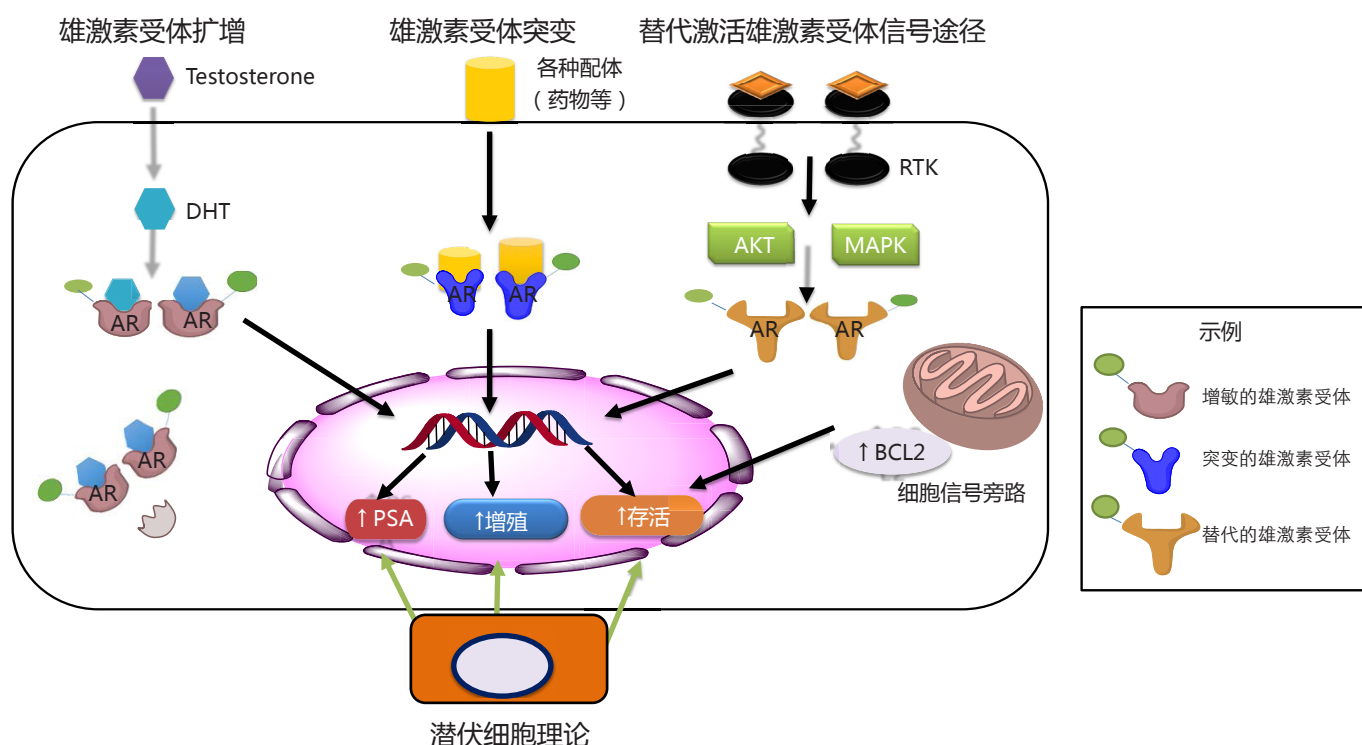


图 2-4. 潜在的 CRPC 进展理论

来源: IMS Health 文献总结

因子所激活,在肿瘤组织中可检测到这些生长因子的过表达^[24]。在雄激素缺乏的情况下,这些信号分子可以替代活化 AR 信号通路,从而导致 CRPC 的发生。这些信号分子将有可能成为治疗 CRPC 的可能靶点。Carolyn 等报道在动物实验中,同时抑制 AKT, mTOR 和 ERK MAPK 信号通路能够抑制 CRPC 的生长。

4. 与雄激素受体通路无关的信号旁路的激活

Bcl2 是一种重要的凋亡抑制基因,在正常前列腺组织中,分泌性上皮细胞内几乎没有 Bcl2 的表达,而在 CRPC 的动物模型和临床肿瘤标本中,都发现有 Bcl2 的过表达。去雄激素治疗正是施加了这样一种选择性压力,“唤醒”这些原本“沉睡”的“旁路分子”(癌基因、抑癌基因及凋亡调控基因产物),使其能够不依赖 AR 信

号通路而促进前列腺癌细胞增殖、抑制凋亡,从而导致 CRPC 的发生^[25]。

5. 潜伏激素非依赖肿瘤细胞的激活

Isaacs 等提出 CRPC 的发生是由于原本存在的、处于潜伏状态的激素非依赖性肿瘤细胞,在雄激素拮抗的选择压力下获得生长优势发展而来的结果^[26]。他们认为,从前列腺癌形成开始,肿瘤组织中即存在雄激素依赖的肿瘤细胞和雄激素非依赖的肿瘤细胞。在雄激素存在情况下,雄激素依赖的肿瘤细胞大量增殖而成为前列腺癌的主要部分,当去除雄激素后,雄激素依赖的肿瘤细胞大量死亡,少量的潜伏的雄激素非依赖肿瘤细胞由于获得生长优势,而逐渐替代雄激素依赖肿瘤细胞,从而导致 CRPC 的发生。

2.6.2 临床诊断

CRPC 的临床诊断有严格的要求,目前国内关于 CRPC 的定义一般认为应同时具备以下几点:

1). 血清睾酮达去势水平 (<50ng/dl);

2). 间隔 2 周连续 3 次 PSA 升高;

3). 抗雄激素撤退治疗 4 周以上;

4). 二线内分泌治疗期间 PSA 进展;

5). 骨或软组织转移病变有进展。

2.6.3 治疗方法

一旦发生去势抵抗后，根据欧美和中国指南，首先考虑换雄和撤雄，其中如果发现药物去势抵抗则可选择手术去势。但从实际临床实践来看，上述的姑息性手段仅能延长 PSA 控制时间最多一年左右。随后，指南推荐的一线治疗手段即以多烯紫杉醇为基础的化疗方案，除了 30% 左右化疗无效患者，即便化疗有效，也仅能延长约一年左右的有效治疗时间。因此，理论上 2-3 年后，所有的 CRPC 患者只要存活，就面临无药可用的境

地，这就是目前整个前列腺癌治疗领域的研发方向均集中在 CRPC 的原因。

根据上文描述的 CRPC 潜在发生机制，目前也有多种在研药物及欧美上市药物以此为靶点在进行开发，不少已经取得了突破性的进展，有效延长了 CRPC 患者的生存期（详见第六章）。不过，由于 CRPC 的根本成因及发展机制尚未明了，目前医学仍无法做到对 CRPC 的预测或阻断。

附录 6 作者简介

周 崧 博 士	<p>周崧博士是艾美仕医药发展研究中心研究员。他在上海市第一人民医院神经外科从业近 6 年，对医药以及医疗器械行业有深入的认识，具有丰富的临床经验，并在本科学习中打下了扎实的理工科基础。2013 年加入艾美仕市场调研咨询（上海）有限公司。</p> <p>周博士曾于 1999 年至 2003 年就读于华东理工大学生物工程专业，获工学学士学位。2003-2007 年于上海交通大学医学院临床医学八年制专业硕博连读。2007 年毕业于上海交通大学附属仁济医院神经外科，2007 年 -2013 年在上海市第一人民医院神经外科工作，任主治医师。</p>
沈 琴 博 士	<p>沈琴博士是艾美仕医药发展研究中心研究员。她在罗氏中国的研发部门有两年的从业经验，主要涉及疾病候选靶点分析、对外合作项目管理等。她有丰富的生物科学研究 和疾病靶点分析的经验。</p> <p>沈博士曾就读于浙江大学，获生物技术学士学位，随后就读于中国科学院上海生命科学院营养科学研究所，获生物化学与分子生物学博士学位，之后在哈佛医学院经历了短暂的博士后研究。</p>
史 思 民 咨 询 总 监	<p>史思民是 IMS 公司管理咨询总监，负责 Pharma Insights 部门。他毕业于北京医科大学（北京大学医学部）药学专业，拥有加拿大 Wilfrid Laurier 大学商学院的 MBA 学位。史思民在医药行业工作 25 年，其中有 6 年的药物研发经历，3 年跨国公司药品法规事务经验；从事过多年市场营销咨询工作，具有十几年的管理咨询经验。</p> <p>史思民在长期的工作中积累了丰富的医药行业和咨询经验，包括公司成长战略，市场进入战略，产品组合战略， 治疗领域前景评估和预测，并购和产品许可转让目标的评估和筛选，以及尽职调查。他还在商业领域领导过多个销售和市场绩效的咨询项目，帮助客户优化和重组市场和销售组织。他在许多的治疗领域帮助客户寻找商业机会，包括心脑血管，肿瘤，神经精神，糖尿病，免疫抑制剂等。</p>

附录 7 IMS 疾病领域深度研究报告系列

疾病领域	报告主题	预计出版时间
代谢	二型糖尿病	2012. 11
心血管	高血压	2012. 11
病毒感染	乙型肝炎	2013. 05
肿瘤	非小细胞肺癌	2013. 05
精神疾病	抑郁症	2013. 09
自体免疫	类风湿关节炎	2013. 09
呼吸	COPD	2013. 09
心血管	高血脂	2013. 12
心血管	急性冠状动脉综合症	2013. 12
肿瘤	结直肠癌	2013. 12

