

减瘤性前列腺根治术临床预后分析

冷 康

山东第一医科大学附属省立医院, 山东 济南

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月7日; 发布日期: 2023年3月14日

摘 要

目前转移性前列腺癌(Metastatic prostate cancer, mPCa)患者标准治疗方式为内分泌治疗, 此类患者临床预后较差, 已有研究证明mPCa患者行减瘤性前列腺根治术(cytoreductive radical prostatectomy, CRP)可以延长患者生存期、减少并发症等, 但对于此手术的可靠性及价值仍有待商榷。在我国, 部分PCa患者确诊时已进入远处转移阶段, 本文综合国内外研究对转移性前列腺癌患者行减瘤性手术的临床预后进行初步探讨。

关键词

转移性前列腺癌, 减瘤手术, 减瘤性前列腺根治性切除术

Clinical Prognosis Analysis of Cytoreductive Radical Prostatectomy

Kang Leng

Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 7th, 2023; published: Mar. 14th, 2023

Abstract

Currently, the standard treatment for a patient with metastatic prostate cancer (mPCa) is endocrine therapy. In this case, the clinical prognosis is poor. It has been proved that cytoreductive radical prostatectomy (CRP) can prolong survival and reduce complications in mPCa patients, but the reliability and value of this surgery remain to be discussed. In our country, some PCa patients have entered the distant stage of metastasis when diagnosed. This paper preliminarily discusses the clinical prognosis of patients with metastatic prostate cancer undergoing tumor-reducing surgery based on domestic and foreign studies.

Keywords

Metastatic Prostate Cancer, Cytoreductive Surgery, Cytoreductive Radical Prostatectomy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

前列腺癌是目前世界范围内中老年男性最常见的恶性肿瘤之一。发病率亚洲国家小于欧美国家，但近年来亚洲国家发病率正逐年上升且增长幅度大于欧美国家[1]。根据 Takahiro 等[2]研究发现这种增长原因是多方面造成的，与经济发展相关的风险因素增加、PSA 测试的广泛实施和癌症登记系统的发展密切相关。骨转移是前列腺癌最常见的转移方式，治疗方式仍以姑息性治疗为主，减瘤性前列腺根治术在转移性前列腺癌患者中的可行性仍存在争议，目前国内外越来越多的研究结果表明，对处于远处转移阶段的前列腺癌患者行减瘤手术可以使部分患者获得更好的临床获益。本文旨在对转移性前列腺癌(Metastatic prostate cancer, mPCa)患者行减瘤性前列腺根治术(cytoreductive radical prostatectomy, CRP)可行性进行回顾性探讨。

2. 晚期前列腺癌减瘤手术可实施性及转移机制

1) 在发达国家，晚期卵巢癌的 5 年生存率为 25%，Ntatsis [3]等通过回顾性分析 350 名晚期卵巢癌患者临床数据发现，行减瘤手术患者平均和中位无进展生存时间分别为 7.0 年和 1.9 年，一年、三年、五年和十年的无进展率为 50%、41%、35%和 34%，平均和中位生存时间分别为 8.2 年和 4.3 年。1 年、3 年、5 年和 10 年的累积生存率分别为 74%、56%、47%和 39%，总体 5 年和 10 年生存率分别为 47%和 39%，均高于单纯全身化疗患者。Brand 等[4]认为，建立一套完整的卵巢癌细胞减灭术评估体系有利于优化手术获益及降低手术风险。同样，在转移性肾癌中也有类似发现，Méjean 等[5]在总结了 450 名转移性肾癌患者的临床数据后发现，根据 IMDC 危险因素分层，具备单危险因素的转移性肾癌患者相比单纯靶向治疗有更长的总生存期(31.4 个月和 25.2 个月)。Ljunggren 等[6]总结了 131 名结直肠癌腹膜转移患者的临床资料，研究显示整个队列的中位生存期为 40.3 个月，1 年、3 年和 5 年的生存期累积发生率分别为 86%、56%和 39%，中位无病生存期为 12.5 个月，1 年、3 年和 5 年的无病生存期累积发生率分别为 56%、29%、和 24%。因此，在部分晚期转移癌中，减瘤手术仍对部分患者产生临床获益，获得更好的临床治疗效果。

2) 前列腺癌是全球范围内中老年男性最常见恶性肿瘤之一，在亚洲地区发病率呈上升趋势，骨转移是晚期前列腺癌患者死亡的主要原因，由于骨微环境在这一过程中承担重要作用，因此肿瘤细胞与骨微环境之间的相互作用受到了广泛关注。1889 年，Stephen Pagett 提出了“种子 - 土壤”学说并得到了普遍认可。外周血循环肿瘤细胞作为“种子”随血液循环通过癌细胞与骨骼微环境之间特异反应种植到骨骼“土壤”中导致骨重塑变形形成骨转移瘤[7]，在此基础上，Kaplan [8]等进一步提出了“转移前生态位”理论，认为循环肿瘤细胞与骨髓造血干细胞一样，必须与宿主组织建立有高度特异性的调节及支持位点，这有助于癌细胞的种植及生长。Xiangyu [9]等总结了骨转移的发展过程，即：1) 定植；2) 休眠；3) 再激活和发展；4) 重建。近年来，诸多学者对骨转移机制的研究迎来了新发现，Clézardin [10]等发现循环

肿瘤细胞种植于骨骼与造血干细胞“归巢”机制类似,通过 E-选择素、CXCL-12 与 E-选择素配体、CXCR-4 等多种内分泌因子的相互作用促进循环肿瘤细胞种植。另外,除分子生物学机制的研究,身体成分对前列腺癌骨转移的影响也进入大众视野,Coletta [11]等发现适当增加骨骼肌质量及减少脂肪积累有利于延长晚期前列腺癌患者生存期并改善患者生存质量。有研究发现,在癌症发展过程中,随着肿瘤负荷的增加,抗肿瘤免疫遭到抑制,而减瘤手术有利于机体抗肿瘤免疫机能的恢复[12]。雄激素在前列腺癌疾病发展过程中起到了至关重要的作用,而减瘤手术有利于增强去势治疗反应性,延缓疾病发展进程,从而延长患者生存期[13]。因此,减瘤手术能够降低循环肿瘤细胞转移播散可能性,有效控制新发转移灶形成,能够恢复机体抗肿瘤免疫功能的实现,遏制肿瘤的发展进程,从而使患者获得临床获益。

3. 减瘤手术有效性得到临床及实验数据的支持

内分泌治疗是转移性前列腺癌标准治疗方法,既往许多学者认为 CRP 在 mPCa 阶段的作用尚不能完全证实,近年来随着临床实践经验的积累及实验模型的建立,减瘤手术的可行性及价值得到国内外学者认可。Sow 等[14]进行了一项前瞻性研究,目前已经收集了 102 名骨转移前列腺癌患者临床资料,其中 57 例患者进行了单纯雄激素剥夺治疗(ADT)(组 1),另外 45 例患者进行了开放前列腺切除术(组 2)。比较两组临床数据,结果发现,前列腺切除术组 PSA 的平均最低点低于 ADT 组,ADT 治疗组总体生存率(OS)短于前列腺切除术组。同样,在一项回顾性研究中,Heidenreich [15]发现 CRP 组相比于 ADT 组有着更高的 OS,显著并发症的发生率降低。Katelaris [16]对 2012 年至 2014 年间在墨尔本一家机构接受根治手术的转移性前列腺癌患者进行了回顾性审查,并以手术并发症和术后自控功能恢复来衡量预后。术后 3 个月所有患者自控能力恢复,且发现所有患者均未发生明显并发症,他认为这是一种安全、可行的治疗 mPCa 患者的方法,除了预防局部并发症之外,还有治愈或提高癌症特异性生存的潜力。Culp 等[17]人进行了一项基于 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program)数据库的回顾性分析,将 8185 名 IV 期(M1a-c) PCa 患者纳入分析范围,245 例患者归为前列腺癌根治术组(RP)、7811 例归为无局部治疗组(NSR)、129 例归为放射治疗组(BT)。该分析计算了 5 年生存率(OS)、疾病特异性生存(DSS)概率,显示局部治疗组均优于无局部治疗组。Cheng [18]等在诸多著名研究基础上进行了荟萃分析,统计总样本数 804 例;其中 449 例 RP 患者,355 例患者内分泌治疗,经 Meta 分析显示,接受 RP 患者在总生存率等方面具有明显优势。因此得出结论,较单纯内分泌治疗组,mPCa 患者行 CRP 治疗可能有更好的临床获益。Fossati [19]等进一步在 SEER 数据库的基础上,收集了 2004~2011 年间登记在册符合统计条件的 8197 名患者资料,并根据治疗类型分组:LT(局部治疗:根治性前列腺切除术加盆腔淋巴结清扫)与 NLT(非局部治疗:观察或者 ADT 治疗)。其中 628 例接受了 LT,7569 例接受了 NLT。研究表明,LT 存活的中位随访时间明显延长(分别为 36 和 31 个月; $P < 0.0001$),且 LT 对肿瘤特异性死亡率(CSM) $\leq 40\%$ 患者存在更好的生存获益。为了进一步评估前列腺根治性切除术(RP)、强度调节放疗(IMRT)或适形放疗(CRT)与非局部治疗(NLT)对转移性前列腺癌患者的生存率的影响,Satkunasivam [20]等使用 SEER-Medicare 数据库确定了在 2004 年至 2009 年接受 RP ($n = 47$)、IMRT ($n = 88$)、CRT ($n = 107$)、NLT ($n = 3827$)的 4069 名 mPCa 患者为研究对象,采用多变量 Cox 比例风险模型进行回归分析以评估前列腺癌特异死亡率(PCSM)。与 NLT 相比,在 6 个月随访期内,RP、IMRT 分别降低 PCSM 风险 42%、57%,CRT 无明显生存优势。随后,Löppenberg [21]等基于国家癌症数据库(NCDB)进行了一项回顾性研究,共有 15501 例 mPCa 患者纳入,研究发现 mPCa 患者在局部治疗(LT)时有明显生存获益,与 NLT 相比,3 年 OS 为 69% vs 54%,具体来说,对于肿瘤风险相对较低且总体健康状况良好的患者受益最大。Gratzke [22]通过研究分析慕尼黑癌症登记处(MCR)的 1538 名 mPCa 患者数据发现 RP 与降低癌症特异性死亡率(CSM)相关($P < 0.01$)。而肿瘤分期(IV 期)、前列腺特异性抗原 ≥ 20 ng/ml、盆腔淋巴结肿大、年龄 ≥ 70 岁($P < 0.05$)与

CSM 增高相关。评估患者的生存率发现, RP 与 NLT 组患者的 5 年 OS 率分别为 55%、21% ($P < 0.01$)。尽管在一些其他实体肿瘤(卵巢癌、肾癌、结直肠癌)上减瘤手术的可行性得到了证实,但目前多数对于 mPCa 患者行减瘤手术或局部治疗的有效性研究是回顾性的,这些研究以单中心或者多中心使用统计学方法评估了 mPCa 患者的存活情况,不可避免在研究对象选择上存在偏倚,这无疑会改变研究结果可信度。转移性前列腺癌局部治疗(LOMP)注册表是一项建立于 2014 年的多中心前瞻性前列腺癌登记表, Lumen [23]等在 LOMP 表基础上进行了研究,选择了新诊断低肿瘤负荷转移性前列腺癌(NDMPC)的患者 109 例。其中 48 例、26 例和 35 例分别接受 CRP 治疗、RTP 治疗和无局部治疗(NLT),随访时间 32 个月,结果显示 CRP、RTP 和 NLT 各组的 2 年 OS 分别为 93%、100%和 69%, 2 年 CSS 分别为 93%、100%和 75%。CRP 组和 RTP 组的 OS 优于 NLT 组, CRP 组和 RTP 组无显著性差异。此项分析虽然为前瞻性研究,但仍存在以下问题:样本数量较少、随访时间短,且为非随机试验,未能对研究对象治疗方式进行具体分层,因此这些因素可能对研究产生影响,使结果可靠性受限。

综上所述,根据现有回顾性及前瞻性研究,目前认为 mPCa 患者减瘤手术的安全性及可靠性是值得肯定的,但为了消除多种因素对研究分析结果的影响,亟需更多前瞻性的、随机的高质量研究及实验来佐证减瘤手术的临床及预后价值。

4. 手术患者及手术方式的选择

临床实践中,对于手术患者的选择是热点问题,身体条件好、基础疾病少、低肿瘤负荷的病人更能得到手术医生的青睐,此类患者可能有更好的临床获益。如上所述,在临床中不可避免因各种主观、客观因素影响导致选择偏倚,因此,如何完整的评估减瘤手术的价值及可靠性仍需进一步论证。高肿瘤负荷的概念首先由 Sweeney [24]在 CHAARTED 研究中提出,定义为 ≥ 4 处骨转移(其中至少一处脊柱或髌骨以外的转移)或者内脏转移。转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)的治疗方式之一是 CRP, Babst [25]回顾性分析了 38 例 mHSPC 患者,按照 CHAARTED 的定义,10 例属于高肿瘤负荷,28 例低肿瘤负荷。所有患者均在接受化学激素治疗接受 CRP,结果发现从 CRP 到去势抵抗的中位时间为 35.9 个月。术后一年未发生明显并发症,肿瘤控制良好。Fossati 等[19]提出的 CSM 风险预测模型认为只有在 $CSM \leq 40\%$ 时进行局部治疗的患者存在明显生存获益。Pompe 等[26]为了探究基线 PSA(bPSA)对局部治疗的 mPCa 患者生存获益的影响,基于 SEER 数据库选取了 375 例接受了 RP, 175 例 BT 和 13356 例 NLT 的 mPCa 患者,发现在 M1b 阶段, $bPSA < 60$ ng/ml 时 LT 患者存在明显生存优势,这种优势在 $bPSA < 40$ ng/ml 时得到突出体现,而 M1c 患者不存在生存获益。为了进一步探究 PSA 值,肿瘤评分对 PCa 患者生存影响, Liu 等[27]研究发现在低 PSA 值、Gleason 评分 8~10 分和局限性 PCa 的患者中, LT 有更高的存活率。Heidenreich 等[14]为探究 CRP 有效性及价值,对 113 名 mPCa 患者进行了回顾性分析,认为在术前接受辅助内分泌治疗且 $PSA < 1$ ng/ml 患者有更好的生化无复发生存期(BRFS),低肿瘤负荷、术前 PSA 可明显降低手术相关并发症风险。因此,转移灶数量是否为 CRP 选择的依据仍然是讨论热点,并以此引申出“寡转移性前列腺癌”的概念,目前主流观点认为“寡转移”定义为骨转移灶数目 ≤ 5 个。Heidenreich 等[28]将 61 名寡转移性前列腺癌患者(转移灶数目 ≤ 3 处)纳入研究, CRP 组($n = 23$)较 ADT 组($n = 38$)无进展生存期(38.6 个月 vs 26.5 个月, $p = 0.032$)和癌症特异性生存率(95.6% vs 84.2%, $p = 0.043$)明显增高。Gandaglia 等[29]认为“寡转移”是处于局部肿瘤与广泛转移的中间状态,对原发灶的治疗减少了促转移细胞因子来源,限制了侵袭性癌细胞的增殖,因此减瘤手术对寡转移前列腺癌患者有潜在的肿瘤学获益。综合上述研究,我们发现低肿瘤负荷、寡转移、低 TNM 分期,身体条件良好,预期寿命较长患者有着更好的术后获益,在现实情况中,临床医生对手术患者的选择上还要考虑到经济状况、患者意愿等客观因素,因此如何选择手术对象要求术者对手术获益及风险有完整的评估。

目前针对 mPCa 患者手术方式主要为根治性前列腺切除术(RP)，随着微创技术的发展与普及，开放手术基本淘汰。在一项 3 期随机对照实验中，Yaxley 等[30]将 308 位局限性前列腺癌患者纳入研究，开放性前列腺切除术(ORP) 151 人，机器人辅助腹腔镜前列腺切除术(RARP) 157 人，发现在术后 6 周或 12 周，在排尿功能及性功能评分方面无明显差异。为了进一步验证开放耻骨后根治性前列腺切除术(ORP)、腹腔镜根治性前列腺切除术(LRP)和机器人辅助腹腔镜根治性前列腺切除术(RARP)的术后及围手术期结局，Basiri 等[31]在多研究中心基础上选取 104 篇文章进行分析，分析显示对于手术切缘阳性率(PSM)，ORP 的发生率显著高于 RARP (OR: 1.18; 95% CI 1.05~1.32; $p = 0.004$)，但 ORP 与 LRP 之间的 PSM 发生率没有明显差异(OR: 1.37; 95% CI 0.88~2.14; $p = 0.17$)。RARP 与 ORP 相比在主要并发症发生率占有优势(OR: 2.14; 95% CI 1.24~3.68; $p = 0.006$)。RARP 与 LRP 在住院时间、出血量等方面均优于 ORP。RARP 后勃起功能障碍(OR: 2.58; 95% CI 1.77~3.75; $p < 0.001$)和尿失禁(OR: 3.57; 95% CI 2.28~5.58; $p < 0.001$)的发生率低于 LRP。Carbonara 等[32]报道了与 LRP 相比，RARP 提供了更好的临床获益，在纳入荟萃分析的 13,752 名患者中，RARP 和 LRP 分别为 6135 和 7617 名。RARP 在 12 个月时的生化复发率显著降低(OR: 0.52; 95% CI 0.43~0.63; $p < 0.00001$)。12 个月时 RARP 报告尿失禁率较低(OR: 0.38; 95% CI 0.18~0.8; $p = 0.01$)，同时勃起功能恢复率更高(OR: 2.16; 95% CI 1.23~3.78; $p = 0.007$)。Stolzenburg 等[33]为了探究 RARP 与 LRP 术后尿控情况，将 718 名患者进行了随机分组，在随访 3 个月后发现 RARP 尿失控率优于 LRP (46% VS 54%)。RP 手术主要并发症之一是尿失禁，Wagaskar 等[34]发现通过 RARP “罩技术”改良 RARP 手术方式保护逼尿肌围裙、耻骨前列腺韧带复合体、道格拉斯囊等解剖结构可以改善术后尿控而不增加切缘阳性率。Mazzone 等[35]首次回顾性分析了 1993 名行 RP 治疗的 mPCa 患者，研究发现 RP 时行淋巴结清扫(LND)与无淋巴结清扫(NLND)相比，LND 有更低的癌症特异性死亡率、总死亡率。在一项 3 期随机对照实验中，Lestingi 等[36]认为扩大淋巴结清扫(EPLND)对局限盆腔淋巴结清扫(LPLND)在生化无复发生存期、无转移生存期、肿瘤特异性生存期方面并无明显优势。为了评估姑息性经尿道前列腺切除术(pTURP)手术患者的生存结果，Qu 等[37]共纳入 188 例 mPCa 患者，其中 pTURP + ADT ($n = 110$)与 ADT ($n = 78$)相比，随访 7 个月中位无进展生存期显著延长，pTURP + ADT 组的 3 年肿瘤特异性生存率高于 ADT 组(95.9% VS 64.9%, $p = 0.004$)，认为当 PSA ≥ 65 ng/ml、GS ≥ 8 分、骨转移 ≤ 5 处时，pTURP + ADT 可显著改善患者肿瘤特异性生存期。Qin 等[38]回顾了 146 名 mHSPC 患者临床资料，所有患者均接受了完全雄激素阻断(CAB)治疗，39 例接受了 TURP 手术，发现接受 TURP 的患者 PSA 最低点较低，非 TURP 组有更大可能进展为激素难治性前列腺癌($P = 0.007$)。TURP 组具有更长的疾病特异性生存期和总生存期(24.4 个月 VS 24.1 个月和 24.4 个月 VS 22.9 个月)，虽然无明显统计学意义，但是仍然可以认为产生了积极影响。对于在去势抵抗性前列腺癌(CRPC)阶段，Rom 等[39]报道认为出现下尿路症状与 BOO 无明显关联性，可能与膀胱逼尿肌过度活动有关，因此在此阶段行 pTURP 前进行尿动力学检测尤为重要。Seo 等[40]认为，RARP 与 RRP 相比术后吻合口渗漏率、感染、肠梗阻、或深静脉血栓形方面无明显差异，在器官损伤、膀胱痉挛率方面处于优势，RARP 术后 1 年的尿失禁率低于 RRP (RR 0.66, 95% CI 0.45~0.99, I² = 45%; $p = 0.040$)。Lantz 等[41]进行了一项前瞻性随机对照试验，共收录了 4003 名病人随访 8 年，比较 RARP 与 RRP 的手术结局，结果显示 RARP 和 RRP 手术后 8 年的尿失禁率分别为 27%、29%；RARP 组的勃起功能障碍显著降低(66% VS 70%)；同时，术后 8 年 RARP 组的前列腺癌特异性死亡率(PCSM)显著降低。两组手术切缘阳性率分别为 21%、34%。

从上述研究中不难发现，减瘤手术对 mPCa 患者存在一定价值，而对于在手术人群及手术方式的选择上仍有待商榷，目前大多数研究均为回顾性研究，因此仍需更多高质量、前瞻性研究帮助临床医生进行选择上的考虑。

5. 讨论

虽然众多研究证明减瘤手术存在一定价值, 在临床实践中, 手术方式及患者的选择仍需要更多高级循证医学证据的支持。目前, CRP 联合放化疗或新型内分泌治疗的联合治疗模式已经在多项前瞻性试验中进行, 未来我们将有更有力循证医学证据支持 CRP 治疗的价值。因此在当前多治疗方法选择的时代, 根据个体进行个性化治疗不失为一种更积极的选择。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Kimura, T. and Egawa, S. (2018) Epidemiology of Prostate Cancer in Asian Countries. *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, **25**, 524-531. <https://doi.org/10.1111/iju.13593>
- [3] Ntatsis, K., Papantoni, E., Kyziridis, D., Kalakonas, A., Hristakis, C., Tzavara, C. and Tentes, A.A. (2021) Ovarian Cancer: 20-Year Experience with Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Journal of BUON*, **26**, 1754-1761.
- [4] Brand, A.H., DiSilvestro, P.A., Sehouli, J. and Berek, J.S. (2017) Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer: Quality Assessment. *Annals of Oncology*, **28**, viii25-viii29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx448>
- [5] Méjean, A., Ravaud, A., Thezenas, S., et al. (2021) Sunitinib Alone or after Nephrectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Is There Still a Role for Cytoreductive Nephrectomy? *European Urology*, **80**, 417-424. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.06.009>
- [6] Ljunggren, M., Nordenvall, C. and Palmer, G. (2021) Direct Surgery with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Patients with Colorectal Peritoneal Metastases. *European Journal of Surgical Oncology*, **47**, 2865-2872. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.046>
- [7] Yin, J.J., Pollock, C.B. and Kelly, K. (2005) Mechanisms of Cancer Metastasis to the Bone. *Cell Research*, **15**, 57-62. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290266>
- [8] Kaplan, R.N., Psaila, B. and Lyden, D. (2006) Bone Marrow Cells in the “Pre-Metastatic Niche”: Within Bone and Beyond. *Cancer and Metastasis Reviews*, **25**, 521-529. <https://doi.org/10.1007/s10555-006-9036-9>
- [9] Zhang, X. (2019) Interactions between Cancer Cells and Bone Microenvironment Promote Bone Metastasis in Prostate Cancer. *Cancer Communications (London)*, **39**, 76. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0425-1>
- [10] Clézardin, P., Coleman, R., Puppo, M., et al. (2021) Bone Metastasis: Mechanisms, Therapies, and Biomarkers. *Physiological Reviews*, **101**, 797-855. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2019>
- [11] Coletta, A.M., Sayegh, N. and Agarwal, N. (2021) Body Composition and Metastatic Prostate Cancer Survivorship. *Cancer Treatment and Research Communications*, **27**, Article ID: 100322. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100322>
- [12] Predina, J.D., Kapoor, V., Judy, B.F., et al. (2012) Cytoreduction Surgery Reduces Systemic Myeloid Suppressor Cell Populations and Restores Intratumoral Immunotherapy Effectiveness. *Journal of Hematology & Oncology*, **5**, 34. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-5-34>
- [13] Cai, Z., Chen, W., Zhang, J. and Li, H. (2018) Androgen Receptor: What We Know and What We Expect in Castration-Resistant Prostate Cancer. *International Urology and Nephrology*, **50**, 1753-1764. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1964-0>
- [14] Sow, Y., Sow, O., Fall, B., et al. (2019) Impact of Tumor Cytoreduction in Metastatic Prostate Cancer. *Research and Reports in Urology*, **11**, 137-142. <https://doi.org/10.2147/RRU.S204507>
- [15] Heidenreich, A., Fossati, N., Pfister, D., et al. (2018) Cytoreductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *European Urology Oncology*, **1**, 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.03.002>
- [16] Katelaris, N., Murphy, D., Lawrentschuk, N., Katelaris, A. and Moon, D. (2016) Cytoreductive Surgery for Men with Metastatic Prostate Cancer. *Prostate International*, **4**, 103-106. <https://doi.org/10.1016/j.prnil.2015.11.003>
- [17] Culp, S.H., Schellhammer, P.F. and Williams, M.B. (2014) Might Men Diagnosed with Metastatic Prostate Cancer Benefit from Definitive Treatment of the Primary Tumor? A SEER-Based Study. *European Urology*, **65**, 1058-1066. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.012>
- [18] Cheng, B., Ye, S. and Bai, P. (2021) The Efficacy of Cytoreductive Surgery for Oligometastatic Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, **19**, 160. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02265-8>

- [19] Fossati, N., Trinh, Q.D., Sammon, J., *et al.* (2015) Identifying Optimal Candidates for Local Treatment of the Primary Tumor among Patients Diagnosed with Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Based Study. *European Urology*, **67**, 3-6. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.056>
- [20] Satkunasivam, R., Kim, A.E., Desai, M., *et al.* (2015) Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis. *Journal of Urology*, **194**, 378-385. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.02.084>
- [21] L ppenbergh, B., Dalela, D., Karabon, P., *et al.* (2017) The Impact of Local Treatment on Overall Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer on Diagnosis: A National Cancer Data Base Analysis. *European Urology*, **72**, 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.031>
- [22] Gratzke, C., Engel, J. and Stief, C.G. (2014) Role of Radical Prostatectomy in Metastatic Prostate Cancer: Data from the Munich Cancer Registry. *European Urology*, **66**, 602-603. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.009>
- [23] Lumen, N., De Bleser, E., Buelens, S., *et al.* (2021) The Role of Cytoreductive Radical Prostatectomy in the Treatment of Newly Diagnosed Low-Volume Metastatic Prostate Cancer. Results from the Local Treatment of Metastatic Prostate Cancer (LoMP) Registry. *European Urology Open Science*, **29**, 68-76. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.05.006>
- [24] Sweeney, C.J., Chen, Y.H., Carducci, M., *et al.* (2015) Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 737-746. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>
- [25] Babst, C., Amiel, T., Maurer, T., *et al.* (2022) Cytoreductive Radical Prostatectomy after Chemohormonal Therapy in Patients with Primary Metastatic Prostate Cancer. *Asian Journal of Urology*, **9**, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2021.04.003>
- [26] Pompe, R.S., Tilki, D., Preisser, F., *et al.* (2018) Survival Benefit of Local versus No Local Treatment for Metastatic Prostate Cancer-Impact of Baseline PSA and Metastatic Substages. *Prostate*, **78**, 753-757. <https://doi.org/10.1002/pros.23519>
- [27] Liu, S., Wang, X.Y., Huang, T.B., *et al.* (2020) Effect on Survival of Local Treatment in Patients with Low Prostate-Specific Antigen, High Gleason Score Prostate Cancer: A Population-Based Propensity Score-Matched Analysis. *Annals of Palliative Medicine*, **9**, 1708-1717. <https://doi.org/10.21037/apm-19-414>
- [28] Heidenreich, A., Pfister, D. and Porres, D. (2015) Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer and Low Volume Skeletal Metastases: Results of a Feasibility and Case-Control Study. *Journal of Urology*, **193**, 832-838. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.09.089>
- [29] Gandaglia, G., Fossati, N., Stabile, A., *et al.* (2017) Radical Prostatectomy in Men with Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Single-Institution Series with Long-Term Follow-Up. *European Urology*, **72**, 289-292. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.040>
- [30] Yaxley, J.W., Coughlin, G.D., Chambers, S.K., *et al.* (2016) Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy versus Open Radical Retropubic Prostatectomy: Early Outcomes from a Randomised Controlled Phase 3 Study [Published Correction Appears in Lancet. 2017 Apr 8, 389(10077): e5]. *The Lancet*, **388**, 1057-1066. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30592-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30592-X)
- [31] Basiri, A., de la Rosette, J.J., Tabatabaei, S., Woo, H.H., Laguna, M.P. and Shemshaki, H. (2018) Comparison of Retropubic, Laparoscopic and Robotic Radical Prostatectomy: Who Is the Winner? *World Journal of Urology*, **36**, 609-621. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2174-1>
- [32] Carbonara, U., Srinath, M., Crocero, F., *et al.* (2021) Robot-Assisted Radical Prostatectomy versus Standard Laparoscopic Radical Prostatectomy: An Evidence-Based Analysis of Comparative Outcomes. *World Journal of Urology*, **39**, 3721-3732. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03687-5>
- [33] Stolzenburg, J.U., Holze, S., Neuhaus, P., *et al.* (2021) Robotic-Assisted Versus Laparoscopic Surgery: Outcomes from the First Multicentre, Randomised, Patient-Blinded Controlled Trial in Radical Prostatectomy (LAP-01). *European Urology*, **79**, 750-759. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.01.030>
- [34] Wagaskar, V.G., Mittal, A., Sobotka, S., *et al.* (2021) Hood Technique for Robotic Radical Prostatectomy-Preserving Periurethral Anatomical Structures in the Space of Retzius and Sparing the Pouch of Douglas, Enabling Early Return of Continence without Compromising Surgical Margin Rates. *European Urology*, **80**, 213-221. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.044>
- [35] Mazzone, E., Preisser, F., Nazzani, S., *et al.* (2019) The Effect of Lymph Node Dissection in Metastatic Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: A Contemporary Analysis of Survival and Early Postoperative Outcomes. *European Urology Oncology*, **2**, 541-548. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.10.010>
- [36] Lestingi, J.F.P., Guglielmetti, G.B., Trinh, Q.D., *et al.* (2021) 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. *European Urology*, **79**, 595-604. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.040>
- [37] Qu, M., Zhu, F., Chen, H., *et al.* (2019) Palliative Transurethral Resection of the Prostate in Patients with Metastatic

-
- Prostate Cancer: A Prospective Study of 188 Patients. *Journal of Endourology*, **33**, 570-575. <https://doi.org/10.1089/end.2019.0108>
- [38] Qin, X.J., Ma, C.G., Ye, D.W., *et al.* (2012) Tumor Cytorreduction Results in Better Response to Androgen Ablation—A Preliminary Report of Palliative Transurethral Resection of the Prostate in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. *Urologic Oncology*, **30**, 145-149. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2010.02.010>
- [39] Rom, M., Waldert, M., Schatzl, G., Swietek, N., Shariat, S.F. and Klatte, T. (2014) Bladder Outlet Obstruction (BOO) in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer. *BJU International*, **114**, 62-66. <https://doi.org/10.1111/bju.12438>
- [40] Seo, H.J., Lee, N.R., Son, S.K., Kim, D.K., Rha, K.H. and Lee, S.H. (2016) Comparison of Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Open Radical Prostatectomy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Medical Journal*, **57**, 1165-1177. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.5.1165>
- [41] Lantz, A., Bock, D., Akre, O., *et al.* (2021) Functional and Oncological Outcomes after Open versus Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer: 8-Year Follow-Up. *European Urology*, **80**, 650-660. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.07.025>