

2019 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 转移性 前列腺癌指南解读

李晋^{1,2} 陈波^{1,2} 陈泽昱^{1,2} 曹德宏^{1,2} 柳良仁^{1,2} 魏强^{1,2} 董强^{1,2}

(四川大学华西医院 1. 泌尿外科; 2. 泌尿研究所, 四川 成都 610041)

【摘要】 国内目前研究显示在初诊为前列腺癌的患者中转移性前列腺癌(mPC)患者大约占 54%, 其五年生存率相比非转移性前列腺癌低了两倍, 同时 mPC 对药物耐药逐年增加, 使优化其治疗选择彰显得更为重要。欧洲泌尿外科协会联合欧洲放射肿瘤学会、欧洲泌尿生殖放射学会与国际老年肿瘤学会(EAU-ESTRO-ESUR-SIOG)根据各大临床试验与基础研究每年制定了 mPC 的治疗指南, 用于指导 mPC 的临床治疗及疾病监测, 受到广大专家学者的广泛欢迎。因此, 为了更好推广 mPC 的诊治指南, 规范 mPC 的治疗, 本文就 2019 年 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 指南中 mPC 的治疗更新、治疗检测、治疗时机进行解读。

【关键词】 转移性前列腺癌; 一线治疗; 内分泌治疗; 指南; 指南解读

【中图分类号】 R737.25 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2020.02.002

The interpretation of EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines in 2019 for metastatic prostate cancer

LI Jin^{1,2}, CHEN Bo^{1,2}, CHEN Zeyu^{1,2}, CAO Dehong^{1,2}, LIU Liangren^{1,2}, WEI Qiang^{1,2}, DONG Qiang^{1,2}

(1. Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Research Institute of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Domestic studies have shown that metastatic prostate cancer (mPC) has a prevalence of approximately 54% in patients with first-stage prostate cancer, and its five-year survival rate is two times lower than non-metastatic cancer. The resistance of metastatic prostate cancer for existing drugs has increased year by year, which makes it critical to optimize treatment options. The European Journal of Urology, the European Society of Radiation Oncology, the European Society of Urogenital Radiology and the International Association of Geriatric Oncology (EAU-ESTRO-ESUR-SIOG), based on major clinical and basic experiments, develop annual guidelines for the treatment of mPC to guide the clinical treatments and disease monitoring, which enjoys tremendous popularity. Therefore, in order to better promote diagnosis and treatment guidelines and standardize treatment of mPC, this article will interpret the treatment update, treatment detection and treatment timing of mPC in the 2019 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guide.

【Key words】 Metastatic prostate cancer; First-line treatment; Androgen deprivation therapy; Guideline; Guideline interpretation

执行编委简介: 董强, 博士生导师, 四川大学华西医院外科学系/大外科主任, 香港中文大学外科学客座教授, 现任中华医学会泌尿外科分会男科学组委员, 中华医学会泌尿外科分会国际交流委员会委员, 中国医师协会男科医师分会委员, 中国医师协会男科医师分会前列腺健康咨询与管理专家委员会委员, 亚洲男科学会常委, 中国泌尿男科医学技术与装备创新联盟委员, 四川省医学会男科专委会候任主任委员, 四川省医学会泌尿外科专委会微创泌尿外科专业学组委员, 四川省医师协会日间手术医师专委会常委。

通信作者: 柳良仁, 副主任医师, 硕士生导师, E-mail: liuliangren5-17@163.com

转移性前列腺癌(Metastatic Prostate Cancer, mPC)发病率和病死率居高不下, 其治疗一直是泌尿外科关注的热点与焦点。2014 年我国前列腺癌新发病例大约有 69000 例(5.02/100000), 而死亡病例约为 30000 例(2.16/100000)^[1]。根据一项北京、上海、广州三地的流行病学调查, 大约有 54% 的前列腺癌患者在首次诊断时已发生远处转移^[2-3], 并且发生远处转移的患者 5 年生存率从未转移患者的大于 99% 降至 30%^[4]。50 年来, 内分泌治疗一直是 mPC 的一线

治疗方案^[5]。但由于前列腺癌转移灶的多变以及肿瘤细胞的去势抵抗及耐药,目前寻求新的治疗方案显得特别急迫。欧洲泌尿外科协会联合欧洲放射肿瘤学会、欧洲泌尿生殖放射学会与国际老年肿瘤学会(The European Association of Urology, the European Society of Radiation Oncology, the European Society of Urogenital Radiology and the International Association of Geriatric Oncology, EAU-ESTRO-ESUR-SIOG)每年共同出版关于泌尿外科疾病的诊治指南。EAU-ESTRO-ESUR-SIOG 中关于前列腺癌诊治指南之所以能受到泌尿外科医师广泛关注并且能很大程度上为临床治疗提供参考是因为:① EAU-ESTRO-ESUR-SIOG 联合协会每年都会根据近年最新的临床与基础研究的结果以及综合组织的相关推荐来修订关于前列腺癌诊治的指南。② 指南不仅纳入了药物方面的治疗,还联合了放疗、化疗、病理、手术、心理等相关方面的治疗推荐,从而让患者在整个治疗周期得到个性化的综合性治疗。③ 指南在推荐临床方案的同时,也将患者自主选择的意愿纳入到治疗方案的考虑范畴。④ 指南明确指出转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)患者应该进行综合性治疗,即在对原发病进行治疗的同时还需要对癌症相关性疼痛、抑郁等不适进行处理。2019 年 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 五个协会共同发布了前列腺癌治疗指南,同时与 2017 年、2018 年类似,将各种推荐标准的证据分级改成了“强”与“弱”的推荐^[6-8]。本文就该指南近 3 年在 mPC 患者治疗方案选择方面的内容变化进行解读。

1 与 2017 年、2018 年相比,2019 年 mPC 指南一线治疗中不变的推荐

对 M1 期有症状的患者,均应早期进行去势治疗以缓解病情进展、延长生存期、减少并发症。以上均为三年指南中不变的评级为“强”的证据^[6-8]。这一标准没有改变的原因是目前的临床证据显示,去势治疗可以降低患者体内雄激素水平,从而延缓 mPC 的临床或者影像进展^[5]。一项涵盖了 11 项随机对照实验的荟萃分析发现:单一抗雄激素治疗在总体生存、临床进展等方面均不如去势疗法,因此指南一直强烈推荐 M1 期患者不应使用单一抗雄激素疗法^[9]。

同时,指南指出:在 M1 期有症状的患者中,在促黄体激素释放激素(Luteinising hormone-releasing hormone, LHRH)类似物使用前先使用抗雄激素药物用于预防“PSA 闪烁现象”,尤其脊髓即将受压或膀胱出口梗阻的病人。“PSA 闪烁现象”抑或称为“睾

酮激增”,是在注射了第一剂 LHRH 激动剂之后引起患者体内黄体生成素和促卵泡激素的过度分泌,从而刺激靶腺分泌雄激素增多。这一现象可能增大骨痛加重、急性膀胱出口梗阻、脊髓受压等不良事件的风险^[10]。虽然对于有症状的 mPC 患者防止“PSA 闪烁现象”可以减少部分并发症,但由于证据比较有限加上防止“闪烁现象”的长期影响尚未确定^[11],3 年以来指南均为“弱”推荐。在临床工作中,mPC 患者,特别是怀疑脊髓受压或者膀胱出口梗阻的 mPC 患者,应常规使用抗雄治疗 1~2 周后,在开始使用 LHRH,用于预防 PSA “闪烁现象”及应用 LHRH 后短期内的疾病急性进展。

而在无症状 M1 期患者中,由于前列腺癌进展所带来的风险和并发症(包括脊髓压迫、病理性骨折及输尿管梗阻等等)远远超过了去势治疗的副作用,仅仅出于降低去势治疗副作用的目的,而推迟开始使用去势治疗的时机亦是指南所不推荐的。一项纳入了四项高质量随机对照实验的 Cochrane 综述观察到,对已有临床表现的病人来说,虽然早期进行系统性治疗相较于晚期的治疗并不能提高患者的总体生存率,但是却显著减少了肿瘤病灶进展和相关的并发症发生^[12]。因此在临床工作中,尽管对于无临床症状的 mPC 患者的治疗时机仍存在争议,泌尿外科医生还是应早期开始综合治疗以期减少疾病进展和并发症的风险。

另外,在前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)反应率高的无症状 M1 患者在饱受副反应困扰时,指南也推荐对此类患者可以使用间歇性治疗(intermittent androgen deprivation, IAD)。该疗法仅能在患者完全知情的情况下才可以使用。相比于连续内分泌治疗,IAD 并未在总体生存期以及无进展生存期方面体现明显优势^[13],相反却更容易导致治疗间歇患者体内雄激素水平反弹,血清 PSA 倘若持续快速升高,则应开始应用并且维持连续性内分泌治疗。在不良事件方面,研究显示 IAD 疗法仅仅可以减少部分如潮热等相关副作用;而内分泌、精神、神经和性方面的副作用并未带来明显益处,同时也增加了血栓事件与缺血性事件的发生率^[14-15]。

2 mPC 一线治疗中改变的推荐

2.1 去势治疗联合多西他赛推荐为成为 mPC 的一线治疗

2017 年 EAU-ESTRO-ESUR-SIOG 指南首先推荐 mPC 患者应即刻去势治疗,如患者能够接受化疗,可给予多西他赛化疗。而 2018、2019 年指南均推荐对于首次出现 M1 期疾病且适合用药的患者,首先推荐使用去势联合多西他赛治疗。同时,2019 年

NCCN V4 指南^[16] 推荐 mPC 患者的治疗顺序如下：
 ①内分泌治疗+多西他赛。②内分泌治疗+阿比特龙+泼尼松。③内分泌治疗+阿帕鲁胺。④内分泌治疗+恩杂鲁胺。⑤内分泌治疗+外部放疗。⑥内

分泌治疗+阿比特龙+甲泼尼龙。⑦单用内分泌治疗,也将多西他赛提到了首位的位置。可见,两大指南均将多西他赛化疗推荐成为 mPC 患者的首选治疗。

表 1 2017—2019 年 EAU-ESTRO-ESUR-SIOG 指南中 mPC 治疗方案推荐
 Table 1 MPC treatment scheme recommendation in EAU-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines 2017—2019

2017 ^[6]	2018 ^[7]	2019 ^[8]
新诊断的 M1 期患者,如果患者能承受化疗,则可以去势治疗联合多西他赛治疗 (LE 1b,GR A)	首次出现 M1 期疾病且适合用药的患者,给予去势治疗,联合多西他赛治疗(强推荐) 首次出现 M1 且适合该方案的患者提供去势治疗,联合阿比特龙加泼尼松。(强推荐)	首次出现 M1 期疾病且适合用药的患者,给予去势治疗,联合多西他赛治疗。(强推荐) 首次出现 M1 且适合该方案的患者提供去势治疗,联合阿比特龙加泼尼松。(强推荐)
M1 期患者中可以探索性地应用去势结合任何局部治疗(放射治疗/手术)的方式 (LE 3,GR A)	对不适合或不愿意考虑接受去势联合使用多西他赛或阿比特龙加强的松的患者,单独给予去势及视情况使用抗雄激素(强推荐) 除症状控制外,不建议在 M1 期患者中探索性使用去势结合局部治疗(放射治疗/手术)(强推荐)	对不适合或不愿意考虑接受去势联合使用多西他赛或阿比特龙加强的松的患者,单独给予去势及视情况使用抗雄激素(弱推荐) 除症状控制除外,去势结合任何局部治疗(放射疗法/手术)不适合患有高容量 M1 期(≥ 4 处骨转移灶,其中至少 1 处转移灶不在脊柱或骨盆;伴或不伴内脏转移)的患者(强推荐) 根据 Chartered 标准,首次出现肿瘤容量低(≤ 4 处骨转移且不存在内脏转移)的 M1 期患者提供内分泌治疗联合前列腺癌放疗(弱推荐) 有证据即将发生例如脊髓压迫或病理性骨折等并发症的 M1 期患者提供手术和/或局部放疗(强推荐)

注:mPC=metastatic prostate cancer;PSA=prostate-specific antigen;GR=grade of recommendation;LE=level of evidence;SR=strength rating

多西他赛化疗被提到 mPC 治疗的首选治疗方式,与目前最新的 mPC 临床实验的结论也有直接关系。STAMPEDE 研究^[17] 纳入高风险、局部晚期、转移性或复发性前列腺癌患者,该研究将已经开始内分泌治疗治疗的患者随机分为四组,分别为标准护理(Standard of Care, SOC 组, $n=1184$),标准护理+唑来膦酸(Standard of Care + Zoledronic acid, SOC + ZA, $n=593$),标准护理+多西他赛(Standard of Care + Docetaxel, SOC + Doc, $n=592$),标准护理+多西他赛+唑来膦酸(Standard of Care + Zoledronic acid + Docetaxel, SOC + Doc + ZA, $n=593$)。相比于单用 SOC 的患者生存期仅有 71 月,5 年生存率为 55%, SOC + Doc 组患者的中位生存期为 81 月,5 年生存率为 63% ($P=0.006$)。因此,早期应用多西他赛可以使患者显著延长患者的生存期,改善患者的临床症状。CHAARTED 研究也得出同样的结论^[18]。该研究将 790 例 mPC 患者(病理学或影像学证实转移;或 PSA 增高伴临床表现为转移;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为 0~2)随机分成内分泌治疗联合多西他赛组和单用内分泌治疗治疗组,主要观察指标为总体生存时间。联合治疗组(57.6 月)比单用内分泌治疗组(47.2 月)的总生存时间延长 10.4 个月($HR: 0.72; P=0.0018$);在高转移容量患者亚组分析中,联合治疗组生存时间为较单用内分泌治疗组的中位总生存时间延长 16.8 个月($P<0.001$)。由此可见,多西他赛联合去势治疗不仅延长了 mPC 患者的总生存时间,延缓了肿瘤进展,

而且对于高转移容量患者更加有益^[19]。因此对于 M1 期的患者,如果患者身体健康且适合化疗,应首选早期进行多西他赛化疗。在临床工作中,泌尿外科医师需重视指南的该项变更,对于身体情况尚可的 M1 期患者,应早期推荐使用多西他赛,以期延长患者生存期,改善患者临床症状。

2.2 去势治疗联合阿比特龙推荐为成为 mPC 的一线治疗 阿比特龙长期以来作为 CRPC 的一线治疗方式^[6-8]。但是对于 mPC 的治疗,阿比特龙经历了从 2017 年 EAU-ESTRO-ESUR-SIOG 指南建议仅在临床实验中进行探索性治疗到 2018 与 2019 年连续两年强烈被推荐成为 mPC 治疗的一线治疗方式的巨大转变。

这一变化主要基于近年来众多关于阿比特龙的临床实验获得的确切的结论。如 STAMPEDE 实验^[20] 将 1917 位未曾行过多西他赛化疗的病人随机划分成了单用内分泌治疗组($n=957$)与内分泌治疗联合阿比特龙组($n=960$)。定义为主要结果的三年无失败生存率在单用内分泌治疗组患者中为 45%,而在联用治疗组则达到了 75% ($HR=0.29; 95\%CI: 0.25 \sim 0.34, P<0.001$)。比较三年总体生存率时,联用阿比特龙组为 83%,而单用 ADT 组只有 76%。 ($HR=0.63; 95\% CI: 0.52 \sim 0.76, P<0.001$)。STAMPEDE 实验结果显示阿比特龙与泼尼松的联合治疗的确使患者的生存率指标有了显著的提高。

在另一项大型随机双盲实验 LATITUDE 研究中,研究者纳入了 1199 名高风险的转移性激素敏感

性前列腺癌 (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer, mHSPC) 患者, 随机分成了内分泌治疗联合阿比特龙与内分泌治疗联合安慰剂组。研究人员随访了 51.8 个月后, 在 2019 年的美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统肿瘤研讨会 (American Society of Clinical Oncology-Genitourinary Cancers Symposium, ASCO-GU) 上公布了该实验的最终结果^[21]。高危 mHSPC 患者在使用了阿比特龙后中位整体生存期达到了 53.3 个月, 而未使用阿比特龙者仅有 36.5 个月 ($P < 0.0001$), 死亡的风险也降低了 34% (95% CI: 0.56 ~ 0.78)。在次要目标中, 疼痛进展, 有症状骨骼相关事件, 化疗开始时间, 前列腺癌的后续治疗以及前列腺特异性抗原 (PSA) 进展的时间均显示阿比特龙对于 mHSPC 患者有益。不良事件的总体发生率在两组之间差距不明显 (95% vs 93%)。因此 EAU 在 2018、2019 版本将阿比特龙纳入成为了 mPC 的一线治疗方案, 取消了临床实验对该药物的限制^[8-9]。

因此, 在临床实际应用过程中, 除外多西他赛化疗, 泌尿外科医师亦考虑要给予 mPC 患者阿比特龙的推荐, 以期患者获得更好的临床获益。

2.3 放射治疗 2017 年指南推荐在 M1 期患者中可以用探索性的采用去势结合任何局部治疗 (放射治疗/手术) 的方式。但是 2018 年开始, 该推荐已被删除。HORRAD 试验^[22] 是第一个评估 mPC 患者进行前列腺放疗疗效的试验。虽然接受放疗与内分泌治疗的患者较仅接受内分泌治疗的患者 PSA 进展的中位时间显著改善 [HR: 0.78 (0.63 ~ 0.97)], 但两者的总生存期无显著差异 [HR: 0.9 (0.7 ~ 1.14)]。另外也有不同实验评估了放疗的疗效, STAMPEDE 实验结果显示对原发肿瘤进行放疗并不能改善总体生存率。至少从这两项看来, 整个 mPC 人群对放疗的疗效并不肯定。但根据一些回顾性研究^[23-24] 显示, 当 mPC 患者的分期分级较低时, 对其进行放疗治疗会改善患者的生存率, 因此仅仅针对放疗这一疗法, 2018 年指南推荐除症状控制除外不要使用去势结合局部治疗 (放射治疗/手术)。证据等级为“强”。2019 年 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 指南将此一级证据更新为: 除症状控制除外, 去势结合任何局部治疗 (放射疗法/手术) 不适合患有高容量 M1 期 (≥ 4 处骨转移灶, 其中至少 1 处转移灶不在脊柱或骨盆; 或不伴内脏转移) 的患者 (强推荐)。同时, 根据 STAMPEDE 研究^[25], 2061 名患者被分成了对照组 ($n = 1029$) 与放疗组 ($n = 1032$), 并且根据 CHARTED 进行亚组分层。在转移容量较低的患者中, 接受放射治疗的使总生存率得到了改善 (HR 0.68, 95% CI 0.52 ~

0.90; $P = 0.007$), 而高转移容量的患者中并未受益 (HR = 1.07, 95% CI 0.90 ~ 1.28; $P = 0.420$)。因此, 2019 年指南推荐对于首次出现肿瘤容量低 (≤ 4 处骨转移且不存在内脏转移) 的 M1 期患者提供内分泌治疗联合前列腺癌放疗。

2.4 手术治疗 2019 年 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 指南新增推荐为有证据即将发生例如脊髓压迫或病理性骨折等并发症的 M1 期患者提供手术和/或局部放疗。此证据等级为“强”。相比较 LHRH 激动剂去治疗脊髓压迫或输尿管梗阻, 手术的效果更加立竿见影。一项回顾性研究纳入 62 名骨转移后病理性骨折的患者^[26], 对这些患者进行手术 (截肢或者骨移植或者骨水泥填塞) 之后, 82.3% 的病人可以功能恢复较好, 独立进行日常活动且没有疼痛。病理性骨折进行手术治疗改善了患者的日常生活质量, 因此应该建议在发生病理性骨折时性手术治疗。脊髓压迫更是一种急症, 会导致多器官严重并发症, 因此应该早期发现, 早期进行手术来预防或者缓解患者症状。

3 转移性前列腺激素抵抗性癌 (mCRPC) 的治疗

mCRPC 的药物治疗与时俱进, 近年来新药的出现为 mCRPC 患者提供了更多的选择, 多西他赛、阿比特龙、恩杂鲁胺、Sipuleucel-T 均为 mCRPC 患者的一线治疗方案; 而对于多西他赛化疗后的 mCRPC 病人, 阿比特龙, 卡巴他赛, 恩杂鲁胺和镭 223 均可用作病人延长寿命的治疗方式。三年以来, 以上推荐的药物种类及用法均未发生重大改变。

同时, 近年来, 多学科综合治疗 (multi-disciplinary team, MDT) 也广受推崇, 也正是 2019 年 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 指南中提出的包含泌尿科医师, 肿瘤学医师, 放射肿瘤学医师, 护士, 心理学家和社会工作者等等的团队针对不同个体共同商讨一个完整的治疗方案^[27]。

2017 年 EAU-ESTRO-ESUR-SIOG 指南推荐患者一线治疗的选择应该根据患者病情, 症状, 合并症, 疾病的位置和程度决定, 而二线治疗决策应基于治疗前的治疗状况, 合并症和疾病范围^[6]。2018 年与 2019 年更新的指南里一线治疗决定因素中增加了患者的喜好以及之前治疗 mHSPC 的疗法。二线治疗决定因素里加入了患者的喜好^[7-8]。不难看出, 将患者的意愿及治疗的变化, 加上病变本身作为整体是 mCRPC 疾病治疗发展的方向, 医者不应是只看到了疾病的特点去“精准治疗”而忘记了整体性原则。

4 小结

相比 2017 年与 2018 年 EAU-ESTRO-ESUR-

SIOG指南,2019年更新的指南提供了一个更加完备的方案来指导 mPC 临床治疗。去势治疗一如以往的作为指南推荐的 mPC 的基础治疗方式;相较于以往内分泌治疗作为指南推荐的 mPC 一线治疗方式,2019年指南提出去势治疗联合多西他赛、去势治疗联合阿比特龙治疗效果更优,正式推荐作为 mPC 的一线治疗方式;同时放疗与手术治疗等局部治疗方式对于低容量的 M1 患者亦具有一定的效果,指南也做了较为详细的评述及推荐。随着治疗手段的多样化,如治疗 mPC 的多西他赛、阿比特龙、放疗、手术等方案,治疗 mCRPC 的多西他赛、恩杂鲁胺、阿比特龙、镭 223、Sipuleucel-T、卡巴他赛、奥拉帕尼药物给患者带来了新的生机与新的选择。虽然某些治疗在大型临床实验中有了明确结果,但是相关长期疗效数据并不齐全,生存率等相关指标的评估还需进一步等待。

除此以外,尽管各类治疗的疗效在不同实验中有了明显的结果,但是关于另一个指标 PFS2 (Progression free survival version 2.0) 的研究还尚未完全开展。PFS2 定义为从随机分配到进行第二线治疗的客观肿瘤进展或因任何原因死亡的时间。在某些情况下,可以将第二线治疗的时间当成是患者的无进展生存期 (Progression free survival)^[28]。目前看来,一线治疗例如多西他赛与阿比特龙等药物在当前看来确有延长 mPC 患者 PFS 的疗效,但是紧随其后的第二线治疗并不一定能达到其一线治疗或者原本二线治疗的预期效果,即该药物或者治疗的 PFS2 很有可能不大于其原本预期的 PFS,因此患者完成整个治疗方案后的总体生存时间与总体生存率是否获益还是一个未知数。在这一方面看来,用药次序的选择以及相关的临床实验还需要进一步探索。

【参考文献】

- [1] WANQING CHEN, KEXIN SUN, RONGSHOU, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. 中国癌症研究: 英文版, 2018, 30(1): 1-12.
- [2] 马春光, 叶定伟, 李长岭, 等. 前列腺癌的流行病学特征及晚期一线内分泌治疗分析[J]. 中华外科杂志, 2008, 46(12): 921-925.
- [3] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会. 2018 年版转移性前列腺癌诊治中国专家共识[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(9): 646-652.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(1): 7-34.
- [5] PAGLIARULO V, BRACARDA S, EISENBERGER M A, *et al.* Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer [J]. European Urology, 2012, 61(1): 11-25.
- [6] MOTTET N, BELLMUNT J, BRIERS E, *et al.* EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [M]. European Association of Urology, 2017, 1-145.
- [7] MOTTET N, BERGH R C N, BRIERS E, *et al.* EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [M]. European Association of Urology, 2018, 1-145.
- [8] MOTTET N, BERGH R C N, BRIERS E, *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [M]. European Association of Urology, 2019, 1-162.
- [9] KUNATH F, GROBE H R, RÜCKER G, *et al.* Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014, 30(6): CD009266.
- [10] COOKE B A, Sullivan M H. The mechanisms of LHRH agonist action in gonadal tissues [J]. Molecular Cell Endocrinology, 1985, 41(2-3): 115-122.
- [11] COLLETTE L, STUDER U E, SCHRÖDER F H, *et al.* Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences [J]. Prostate, 2001, 48(1): 29-39.
- [12] NAIR B, WILT T, MACDONALD R, *et al.* Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer [J]. Cochrane Database Systematic Review, 2002, (1): CD003506.
- [13] HUSSAIN M, TANGEN C M, BERRY D L, *et al.* Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer [J]. New England Journal of Medicine, 2013, 368: 1314-1325.
- [14] VERHAGEN P C, WILDHAGEN M F, VERKERK A M, *et al.* Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial [J]. World Journal of Urology, 2014, 32(5): 1287-1294.
- [15] HERSHMAN D L, UNGER J M, WRIGHT J D, *et al.* Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer [J]. JAMA Oncology, 2016, 2(4): 453-461.
- [16] MOHLER J L, HIGANO C S, PUGH T J, *et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer (Version 4.2019) [M] <https://www.nccn.org/patients/guidelines>, 2019: 1-117.
- [17] JAMES N D, SYDES M R, CLARKE N W, *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.
- [18] KYRIAKOPOULOS C E, CHEN Y H, CARDUCCI M A, *et al.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial [J]. Journal of Clinical Oncology, 2018, 36: 1080.
- [19] SWEENEY C J, CHEN Y H, CARDUCCI M, *et al.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer [J]. New England Journal Medicine, 2015, 373(8): 737-746.

