

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.>

转移性激素敏感性前列腺癌：诊断和治疗方面的最新进展

李罡 综述 安瑞华 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)是已发生转移的晚期前列腺癌中较常见的一种类型。近期对mHSPC的诊疗研究着重于利用mHSPC的生物学特征行靶向追踪诊断及紫杉烷类药物、新型雄激素受体靶向剂、放射治疗、免疫治疗等。本文就最新研究的有关mHSPC诊断方式和手术治疗、雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)、紫杉烷类化疗、新型雄激素受体靶向剂、放射治疗、免疫治疗以及其他治疗方式进行综述。

[关键词] 转移性激素敏感性前列腺癌; 前列腺特异膜抗原; 雄激素剥夺治疗; 紫杉烷; 新型雄激素受体靶向剂

Recent advances in diagnosis and treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer

LI Gang, AN Ruihua

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) is a common type of advanced prostate cancer with metastasis. Recent studies on mHSPC focus on the use of biological characteristics of mHSPC for targeted tracking diagnosis and taxane-based chemohormonal therapy, new androgen receptor targeting agent, radiotherapy, immunotherapy, etc. This article reviews the latest researches of mHSPC on diagnosis and surgical treatment, androgen deprivation therapy (ADT), taxane-based chemohormonal therapy, new androgen receptor targeting agent, radiotherapy, immunotherapy, and other therapies.

Keywords metastatic hormone-sensitive prostate cancer; prostate-specific membrane antigen; androgen deprivation therapy; taxane; new androgen receptor targeting agent

根据2017年世界卫生组织调查数据^[1]报道：前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性中第2大常见的癌症，并且是男性中与癌症相关的第5大死亡原因。通过PCa细胞是否对雄激素敏感，可以将PCa分成激素敏感性前列腺癌(hormone-sensitive

prostate cancer, HSPC)与去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)。由于多数PCa患者早期无明显症状，结果在症状明显时PCa已经发生转移，进而发展成为转移性前列腺癌(metastatic prostate cancer, mPCa)。据2017年美

收稿日期 (Date of reception): 2020-07-30

通信作者 (Corresponding author): 安瑞华, Email: ruihuaan@126.com

国国家癌症研究所^[2]统计结果显示: mPCa5年生存率仅有29.3%。除生存率较低外, 与局限性前列腺癌相比, mPCa患者可出现较明显的排尿困难和血尿等泌尿系相关症状, 而且由于PCa最容易转移至骨骼, 因而也可出现骨痛及病理性骨折等临床表现。自2008年, 美国mPCa以每年0.58%的速度增长, 预计至2025年发病率将增加至1.03%^[3]。在中国mPCa的发病率也呈现出逐年上涨的趋势^[4]。转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)是指对ADT治疗有效的mPCa。大多数未经激素治疗的mPCa都是mHSPC。若mHSPC无法得到有效控制, 将加速其进展为转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), 当到这一阶段, 疾病的治疗难度将大幅度增加, 生存期将进一步缩短。因而对于mHSPC的研究具有较高的实际价值。

1 诊断

目前PCa主要初步辅助检查方式包括实验室检查方面的前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA), 影像学检查方面的经直肠前列腺超声、盆腔前列腺MRI。病理检查主要通过经直肠超声引导下直肠前列腺穿刺活检术来完成, 现在常用的免疫组织化学标志物有p63、CK5/6、34 β E12、PS04S等。另外, 通过检查血清碱性磷酸酶^[5-6]、循环肿瘤细胞^[7]可以对诊断及判断mHSPC预后提供帮助。对于包括mHSPC在内的mPCa转移诊断影像学检查主要应用PET/CT, 由于mPCa最容易转移至轴向骨骼, PET/CT通过正电子发射可以对大多数恶性肿瘤成像, 根据Beheshti等^[8]研究表明: 利用18f-氟胆碱PET/CT可作为前列腺癌骨转移的有效方法, 其敏感度、特异度和准确度分别为79%、97%和84%。

利用前列腺特异膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)的PSMA显像检查与传统的mPCa检查相比对mPCa具有更好的敏感性和阳性预测评估。Tan等^[9]将PSMA PET/CT和美国广泛使用的氟西洛维(fluciclovine, 18F)PET/CT的诊断准确性进行了系统评价和荟萃分析, 比较在PSA水平低于2 ng/mL时的PCa患者的复发检测。结果发现PSMA的检出率高于氟西洛维。当PSA在0.5~0.9 ng/mL水平时, 检测率分别为59%和48%; 当PSA在1.0~1.9 ng/mL水平时, 检测率分别为80%和62%。Plouznikoff等^[10]研究发现: 即使PSA水平

很低, 利用68Ga-PSMA-11 PET/CT检测仍具有较高的准确性, 可以用来监测mHSPC对化疗的反应和早期复发, 从而对mHSPC患者的后续治疗提供帮助。另外Aggarwal等^[11]进一步地证明了PSMA PET/CT在诊断评估行ADT治疗中的mHSPC患者的病情变化中可起到优化作用。

目前PCA3、TMPRSS2、AMACR已被认为拥有较高的PCa诊断价值^[12-13]。随着分子生物技术的发展, 近年研究^[14]发现: 针对mHSPC的多种分子诊断标志物——NR6A1(一种癌/睾丸基因)被证明在mHSPC转移病变的染色细胞中的阳性核率明显高于正常前列腺和局限性HSPC样本。多种miRNA如miR-141、miR-200a、miR-200b、miR-375、miR-345-5p可作为mHSPC诊断和判断预后的生物标志物^[15-16]。Manish等^[17]研究发现: 体细胞细胞游离DNA/循环肿瘤DNA(ctDNA)对mHSPC具有潜在的预测意义, 可以预测未来分子检测技术将对mHSPC患者的诊断和预后提供帮助。

2 治疗

2.1 手术治疗

Sow等^[18]在一项2015至2017年的前瞻性研究中, 将102例mHSPC患者分成单纯ADT治疗组(57例)与前列腺切除手术组(45例), 通过比较两组的PSA平均最低值、PSA最低值中位时间和无进展生存期(progression-free survival, PFS), 结果发现: 与单纯ADT治疗组相比, 手术组总PSA平均最低值较低(16.8 \pm 1.6 ng/mL vs 110.7 \pm 17.9 ng/mL), PSA最低值中位时间较长(8个月 vs 3个月), 中位PFS较长(43个月 vs 20个月), 前列腺切除术可以对mHSPC患者的预后和生存率产生积极的影响。

另外, 由于mHSPC患者通常伴有膀胱出口梗阻(bladder outlet obstruction, BOO)症状, 且单独运用 α 1A受体阻滞剂和常规内分泌治疗针对BOO的效果不明显。Qin等^[19]研究表明: 对mHSPC患者行前列腺切除术是可以有效缓解BOO症状的方法。目前相关的手术包括经尿道前列腺电切术(transurethral resection of the prostate, TURP)、根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP)等。余沁楠等^[20]回顾性分析了50例经过TURP治疗的伴有BOO症状的mPCa患者, 发现TURP术后6个月的最大尿流率、平均尿流率显著高于术前, 残余尿量显著少于术前。综上, 尽管疾病已经发生转移, 行前列腺切除可以起到提高患者生存质量并有效延长生存期。

2.2 传统 ADT 治疗

ADT治疗是通过去势及阻断雄激素受体功能来抑制睾酮的产生，从而起到抗HSPC肿瘤的作用。自1941年以来，ADT已成为mHSPC患者的主要治疗方法，现今ADT治疗已成为多种用于治疗mHSPC药物的研究对照对象。ADT治疗具体指单独或联合使用去势疗法和抗雄激素疗法。去势疗法包括行双侧睾丸切除术的手术去势及服用促性腺激素释放激素激动剂(如亮丙瑞尔、戈舍瑞林)、促性腺激素释放激素拮抗剂(如地加瑞克)的药物去势。抗雄激素药物包括甾体抗雄激素(如氟维地酮醋酸酯)、非甾体抗雄激素(如比卡鲁胺、氟他胺)。

由于ADT治疗会对患者产生性功能障碍、疲劳、潮热、贫血、肥胖、胰岛素抵抗、骨质疏松、糖尿病、静脉血栓等不良反应，为探究如何使用ADT治疗从而达到更佳的治疗效果，多个研究团队研究讨论了间歇性雄激素剥夺(intermittent androgen deprivation, IAD)和持续性雄激素剥夺(continuous androgen deprivation, CAD)的效果差异。Higano等^[21]利用SWOG9346试验数据分析mHSPC患者CAD或IAD治疗的中位总生存期(overall survival, OS)，结果表明：病情轻微(指转移至脊柱、骨盆，伴或不伴淋巴结转移)的患者CAD较IAD的中位OS长(6.9年 vs 5.4年)，而广泛转移(指已转移至肋骨、长骨或内脏)的CAD和IAD的中位OS相似(4.4年 vs 4.9年)。Trump等^[22]评价分析了1 535例mHSPC患者，其中765例使用CAD治疗，770例使用IAD治疗，中位随访时间为9.8年，结果显示：CAD和IAD的中位OS分别为5.8年和5.1年。通过上述试验可以看出，虽然IAD治疗对mHSPC的不良反应较小，使生活质量有微小的改善，但是IAD治疗要比CAD治疗的死亡风险高出约20%。mHSPC患者坚持雄激素剥夺治疗可以有效提高生存率。

2.3 紫杉烷类

多西他赛(docetaxel)是一种由欧洲红豆山针叶提取而来，用于治疗多种晚期癌症的第2代紫杉烷化疗药物。Harshman等^[23]将共719例mHSPC患者分成两组，一组单纯用ADT治疗($n=361$)，另一组用ADT+多西他赛治疗($n=358$)，中位随访时间23.1个月，结果显示：加入多西他赛组与单纯ADT治疗组相比，在治疗7个月后PSA ≤ 0.2 ng/mL的患者比例分别为45.3%和28.8%。另外，此项研究还发现在治疗7个月后PSA ≤ 0.2 ng/mL的患者与

PSA >4 ng/mL的患者相比，中位OS显著延长。这说明ADT+多西他赛治疗mHSPC，相比于单纯应用ADT治疗具有使患者PSA降低，延长生存时间的可能性。

Kyriakopoulos等^[24]针对790例mHSPC患者中是否已发生内脏转移和/或脊柱或骨盆以外的骨转移的病例应用单纯ADT治疗与应用ADT+多西他赛治疗效果进行比较，中位随访时间53.7个月，结果显示：在所有mHSPC患者中ADT+多西他赛组与单纯ADT治疗组的中位OS分别为57.6个月和47.2个月；在发生内脏转移和/或脊柱或骨盆以外的骨转移的513例患者中，ADT+多西他赛组与单纯ADT治疗组的中位OS分别为51.2个月和34.4个月，尚未发生内脏转移和/或脊柱或骨盆以外的骨转移的277例患者中ADT+多西他赛治疗与单纯ADT治疗两者治疗方式对中位OS无明显影响。通过此项研究可见，ADT+多西他赛治疗较单纯ADT治疗对发生内脏转移或脊柱、骨盆以外的骨转移的mHSPC患者更能有效地提高生存率。

由于化疗药物会造成中性粒细胞减少，Morgans等^[25]为探究利用多西他赛治疗mHSPC是否会对患者的生活质量造成较不利的影响，将790例mHSPC分为单纯ADT组(393例)与ADT+多西他赛治疗组(397例)，6个周期后进行癌症治疗前列腺评估(FACT-P)，结果发现：ADT+多西他赛组虽然在3个月时的生活质量较单纯应用ADT治疗的患者差，但是从远期来看，利用ADT+多西他赛治疗患者在12个月时的生活质量是优于单纯应用ADT治疗的患者的，这表明在长期治疗中应用ADT+多西他赛治疗对mHSPC患者的生活质量影响不大。多项单纯ADT治疗与ADT+多西他赛治疗mHSPC研究详见表1。

2.4 新型雄激素受体靶向剂

一些新型雄激素受体靶向剂近期也用于mHSPC的治疗，并起到了显著的治疗效果，其代表药物有阿比特龙(abiraterone)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、阿帕鲁胺(apalutamide)、达鲁他胺(darolutamide)等。

2.4.1 阿比特龙

Fizazi等^[29]为评价阿比特龙加强的松对mHSPC的疗效，进行了一项双盲安慰剂对照试验，将总共1 199例mHSPC患者随机分配，一组应用ADT与双盲安慰剂，另一组应用ADT+阿比特龙(1 000 mg/d)与强的松(5 mg/d)，中位随访时间30.4个月，结果显示：加入阿比特龙与强的松组较

安慰剂组的中位OS显著延长(未达到 vs 34.7个月), 中位PFS较长(33.0个月 vs 14.8个月), 此项研究还发现, 在包括疼痛进展、PSA进展等其他治疗结果方面, 加入阿比特龙与强的松治疗均有较好的效果。Rydzewska等^[30]对3项阿比特龙治疗mHSPC的临床试验进行系统评价和荟萃分析, 结果显示, ADT加入阿比特龙和泼尼松治疗较单纯ADT治疗相比, 死亡风险显著降低38%, 临床/放射学进展生存期风险降低55%, ADT加入阿比特龙与泼尼松的3年绝对改善率为28%。此分析还证实, 虽然ADT加入阿比特龙与泼尼松治疗存在对心血管及肝脏毒性, 但对死亡风险没有明显增加。

由于在近期治疗mHSPC化疗药物种类显著增加。Tan等^[31]对多种治疗mHSPC化疗药物(包括阿比特龙、多西他赛、双膦酸盐、塞来希布)的治疗效果的7项试验进行荟萃分析, 分析结果显示与其他化疗药物相比, ADT加入阿比特龙治疗在无失败生存率(failure-free survival, FFS)方面优于其他3种。与多西他赛相比, ADT加入阿比特龙治疗的病死率降低19%。通过以上研究可以发现, 与传统ADT治疗相比, ADT加入阿比特龙治疗可以更加有效地延长患者生存率, 另外利用阿比特龙治疗mHSPC的效果在大多数化疗药物中较优。

表1 比较单纯ADT治疗与ADT+多西他赛治疗mHSPC的研究

Table 1 Comparison between simple ADT and ADT+ docetaxel in the treatment of mHSPC

第一作者, 年份, 地区	类型	人群	样本大小	治疗方式	研究结果
Harshman ^[23] , 2017, 美国	回顾性研究	符合CHARRTED分析资格的mHSPC	719	361例ADT治疗; 358例ADT+多西他赛治疗	治疗7个月后PSA≤0.2 ng/mL可能性: ADT组28.8%, ADT+多西他赛组45.3%
Tucci ^[26] , 2015, 欧洲	3项随机对照试验的系统评价和荟萃分析	mHSPC	2 262	1 311例ADT治疗; 951例ADT+多西他赛治疗	多西他赛的加入与生存率的改善有关; 多西紫杉醇的加入与无进展生存率的改善有关
Morgans ^[25] , 2018, 美国	随机对照试验	无明显的器官功能障碍的mHSPC	790	393例ADT治疗; 397例ADT+多西他赛治疗	前列腺癌治疗的功能评价(FACT-P)评估: ADT+多西他赛患者在3个月时FACT-P有统计学意义的下降, 但12个月时FACT-P没有显著差异
Kyriakopoulos ^[24] , 2018, 美国	多中心、随机、III期研究	已发生内脏和/或脊柱或骨盆以外转移的mHSPC	513	250例ADT治疗; 263例ADT+多西他赛治疗	ADT组OS为34.4个月; ADT+多西他赛组OS为51.2个月
Clarke ^[27] , 2019, 英国	多臂、多阶段试验	晚期高危mHSPC	1 086	740例ADT治疗; 362例ADT+多西他赛治疗	ADT+多西他赛治疗在总生存率、无衰竭生存率、无进展生存率方面均比单纯ADT治疗高; 无证据表明加入多西他赛会产生迟发性毒性
Sweeney ^[28] , 2015, 美国	随机对照试验	病理诊断或临床情况符合的mHSPC	790	393例ADT治疗; 397例ADT+多西他赛治疗	ADT组OS为57.6个月, 无进展中位时间为20.2个月, 12个月时PSA<0.2 ng/mL患者比例为27.7%; ADT+多西他赛组OS为44.0个月, 无进展中位时间为11.7个月, 12个月时PSA<0.2 ng/mL患者比例为16.8%

2.4.2 恩杂鲁胺

恩杂鲁胺作为近十年研发并投入mPCa治疗的新型雄激素受体拮抗剂已取得较好的治疗效果。Davis等^[32]为研究恩杂鲁胺是否能够提高mHSPC患者生存率，将1 125例mHSPC患者随机1:1分成ADT药物组562例和恩杂鲁胺(160 mg/d)组563例，中位随访时间34个月，结果发现：虽然恩杂鲁胺组更易出现疲劳、癫痫发作症状，但从病死率方面分析，恩杂鲁胺组102例(18.1%)死亡，而单纯ADT药物组死亡例数达到143例(25.4%)。另外此项研究还发现恩杂鲁胺组较ADT药物组在无进展生存期方面也有更好的疗效。Armstrong等^[33]也进行了类似的随机III期研究，结果发现恩杂鲁胺组较安慰剂组放射学进展时间和死亡风险明显降低。

2.4.3 阿帕鲁胺

阿帕鲁胺是第二代非甾体雄激素受体拮抗剂。在一项名为TITAN的双盲III期试验^[34]中，随机分配mHSPC患者接受每日240 mg阿帕鲁胺加ADT和安慰剂加ADT治疗，中位随访时间22.7个月，结果显示：帕鲁胺组525例患者与安慰剂组527例患者的24个月影像学无进展生存率分别为68.2%和47.5%，且两组的不良反应的差异无统计学意义。因而可以看出，阿帕鲁胺加ADT治疗mHSPC可以明显延长患者的OS影像学无进展生存期，且患者的生存质量得以保证。

2.4.4 达鲁他胺

达鲁他胺是一种新型口服下一代雄激素受体拮抗剂^[35]，其特点是可抑制雄激素受体突变体产生的抗药性及由于其血脑屏障通过性很低，所以其安全性和耐药性较高，能够减少癫痫症状发生的风险。

2.5 放射治疗

2.5.1 立体定向性治疗

立体定向性治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)现已应用于多种转移性癌症的治疗。Patel等^[36]为探究SBRT对mPCa患者的FPS的影响，进行了一项包括42例mHSPC骨转移患者的回顾性研究，中位随访时间23个月，结果发现：相对于其他类型的mPCa，经SBRT治疗的mHSPC患者的中位PFS最长，达到24个月，此项研究认为mHSPC患者在SBRT治疗中可获得较大的益处。

2.5.2 放射性核素治疗

由于PCa是放射敏感性的，而且局部外照射是对局限性PCa有疗效的，所以对mPCa进行放射性核素治疗是具备理论基础的。目前，针对前列腺

特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)进行的mPCa靶向放射性核素治疗可起到较好的治疗效果。合适放射性核素有Tb-161、I-131、Lu-177、Y-90、Cu-67、Ra-223等。

Wenter等^[37]认为Ra-223是治疗CRPC骨转移的靶向剂，因此对Ra-223治疗mHSPC骨转移的可行性进行研究，研究者将10例RP术后的mHSPC患者进行不超过6个周期的Ra-223治疗，利用PSA变化、简短疼痛量表(brief pain inventory, BPI)、骨闪烁扫描(bone scintigraphy, BS)进行治疗评估。结果发现：PSA中位数下降83%，患者的疼痛均得到改善；在BS方面，有4例病情稳定，3例患者病情已缓解。利用Ra-223治疗RP术后的mHSPC骨转移，并且能够有效地减轻疼痛。

2.6 免疫治疗

由于PSA中含有其对应的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)表位，Perambakam等^[38]通过利用一种PSA的多肽同源物(PSA146-154)免疫治疗mHSPC患者发现：接种PSA146-154肽后产生的特异性T细胞免疫的患者的总生存率呈现出上升趋势。程序性死亡受体(programmed death 1, PD-1)及其配体(PD-L1)在肿瘤获得性免疫中起重要作用。Shi等^[39]研究证明：在GM-CSF疫苗治疗中加入PD-1/PD-L1阻断剂可显著增加CD4T，CD8T和CD8IFN- γ T细胞的数量，能有效诱导抗PCa的免疫应答。Benjamin等^[40]的试验发现抗PD-1、ADT、冷冻消融三联疗法可以有效治疗HSPC细胞。

2.7 其他治疗

近期针对mHSPC的其他治疗药物研究还包括：小分子Bcl-2分子抑制剂AT-101^[41]、AR-V7受体抑制剂ONC201^[42]、抗血管内皮生长因子单克隆抗体贝伐单抗(Bevacizumal)^[43]，及以胰岛素样生长因子I受体(IGF-IR)为靶点的IMC-A12^[44]，Indirubin衍生物Natura-alpha等^[45]。

3 结语

针对mHSPC的新型诊断方式逐步增多，这对提高疾病的诊断准确性起到了很大帮助，也为日后患者治疗提供了参考。未来针对诊断方式的研究应寻找潜在的更加精确的分子生物标志物。从近期对mHSPC全身化疗药物的研究可以看出，利用阿比特龙加强的松的治疗效果较优。针对化疗药物存在对心血管等器官的毒性，目前如阿帕

鲁胺这类新型雄激素受体靶向剂已经在临床研究中证实可以提高安全性。未来不良反应更低的mHSPC药物尚需研发。mHSPC疾病的发展因人而异,这与年龄、肿瘤的转移程度、慢性病史、内分泌情况等因素有关。因此需要选择多种治疗方法联合治疗,制定较优的方案行个体化治疗可对预后造成较好的影响。

参考文献

- International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Global Cancer Observatory. Cancer fact sheets: prostate cancer[EB/OL]. Cancer Today, 2017.
- National Cancer Institute/Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: prostate cancer[EB/OL]. SEER, 2017.
- Kelly SP, Anderson WF, Rosenberg PS, et al. Past, current, and future incidence rates and burden of metastatic prostate cancer in the united states[J]. Eur Urol Focus, 2018, 4: 121-127.
- 王新, 宋洪飞, 万齐福, 等. 内分泌治疗联合经尿道前列腺电切术治疗晚期前列腺癌的临床观察[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(6): 55-57.
WANG Xin, SONG Hongfei, WAN Qifu, et al. Clinical observation of endocrine therapy combined with transurethral resection for prostate in treatment of patients with advanced prostate cancer[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2017, 29(6): 55-57.
- Buelens S, De Bleser E, Dhondt B, et al. Importance of metastatic volume in prognostic models to predict survival in newly diagnosed metastatic prostate cancer[J]. World J Urol, 2019, 37: 2565-2571.
- Narita S, Nomura K, Hatakeyama S, et al. Prognostic significance of early changes in serum biomarker levels in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer[J]. Sci Rep, 2019, 9: 12071.
- Goodman OB, Symanowski JT, Loudyi A, et al. Circulating tumor cells as a predictive biomarker in patients with hormone-sensitive prostate cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2011, 9: 31-38.
- Beheshti M, Rezaee A, Geinitz H, et al. Evaluation of prostate cancer bone metastases with 18F-NaF and 18F-fluorocholine PET/CT[J]. J Nucl Med, 2016, 57: 555-605.
- Tan N, Oyoyo U, Bavadian N, et al. PSMA-targeted radiotracers versus F fluciclovine for the detection of prostate cancer biochemical recurrence after definitive therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiology, 2020, 296(1): 44-55.
- Plouznikoff N, Artigas C, Sideris S, et al. Early detection of metastatic prostate cancer relapse on 68Ga-PSMA-11 PET/CT in a patient still exhibiting biochemical response[J]. Clin Nucl Med, 2020, 45: 81-82.
- Aggarwal R, Wei X, Kim W, et al. Heterogeneous flare in prostate-specific membrane antigen positron emission tomography tracer uptake with initiation of androgen pathway blockade in metastatic prostate cancer[J]. Eur Urol Oncol, 2018, 1: 78-82.
- Leyten GHJM, Hessels D, Jannink SA, et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer[J]. Eur Urol, 2014, 65: 534-542.
- Alinezhad S, Väinänen RM, Ochoa NT, et al. Global expression of AMACR transcripts predicts risk for prostate cancer - a systematic comparison of AMACR protein and mRNA expression in cancerous and noncancerous prostate[J]. BMC Urol, 2016, 16: 10.
- Mathieu R, Evrard B, Fromont G, et al. Expression screening of cancer/testis genes in prostate cancer identifies NR6A1 as a novel marker of disease progression and aggressiveness[J]. Prostate, 2013, 73: 1103-1114.
- Cheng HH, Plets M, Li H, et al. Circulating microRNAs and treatment response in the Phase II SWOG S0925 study for patients with new metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. Prostate, 2018, 78: 121-127.
- Tinay I, Tan M, Gui B, et al. Functional roles and potential clinical application of miRNA-345-5p in prostate cancer[J]. Prostate, 2018, 78: 927-937.
- Kohli M, Tan W, Zheng T, et al. Clinical and genomic insights into circulating tumor DNA-based alterations across the spectrum of metastatic hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer[J]. EBio Medicine, 2020, 54: 102728.
- Sow Y, Sow O, Fall B, et al. Impact of tumor cytoreduction in metastatic prostate cancer[J]. Res Rep Urol, 2019, 11: 137-142.
- Qin XJ, Ma CG, Ye DW, et al. Tumor cytoreduction results in better response to androgen ablation--a preliminary report of palliative transurethral resection of the prostate in metastatic hormone sensitive prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2012, 30: 145-149.
- 余沁楠, 薛向东, 侯国栋, 等. 经尿道电切术姑息性治疗伴有膀胱出口梗阻的转移性前列腺癌临床疗效分析[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(7): 646-648.
YU Qinnan, XUE Xiangdong, HOU Guodong, et al. Clinical effect of transurethral electrothomy palliative in treatment of metastatic prostate cancer with bladder outlet obstruction[J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2019, 36(7): 646-648.
- Higano CS. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12: 727-733.
- Trump DL. Commentary on "Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer." Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga Sundaram S, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner

- PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moinpour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM Jr., University of Michigan, Division of Hematology/Oncology, 1500 E Medical Center Dr., 7314 CC, Ann Arbor, MI. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314-25[J]. *Urol Oncol*, 2013, 31: 1847.
23. Harshman LC, Chen YH, Liu G, et al. Seven-month prostate-specific antigen is prognostic in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen deprivation with or without docetaxel[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 376-382.
24. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 1080-1087.
25. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, et al. Quality of life during treatment with chemohormonal therapy: analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized Trial in Prostate Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 1088-1095.
26. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Urol*, 2016, 69: 563-573.
27. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: 1992-2003.
28. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 737-746.
29. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 352-360.
30. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 84: 88-101.
31. Tan PS, Aguiar P, Haaland B, et al. Addition of abiraterone, docetaxel, bisphosphonate, celecoxib or combinations to androgen-deprivation therapy (ADT) for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a network meta-analysis[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018, 21: 516-523.
32. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 121-131.
33. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 2974-2986.
34. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 13-24.
35. Shore ND. Darolutamide (ODM-201) for the treatment of prostate cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18: 945-952.
36. Patel PH, Chaw CL, Tree AC, et al. Stereotactic body radiotherapy for bone oligometastatic disease in prostate cancer[J]. *World J Urol*, 2019, 37: 2615-2621.
37. Wenter V, Herlemann A, Fendler WP, et al. Radium-223 for primary bone metastases in patients with hormone-sensitive prostate cancer after radical prostatectomy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 44131-44140.
38. Perambakam S, Xie H, Edassery S, et al. Long-term follow-up of HLA-A2+ patients with high-risk, hormone-sensitive prostate cancer vaccinated with the prostate specific antigen peptide homologue (PSA146-154)[J]. *Clin Dev Immunol*, 2010, 2010: 473453.
39. Shi X, Zhang X, Li J, et al. PD-1/PD-L1 blockade enhances the efficacy of SA-GM-CSF surface-modified tumor vaccine in prostate cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 406: 27-35.
40. Benzon B, Glavaris SA, Simons BW, et al. Combining immune checkpoint blockade and cryoablation in an immunocompetent hormone sensitive murine model of prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018, 21: 126-136.
41. Stein MN, Hussain M, Stadler WM, et al. A phase II study of AT-101 to overcome Bcl-2--mediated resistance to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed castration-sensitive metastatic prostate cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2016, 14: 22-27.
42. Lev A, Lulla AR, Ross BC, et al. ONC201 targets AR and AR-V7 signaling, reduces psa, and synergizes with everolimus in prostate cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16: 754-766.
43. Cereda V, Formica V, Roselli M. Issues and promises of bevacizumab in prostate cancer treatment[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18: 707-717.
44. Yu EY, Li H, Higano CS, et al. SWOG S0925: a randomized phase ii study of androgen deprivation combined with cixutumumab versus androgen deprivation alone in patients with new metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 1601-1608.
45. Li Y, Ligr M, McCarron JP, et al. Natura-alpha targets forkhead box m1 and inhibits androgen-dependent and -independent prostate cancer growth and invasion[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 4414-4424.

本文引用：李罡, 安瑞华. 转移性激素敏感性前列腺癌：诊断和治疗方面的最新进展[J]. 临床与病理杂志, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

Cite this article as: LI Gang, AN Ruihua. Recent advances in diagnosis and treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.