

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.01.004

· 专家论坛(专题) ·

## 前列腺癌内分泌治疗及其全程管理

师菲, 夏术阶(上海交通大学附属上海市第一人民医院 泌尿外科 上海交通大学泌尿外科研究所, 上海 200080)

**[摘要]** 前列腺癌已成为我国男性常见病之一, 内分泌治疗在前列腺癌(尤其是晚期前列腺癌)治疗中举足轻重, 但在临床应用中出现的一系列分歧并没有解决。如何相对统一认识, 进行合理的前列腺癌内分泌治疗的全程管理, 让患者获得最佳疗效显得尤为重要。本文依据国内外指南以及临床试验结果, 对目前前列腺癌内分泌治疗的一系列问题, 如治疗时机、治疗方案、患者选择、预后随访等作了详细总结及分析。

**[关键词]** 前列腺癌; 内分泌治疗; 全程管理

**[中图分类号]** R737.25; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)01-0023-05

## Hormonal therapy and overall management of prostate cancer

SHI Fei, XIA Shujie (Department of Urology, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University; Institute of Urology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China)

**[Abstract]** Prostate cancer has become one of the most common malignant diseases in Chinese male. Hormonal therapy is an important and effective way to treat prostate cancer (especially advanced prostate cancer); however, some disputes merged from the clinical application are still to be solved. It seems crucial to unify the understanding and implement overall management to get satisfied effect in hormonal therapy of prostate cancer. According to guidelines and clinical trials in both domestic and overseas, we make a summary of series of problems that appeared in hormonal therapy of prostate cancer, such as treatment opportunity, treatment strategy, patients choose, prognosis and follow-up etc.

**[Key words]** prostate cancer; hormonal therapy; overall management

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(1): 23-27. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.01.004]



**夏术阶** 博士, 教授、主任医师, 博士生导师。现任上海交通大学附属第一人民医院副院长和泌尿外科研究所所长、中国医师协会男科医师分会会长、中华医学会泌尿外科学会常委兼男科学组组长、上海医学会男科分会主任委员。担任 *Asian J Androl* 助理主编、《中华医学杂志》和《中华诊断学杂志》副总编辑

以及《中国内镜杂志》副主编。主持国家自然科学基金、国家科技部十二五支撑计划、教育部211学科建设基金、上海市优秀学科带头人计划基金、上海市重大重点科研基金等多项研究课题。获得中华医学会、教育部科技进步二等奖各1项, 上海市科技进步一、二等奖各1项, 国际、中国内镜杰出领袖奖各1项, 以及吴阶平医学奖。获得国家专利12项, 发表学术论文251篇(SCI论文50余篇), 主编专著8部, 参编专著22部。

在美国, 每5个新诊断的肿瘤患者中就有1例前列腺癌, 尽管近年来诊疗技术不断改进, 但是前列腺癌仍造成超过26 000人死亡<sup>[1]</sup>。近年来, 亚洲前列腺癌发病率及病死率均显著上升<sup>[2]</sup>。中国前列腺癌发病率也呈现逐年上升趋势, 并具有地域性发病率

差异, 经济发达地区及城市显著高于农村<sup>[3]</sup>。中国前列腺癌患者就诊时以中晚期为主。美国SEER数据库2004—2010年资料显示, 局限性前列腺癌病例占比: 美国为81%, 日本为50%, 中国为33%<sup>[2-3]</sup>。目前内分泌治疗是进展期或转移性前列腺癌的主要治疗方法之一, 对于局限性前列腺癌的作用也日益受到重视<sup>[4]</sup>。

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81570682); 国家自然科学基金青年基金资助项目(No. 81602252). Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81570682), and the Youth Fund Project by National Natural Science Foundation(No. 81602252)

**[作者简介]** 师菲(1987-), 男, 硕士生, 主要从事前列腺癌基础与临床研究及前列腺钽激光切除术后创面修复机制的研究工作, E-mail: shifei191859@126.com

**[通信作者]** 夏术阶(XIA Shujie, corresponding author), E-mail: xsjurologist@163.com

**[优先发表]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20180116.0920.008.html>

## 1 局部进展期前列腺癌的内分泌治疗

中国泌尿外科诊治指南将T3~4N0M0、T1~4N1M0、PT3N0M0称为局部进展期前列腺癌(locally advanced prostate cancer, LAPC)<sup>[5]</sup>。随着对治疗模式的深入研究,越来越多的证据证明前列腺癌根治术有利于改善LAPC患者的预后<sup>[6]</sup>。LAPC常伴随前列腺包膜外侵袭及淋巴转移,在一定程度上增加了手术难度。LAPC联合内分泌治疗可分为术前新辅助内分泌治疗(neoadjuvant hormonal therapy, NHT)和术后辅助内分泌治疗。NHT目前采用联合雄激素阻断(combined androgen blockade, CAB),即去势药物加一种抗雄激素药物,术前NHT有助于缩小前列腺及肿瘤体积降低肿瘤分期。有研究<sup>[7]</sup>表明,前列腺癌根治术前行NHT较单纯前列腺癌根治术可更有效降低患者的生化复发和远处转移。一项著名的有关前列腺癌应用亮丙瑞林NHT的临床试验<sup>[8]</sup>,随机选择了149例T2bNxM0期PSA<50 ng/ml的前列腺癌患者,给予3个月亮丙瑞林和氟他胺治疗后立即行前列腺癌根治术,对照组为154例前列腺癌患者即刻行前列腺癌根治术。结果显示,接受NHT的患者能够显著降低肿瘤切缘阳性率(18% vs 48%,  $P<0.01$ ),但是并未能降低肿瘤5年生物复发率(64.8% vs 67.6%,  $P>0.01$ )。一项Meta分析<sup>[8]</sup>得出了相似的结论,尽管NHT可以有效降低肿瘤级别、减少肿瘤切缘阳性率和淋巴结阳性率,但是这类病理方面的获益并没有转化为改善5年生化复发率、无进展生存期以及总生存期方面的获益。值得注意的是,一般NHT的用药时限仅仅为3个月;加拿大泌尿肿瘤学家<sup>[9]</sup>对比研究了前列腺癌根治术前应用NHT联合环丙孕酮治疗3个月和8个月效果,用药时长为8个月的研究提示更高的pT0比例(9.3% vs 5.1%,  $P=0.07$ )和更低的淋巴结阳性率(0.4% vs 3.1%,  $P=0.038$ )。尽管该项研究可能提示延长NHT时间可能会获益,但是治疗3个月和8个月后5年生化复发率相似。术后辅助内分泌治疗主要作用是治疗切缘残余病灶、杀灭阳性淋巴结和微小远处转移病灶,以提高远期生存率。有研究<sup>[10]</sup>表明,前列腺癌根治术后给予辅助内分泌治疗可显著提高患者5年生存率。所以,推荐前列腺癌根治术联合内分泌辅助治疗作为LAPC的治疗方案。

## 2 激素敏感转移性前列腺癌的内分泌治疗

对于激素敏感的转移性前列腺癌,采用手术或药物去势,一般首先考虑药物去势。抗雄激素治疗推荐应用非类固醇类抗雄激素药物,如比卡鲁胺。CAB优于单独去势,常用的方法为去势加抗雄激素药

物,1995年以后的随机对照试验<sup>[5, 11-12]</sup>确立了以黄体生成素释放激素类似物(luteinizing hormone releases hormone analogues, LHRH),如戈舍瑞林+抗雄激素药物比卡鲁胺治疗的基石地位,包含比卡鲁胺的最大雄激素阻断治疗可较单独去势治疗降低死亡风险20%。通过前列腺癌临床试验生存期(prostate cancer trialists collaborative group, PCTCG)荟萃分析和比卡鲁胺联合研究,以及应用在其他医学领域中曾经使用过的风险比估算方法,估算出比卡鲁胺联合治疗与单纯去势治疗的死亡风险比是0.80<sup>[13-15]</sup>。综上所述,对于激素敏感的转移性前列腺癌患者,推荐LHRH+CAB作为激素敏感期治疗的基石方案。而单纯的去势治疗并不是激素敏感的转移性前列腺癌的首选方案。虽然在临床工作中大部分此类患者常会接受单一的CAB治疗,此种情况在欧美国家依然普遍。在一项涉及美国及加拿大6 067例高危和激素敏感转移性前列腺癌治疗的系统综述<sup>[16]</sup>中,约55%的患者仅接受了单一的CAB治疗。与同时接受阿比特龙(abiraterone acetate)联合CAB,或者多西他赛联合CAB的患者相比,单一接受CAB治疗的患者在总体生存率上较差,分别较联合治疗下降37%和25%。

## 3 间歇性与持续性内分泌治疗的选择

前列腺癌是雄激素依赖性恶性肿瘤,雄激素剥夺治疗已成为治疗激素敏感性前列腺癌的标准疗法,但是持续的雄激素剥夺治疗最终将导致雄激素抵抗演变为去势抵抗型前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC),导致治疗失败<sup>[17-18]</sup>。有研究<sup>[19]</sup>表明,雄激素受体在前列腺癌由去势敏感进展为去势抵抗有重要的作用,主要机制有雄激素受体基因点突变、扩增、转录调节因子改变。前列腺癌最理想的治疗方式是根治性切除,而对于大部分晚期雄激素依赖前列腺癌患者,内分泌治疗为首选<sup>[20]</sup>。内分泌治疗又分为间歇性内分泌治疗(intermittent androgen deprivation, IAD)和持续性内分泌治疗(continued androgen deprivation, CAD),CAD通过持续最大程度雄激素剥夺发挥作用,而IAD则通过间歇用药最大限度抑制前列腺癌进展速率与降低药物的不良作用<sup>[21]</sup>。尽管目前IAD治疗方案对前列腺癌疗效已经得到普遍共识,但是各类研究中所应用的IAD方案并不一致。有研究<sup>[22]</sup>分析了20年间377例采用IAD治疗的前列腺癌患者血清PSA变化,发现随访期内一半患者血清PSA水平呈指数增长,而这些患者进展为CRPC的时间更短,提示PSA波动幅度对进展为CRPC是一项重要的参考指

标。新英格兰杂志刊登的一项关于前列腺癌持续性和间歇性内分泌治疗效果对比的研究<sup>[23]</sup>中,持续治疗组中位生存期为5.8年,而间歇治疗组为5.1年,IAD的死亡风险为1.1(90% CI=0.99-1.23);间歇内分泌治疗组483死亡,而持续内分泌组455例死亡。由于死亡风险过高,并不能除外CAD的劣势。ESMO临床指南推荐雄激素依赖性前列腺癌才用CAD<sup>[12]</sup>。评价肿瘤内分泌治疗优劣的主要指标是患者的总体生存率及肿瘤特异生存率,就此而言IAD和CAD对于治疗前列腺癌疗效差异不大。IAD方案的优势在于延缓患者进展为CRPC<sup>[24]</sup>。此外,有关IAD的间歇期报道不一致,所以目前局部晚期和转移激素敏感性前列腺癌仍推荐CAD。对于间歇性与持续性内分泌治疗的讨论,除去肿瘤控制及生存率这一关注点外,内分泌治疗带来的副反应也是临床选择中需要考虑的因素。内分泌治疗可以通过降低胰岛素敏感性,进而增加脂类代谢异常,形成类似代谢综合征的表现。令人诧异的是,一项系统综述<sup>[25]</sup>中,针对4 810例患者的调查分析发现,间歇性与持续性内分泌治疗心血管疾病的发生率并没有明显的差别(RR=0.95;95% CI=0.83-1.08),心血管疾病相关的死亡率也没有明显的差别(RR=0.85; 95% CI=0.71-1.00)。但是文献数据回顾表明,在内分泌治疗前即出现心血管问题的患者接受雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)后发生心血管疾病的可能性更大。故而对于在接受内分泌治疗的第1年中,密切监测心血管意外风险,积极实施相关的介入措施都是十分必要的。同时临床医师对于接受CAB患者的生活方式也要积极给予指导。有研究者<sup>[26]</sup>对1 135例接受CAB患者的随访观察中发现,积极的锻炼可以降低患者的体质量指数和疲乏感。至于锻炼的形式,抗阻训练与有氧训练的对比结果显示,两种方式并没有明显的差异。

#### 4 内分泌治疗的疗效及预后预测标志物

由于前列腺癌诊断难以早期发现,所以当诊断为前列腺癌时,往往已经处于疾病的晚期,晚期前列腺癌内分泌治疗的疗效及预后预测标志物的应用就显得尤为关键。Benaim等<sup>[27]</sup>进行了一项研究,150例接受雄激素剥夺治疗的晚期前列腺癌进展定义为连续2次PSA比最低值升高,Gleason低评分值组和中评分值组,较Gleason高分(8~10)组疾病缓解时间显著延长( $P=0.0006$ ),提示Gleason评分是致AIPC时间的独立预后因子。Chuang等<sup>[28]</sup>进行的一项研究中,90例接受内分泌治疗的局部晚期和晚期前列腺癌患者,检测治疗前和治疗期间的PSA、嗜铬粒蛋白A

(CgA),17例患者CgA( $>100$  ng/ml)进行性升高,之后中位随访10个月PSA才升高;血清CgA较PSA提早预测疗效。此外,Keto和Sharma等<sup>[29-30]</sup>研究表明,血清IGFBP-1蛋白、IL-8、MCP-1、TNF- $\alpha$ 的高表达是导致CRPC以及影响总生存率的预后不良因子。Wang等<sup>[31]</sup>研究290例接受一线ADT的前列腺癌患者,评价血小板/淋巴细胞比值(PLR)对预后的影响,多因素分析显示PLR是PFS( $HR=1.581, P=0.013$ )和OS( $HR=1.650, P=0.044$ )的独立预后因素,但临床特征与PLR高低无显著相关性。Jeon等<sup>[32]</sup>研究154例接受ADT的晚期前列腺癌患者,评估血清胆固醇水平及他汀类使用情况,分析与ADT后进展为CRPC的相关因素发现,对于有骨转移的患者,高胆固醇血症与进展为CRPC显著相关( $HR=1.032, P<0.01$ )。随着研究的深入,更多前列腺癌内分泌治疗的独立预后因子被发现,但是这些独立因子在临床中的应用还需要更大规模的随机对照试验的验证。

#### 5 CRPC期:各类抗雄激素药物的应用

根据ASCO治疗共识,对于化疗敏感性CRPC维持去势状态的睾酮水平( $<50$  ng/dl or  $<1.7$  nmol/L)仍是必要的。二线内分泌治疗是否需要应用于所有的化疗敏感性CRPC呢?对于那些低转移风险的患者(PSA水平较低,倍增时间较长),没有证据表明二线内分泌治疗是有益的。对于高转移风险的患者,在告知二线内分泌治疗的利弊后,可以倾向性的推荐使用<sup>[33]</sup>。近年来,多种药物抑制雄激素合成或抑制雄激素与其受体结合,其中阿比特龙和恩杂鲁胺(enzalutamide)已经证实对CRPC患者总体生存期有帮助,并且已经被美国FDA批准应用于临床。阿比特龙已经被证实可以阻断前列腺和睾丸的雄激素合成,同时不拮抗负责糖皮质激素和盐皮质激素合成的CYP11B1和CYP11B2酶<sup>[34]</sup>。一项名为COU-AA-301的临床试验<sup>[35]</sup>评估了阿比特龙联合泼尼松与泼尼松单独应用在多西他赛治疗后CRPC患者中的疗效,阿比特龙显著改善了患者OS,不良反应较轻或者仅局限于肝功能异常以及盐皮质激素水平升高。阿比特龙应用过程中少部分患者存在耐药现象,所以鉴定阿比特龙敏感的生物预后指标成为精准治疗的关键。TMPRSS2-ERG融合基因是前列腺癌中最常见的融合基因,有研究<sup>[36]</sup>观察77例应用阿比特龙内分泌治疗的患者发现80%的患者PSA下降90%的同时伴有TMPRSS2-ERG基因的融合。恩杂鲁胺是新一代口服直接作用于雄激素受体的抗雄激素药物,可以显著增强其与雄激素受体的亲和力<sup>[37]</sup>。此外,在I、II期临床试验<sup>[38]</sup>中,不论CRPC患者既往是否接受过化疗,

恩杂鲁胺均显示出良好的疗效和耐受性。此外,若干种具有新的前景的内分泌治疗药物正在研发中,如 orteronel(又称 TAK-700),是一种口服类固醇 17、20 裂解酶抑制剂<sup>[39]</sup>。此外, galeterone(又称 TOK-001)是一种 CYP17 抑制剂,作用机制包括 CYP 抑制、雄激素受体拮抗以及降低肿瘤内部的雄激素受体水平。ARN-506 是一种选择性雄激素受体拮抗剂,在临床前试验中展示了比恩杂鲁胺更强的药效,更弱的中枢神经系统的渗透性<sup>[40]</sup>。其他尚处于研发阶段的内分泌治疗药物如 VT-464、ODM-204、ODM201、TKI258 等,在未来 CRPC 患者的内分泌治疗中有望发挥重要作用<sup>[39]</sup>。虽然,近年来多种新型内分泌治疗药物问世或即将问世,但是 CRPC 患者治疗效果依然不够理想,在今后的临床研发及用药中,更应该关注个体化治疗,合理利用生物标志物对治疗效果合理评估,在延长患者生存期的同时提高患者的生活质量。

## 6 结 语

目前,晚期前列腺癌以及转移性前列腺癌的主要治疗方法仍然以内分泌治疗为主,但对于内分泌治疗的方案以及疗效仍然存在一定分歧。本文对目前临床上常用的内分泌治疗方案做了分析及总结:(1)局部晚期前列腺癌仍然推荐根治术辅以内分泌治疗作为基本治疗方案;(2)LHRH(如戈舍瑞林)+比卡鲁胺(CAB)是激素敏感的转移性前列腺癌治疗的基石方案;(3)IAD 方案可延缓进展为 CRPC 的时间,但局部晚期及转移性前列腺癌仍首选 CAD;(4)多种新型内分泌药物的研发及临床应用为 CRPC 及终末期前列腺癌提供了更多的选择;(5)前列腺癌全程管理依赖规范化的治疗。在肿瘤精准医疗和大数据时代,由临床分期、危险分层为指导的治疗和随访,改变为分子分型为指导的治疗和随访。

## [参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [2] CHEN R, REN S C, YIU M K, et al. Prostate cancer in Asia: a collaborative report[J/OL]. *Asian J Urol*, 2015, 1(1): 15-29 [2017-11-29]. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2014.08.007>. DOI: 10.1016/j.ajur.2014.08.007.
- [3] 叶定伟, 朱耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(4): 249-252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815. 2015. 04.003.
- [4] SMITH M R. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns[J/OL]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007, 14(3): 247-254 [2017-11-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047388/>. DOI: 10.1097/MED.0b013e32814db88c.
- [5] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册: 2014 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [6] ISBARN H, HULAND H, GRAEFEN M. Results of radical prostatectomy in newly diagnosed prostate cancer: long-term survival rates in locally advanced and high-risk cancers[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2013, 110(29/30): 497-503. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0497.
- [7] SILBERSTEIN J L, POON S A, SJOBERG D D, et al. Long term oncologic outcomes of a phase II trial of neoadjuvant chemohormonal therapy followed by radical prostatectomy for patients with clinically localized, high-risk prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2014, 116(1): 50-56. DOI: 10.1111/bju.12676.
- [8] SOLOWAY M S, PAREEK K, SHARIFI R, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxm prostate cancer: 5-year results[J]. *J Urol*, 2002, 167(1): 112-116. DOI: 10.1097/00005392-200201000-00026.
- [9] SHELLEY M D, 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. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.08.002.
- [10] GLEAVE M E, GOLDENBERG S L, CHIN J L, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects[J]. *J Urol*, 2001, 166(2): 500-507. DOI: 10.1097/00005392-200201000-00026.
- [11] SPAHN M, BRIGANTI A, CAPITANIO U, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy followed by adjuvant androgen deprivation in patients with clinical high risk prostate cancer and pT3 surgical margin positive disease[J]. *J Urol*, 2012, 188(1): 84-90. DOI: 10.1016/j.juro.2012.02.2572.
- [12] PARKER C, GILLESSEN S, HEIDENREICH A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl 5): v69-77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222.
- [13] REESE D M. Choice of hormonal therapy for prostate cancer[J]. *Lancet*, 2000, 355(9214): 1474-1475. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02155-3.
- [14] KLOTZ L, SCHELLHAMMER P, CARROLL K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2004, 93(9): 1177-1182. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04803.x.
- [15] CHU F M, SARTOR O, GOMELLA L, et al. A randomised, double-blind study comparing the addition of bicalutamide with or without dutasteride to GnRH analogue therapy in men with non-metastatic castrate-resistant prostate cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(12): 1555-1569. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.028.
- [16] WALLIS C J D, KLAASSEN Z, BHINDI B, et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: a systematic review and network Meta-analysis[J/OL]. *Eur Urol*, 2017, pii: S0302-2838(17): 30849-30857 [2017-11-29]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03022838>. DOI: 10.1016/j.eururo. 2017. 10.002.
- [17] EISENBERGER M A, BLUMENSTEIN B A, CRAWFORD E D, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(15): 1036-1042. DOI: 10.1056/NEJM199810083391504.
- [18] AKAZA H, UEMURA H, TSUKAMOTO T, et al. A multicenter phase I/II study of enzalutamide in Japanese patients with castra-

- tion-resistant prostate cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(4): 773-782. DOI: 10.1007/s10147-016-0952-6.
- [19] 胡斐, 朱雅慧, 许青. 去势抵抗性前列腺癌化疗耐药机制的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 2015(21): 3194-3196. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.21.045.
- [20] SCHRÖDER F, CRAWFORD E D, AXCRONA K, et al. Androgen deprivation therapy: past, present and future[J]. *BJU Int*, 2012, 109(s6): 1-12. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11215.x.
- [21] LIAW B C, SHEVACH J, OH W K. Systemic therapy for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer: from intermittent androgen deprivation therapy to chemotherapy[J]. *Curr Urol Rep*, 2015, 16(3): 13. DOI: 10.1007/s11934-015-0486-x.
- [22] KUO K F, HUNTERMERRILL R, GULATI R, et al. Relationships between times to testosterone and prostate-specific antigen rises during the first off-treatment interval of intermittent androgen deprivation are prognostic for castration resistance in men with nonmetastatic prostate cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(1): 10-16. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.08.003.
- [23] HUSSAIN M, TANGEN C M, BERRY D L, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14): 1314-1325. DOI: 10.1056/NEJMoa1212299.
- [24] KU J Y, LEE J Z, HA H K. The effect of continuous androgen deprivation treatment on prostate cancer patients as compared with intermittent androgen deprivation treatment[J]. *Korean J Urol*, 2015, 56(10): 689-694. DOI: 10.4111/kju.2015.56.10.689.
- [25] JIN C, FAN Y, MENG Y, et al. A meta-analysis of cardiovascular events in intermittent androgen-deprivation therapy versus continuous androgen-deprivation therapy for prostate cancer patients[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(4): 333-339. DOI: 10.1038/pcan.2016.35.
- [26] GAO Y, WEIYANG H, XUEYANG H, et al. Exercise overcome adverse effects among prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: an update meta-analysis[J/OL]. *Medicine*, 2017, 96(27): e7368[2017-11-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5502159/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000007368.
- [27] BENAÏM E A, PACE C M, ROEHRBORN C G. Gleason score predicts androgen independent progression after androgen deprivation therapy[J]. *Eur Urol*, 2002, 42(1): 12-17. DOI: 10.1016/S0302-2838(02)00238-5.
- [28] CHUANG C K, WU T L, TSAO K C, et al. Elevated serum chromogranin a precedes prostate-specific antigen elevation and predicts failure of androgen deprivation therapy in patients with advanced prostate cancer[J/OL]. *J Formos Med Assoc*, 2003, 102(7): 480-485 [2017-11-29]. [http://cancerres.aacrjournals.org/content/64/7\\_Supplement/1268.4](http://cancerres.aacrjournals.org/content/64/7_Supplement/1268.4).
- [29] KETO C J, ARONSON W J, TERRIS M K, et al. Detectable prostate-specific antigen nadir during androgen-deprivation therapy predicts adverse prostate cancer specific outcomes: results from the search database[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(3): 620-627. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.052.
- [30] SHARMA J, GRAY K P, HARSHMAN L C, et al. Elevated IL-8, TNF- $\alpha$ , and MCP-1 in men with metastatic prostate cancer starting androgen-deprivation therapy (ADT) are associated with shorter time to castration-resistance and overall survival[J]. *Prostate*, 2014, 74(8): 820-828. DOI: 10.1002/pros.22788.
- [31] ZENG Q, WANG J, LV X, et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with nasopharyngeal carcinoma: finding from a propensity-matched analysis[J/OL]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 693[2017-11-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004294/>. DOI: 10.1186/s12885-016-2661-y.
- [32] JEON J C, PARK J, PARK S, et al. Hypercholesterolemia is associated with a shorter time to castration-resistant prostate cancer in patients who have undergone androgen deprivation therapy[J]. *World J Mens Health*, 2016, 34(1): 28-33. DOI: 10.5534/wjmh.2016.34.1.28.
- [33] VIRGO K S, RUMBLE R B, SINGER E A. Second-line hormonal therapy for men with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Summary[J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(7): 459-461. DOI: 10.1200/JOP.2017.022970.
- [34] SMALL E J, HALABI S, DAWSON N A, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583)[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 1025-1033. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.037.
- [35] FIZAZI K, SCHER H I, MOLINA A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10): 983-992. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
- [36] ATTARD G, SWENNENHUIS J F, OLMOS D, et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(7): 2912-2918. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3667.
- [37] SHATZEL J J, DAUGHETY M M, OLSON S R, et al. Management of anticoagulation in patients with prostate cancer receiving enzalutamide [J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(11): 720-727. DOI: 10.1200/JOP.2017.022004.
- [38] HA Y S, GOODIN S, DIPAOLA R S, et al. Enzalutamide for the treatment of castration-resistant prostate cancer[J]. *Drugs Today*, 2013, 49(1): 7-13. DOI: 10.1358/dot.2013.49.1.1910724.
- [39] YOO S, CHOI S Y, YOU D, et al. New drugs in prostate cancer[J]. *Prostate Int*, 2016, 4(2): 37-42. DOI: 10.1016/j.pnil.2016.05.001.
- [40] IVACHTCHENKO A V, MITKIN O D, KUDAN E V, et al. Preclinical development of ONC1-13B, novel antiandrogen for prostate cancer treatment[J/OL]. *J Cancer*, 2014, 5(2): 133-142[2017-11-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909768/>. DOI: 10.7150/jca.7773.

[收稿日期] 2017-11-30

[修回日期] 2017-12-12

[本文编辑] 党瑞山