

·指南与共识·

前列腺癌全程管理专家共识(2025 版)

中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会

通信作者:叶定伟,复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海 200032, Email: dwyeli@163.com

【摘要】 前列腺癌是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一。前列腺癌发现得越早,预后越好。但中国初诊的前列腺癌患者绝大部分处于中晚期,失去了根治性治疗机会,预后较差。前列腺癌发生发展的病程较长,大体会经历诊断、治疗、进展、转移、死亡的过程,同时伴随生活质量降低的问题,需要根据不同疾病阶段和患者意愿制定个性化的治疗方案。在非转移前列腺癌阶段,瘤体局限于前列腺内,治疗手段主要是手术和放疗,同时结合新辅助治疗和辅助治疗,延缓疾病进展至转移阶段是重点;转移性前列腺癌以全身系统治疗为主,主要目的是延长生存时间,转移性激素敏感性前列腺癌需关注雄激素水平的控制,转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗策略相对有限,提倡个体化精准治疗。前列腺管理过程中前列腺特异抗原水平与预后相关,应重点密切关注;骨转移是前列腺癌患者最常见的转移灶,会引起一系列骨相关事件,需要重视其有效预防和处理;治疗引起的不良反应也是临床面临的难题,应综合评估治疗手段的获益和风险,合理选择治疗药物,改善患者的生活质量。另外,筛查手段的快速发展、手术方式的推陈革新、药物研发的突飞猛进以及中国前列腺癌的特定国情,进一步增加了前列腺癌患者全程管理的决策复杂性。为了全面优化中国前列腺癌规范化诊断与治疗水平,参考国内外前列腺癌诊疗指南和循证证据,并结合临床实践经验,中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会专家对前列腺癌全程管理相关的临床难点和痛点问题进行反复讨论,综合权衡患者风险和获益,充分协商达成一致意见,形成了《前列腺癌全程管理专家共识(2025 版)》,以为医务人员提供参考,进一步改善患者治疗获益及生活质量。

【关键词】 前列腺肿瘤; 全程管理; 专家共识

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN113)

Expert consensus on whole-course management of prostate cancer (2025 edition)

Genitourinary Oncology Committee of Chinese Anti-cancer Association

Corresponding author: Ye Dingwei, Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: dwyeli@163.com

【Abstract】 Prostate cancer represents a prevalent malignancy within the male genitourinary system. In recent years, its incidence in China has gradually increased, becoming a significant public health issue. While early detection correlates strongly with improved prognosis, the majority of newly diagnosed prostate cancer patients in China are already in intermediate or advanced stages, precluding curative-intent interventions and contributing to marked survival disparities relative to Western populations. The progression of prostate cancer is lengthy, typically encompassing diagnosis, treatment, progression, metastasis, and death, accompanied by a decline in quality of life. Personalized treatment plans should be developed based on the disease stage and patient preferences. In non-metastatic prostate cancer, where the tumor is confined to the prostate, surgery and radiotherapy are the primary treatments, supplemented by neoadjuvant and adjuvant therapies to delay metastasis. For metastatic prostate cancer, systemic therapy is prioritized to prolong survival. In metastatic hormone-sensitive prostate cancer, controlling androgen levels is crucial,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250212-00053

收稿日期 2025-02-12 本文编辑 殷宝侠

引用本文:中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会. 前列腺癌全程管理专家共识(2025 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(7): 533-550. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250212-00053.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



while treatment options for metastatic castration resistant prostate cancer are relatively limited, necessitating individualized and precise treatment. During prostate cancer management, prostate-specific antigen levels are closely linked to prognosis and require monitoring. Bone metastasis, the most common site in prostate cancer patients, often triggers skeletal-related events, demanding effective prevention and management. Treatment-related adverse reactions are also a clinical challenge, requiring balanced risk-benefit assessments and judicious drug selection to preserve quality of life. Rapid advancements in screening technologies, surgical innovations, drug development, and China-specific epidemiological factors further complicate decision-making in holistic prostate cancer management. To optimize the standardization of prostate cancer diagnosis and treatment in China, the Genitourinary Oncology Committee of Chinese Anti-cancer Association synthesized global guidelines, clinical evidence and clinical expertise, and addressed critical challenges in the whole-course management of prostate cancer to formulate a multidisciplinary consensus. The expert consensus on whole-course management of prostate cancer (2025 edition) establishes standardized protocols to guide clinical practice, improve treatment outcomes, and enhance patient quality of life.

【Key words】 Prostate neoplasms; Whole-course management; Consensus

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN113)

前列腺癌是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一。2022 年全球癌症数据报告显示,全球前列腺癌新发病例 146.8 万例,死亡病例 39.7 万例,发病率和死亡率分别位居男性恶性肿瘤的第 2 位和第 5 位^[1]。我国肿瘤登记中心收集的肿瘤登记数据显示,估计 2022 年中国前列腺癌新发病例 13.42 例,死亡病例 4.75 例,发病率和死亡率分别位居男性恶性肿瘤第 6 位和第 7 位^[2],且发病率呈逐年上升趋势^[3-4]。随着医学诊疗技术的进步,前列腺癌患者的生存得到显著改善。美国癌症协会发布的 2023 年恶性肿瘤统计数据显示,美国前列腺癌患者的 5 年相对生存率已达 97.0%^[5],我国 5 年相对生存率仅为 53.8%~66.4%^[6],这种差异可能与我国前列腺癌患者初诊分期偏晚,根治性治疗机会少的特点有关^[7]。因此,前列腺癌严重威胁了男性人群身心健康,是我国重要的公共卫生问题之一。

当前,中国临床肿瘤学会前列腺癌专业委员会、中国泌尿外科协会、欧洲泌尿外科协会(European Association of Urology, EAU)、欧洲肿瘤内科学会等国内外泌尿外科协会均已发布前列腺癌相关诊疗指南。然而,随着筛查手段的快速发展、手术方式的推陈革新、药物研发的突飞猛进以及中国前列腺癌的特定国情,进一步增加了前列腺癌患者全程管理的决策复杂性,而相关中国专家共识的制定对于规范化治疗、优化治疗策略、提高医疗质量、促进多学科协作以及推动学科研究和患者教育具有重要意义,对于提升中国前列腺癌患者的全程治疗获益和生活质量具有积极的影响。鉴于

此背景,中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会发起“中国前列腺癌全程化诊疗提升项目”,并组织项目示范中心单位制定了本共识,以期全面提升我国前列腺癌诊断与规范化治疗水平,为患者提供个体化全程管理,进一步改善患者治疗获益及生活质量。

一、共识形成方法

2023 年 5 月至 2024 年 12 月,国内多学科专家基于国内外指南共识、循证证据、临床经验并结合中国临床真实情况,对前列腺癌全程管理相关的临床难点和痛点问题进行反复筛选和讨论,综合权衡患者风险和获益,充分协商达成一致意见,形成本共识推荐意见。

二、问题及推荐意见

在前列腺癌患者的全程管理过程中,包括前列腺癌的 diagnosis 和局部治疗,非转移前列腺癌(non-metastatic prostate cancer, nmPC)的系统治疗,转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC)的系统治疗,转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)的系统治疗,前列腺癌骨转移的系统治疗及患者生活质量 7 个方面,共识专家组对 33 个问题达成共识。

(一)前列腺癌的 diagnosis

问题 1:对于未经穿刺的患者,MRI 检查发现可疑病灶,通常选择什么穿刺方式?

前列腺癌诊断的初次穿刺方式有靶向穿刺和系统穿刺。PRECISION 研究显示,MRI 引导的靶向



活检相比标准的经直肠超声(Transrectal Ultrasonography, TRUS)活检可显著提高有临床意义的前列腺癌的检出率(38%和26%, $P=0.005$),减少临床无意义恶性肿瘤的诊断(9%和22%, $P<0.001$)^[8]。一项随机对照研究提示,MRI靶向活检和联合活检(系统活检+MRI靶向活检)无临床意义前列腺癌的检出率分别为0.6%和1.2%($P<0.001$),有临床意义的前列腺癌检出相对风险为0.81(95% CI:0.60~1.1),联合活检人群中有10例患者仅通过系统活检得到诊断^[9]。MRI-FIRST研究提示,对于 ≥ 2 级(国际泌尿病理协会)前列腺癌,系统活检与靶向活检的有临床意义前列腺癌诊断结果差异无统计学意义(29.9%和32.3%, $P=0.38$),二者联合的诊断率为37.5%,未行系统活检和靶向活检的遗漏率分别为5.2%和7.6%^[10]。Trio研究中,62.4%的男性通过系统活检联合靶向活检诊断出前列腺癌,诊断出有临床意义的前列腺癌人群中,靶向活检的检出率显著更高($P<0.01$),术后组织病理学结果显示,联合活检、靶向活检和系统活检人群中分别有3.5%、8.7%和16.8%患者的分级升级至有临床意义的前列腺癌^[11]。

推荐意见 1:对于MRI检查发现可疑病灶且未经穿刺的患者,靶向穿刺相比系统穿刺有临床意义前列腺癌的检出率更高,但二者均有漏检的风险,建议选择二者联合的穿刺方式。

问题 2:对于接受重复活检且MRI上有可疑病变的患者,通常选择什么活检方式?

初次前列腺穿刺活检的结果为阴性,但直肠指检、复查前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)或者其他衍生物水平提示可疑前列腺癌时,可考虑重复前列腺穿刺。一项前瞻性研究显示,接受重复活检的人群中多参数MRI高度可疑与诊断前列腺癌显著相关($P<0.001$),MRI/TRUS融合引导活检和标准12针活检的有临床意义前列腺癌诊断率分别为47.9%和30.7%($P<0.001$),但MRI可疑评分 ≥ 4 分的人群中,MRI/TRUS融合引导活检遗漏了3.5%有临床意义前列腺癌的诊断,可能需要增加标准12针活检以避免遗漏^[12]。一项回顾性研究调整分析提示,既往活检阴性与系统活检的有临床意义前列腺癌缺失有关($OR=0.46$,95% CI:0.21~0.99, $P=0.046$)^[13]。一项前瞻性研究评估了靶向活检联合系统活检对于既往系统活检阴性男性的价值,靶向活检相比系统活检的前列腺癌诊断率显著更高(32%和16%, $P<0.001$),与仅靶

向活检相比,二者联合诊断前列腺癌、无临床意义前列腺癌和有临床意义前列腺癌的差异分别为6.0%、5.0%和1.0%^[14]。一项回顾性研究显示,靶向活检、系统活检和二者联合活检对于既往1次活检阴性男性的癌症检测率分别为38.2%、43.6%和50.9%,对于既往 ≥ 2 次活检阴性人群分别为39.1%、30.4%和43.5%,前列腺影像报告和数据系统评分越高,检测前列腺癌的风险越高^[15]。

推荐意见 2:对于MRI发现有可疑病变需接受重复活检的患者,靶向穿刺联合系统穿刺有提高前列腺癌诊断率的潜力,推荐采用二者联合的穿刺方式。

问题 3:前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)影像学检查与传统影像学检查不一致时,如何安排治疗策略?

一项纳入122例mCRPC患者的前瞻性研究的二次分析显示,基线CT检查相比PSMA检查患者的总生存时间(overall survival, OS)显著更短(12.4和19.9个月, $P=0.038$)^[16]。一项回顾性研究纳入200例高危非转移去势抵抗性前列腺癌(nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC)患者,结果显示,196例患者呈现PSMA-正电子发射扫描(positron emission tomography, PET)阳性,其中55%患者检测出远处转移^[17-18]。一项针对45例高危/极高危前列腺癌患者的回顾性分析显示,根治性治疗前⁶⁸Ga-PSMA-11 PET扫描改变了53%患者的放疗计划^[19]。一项针对淋巴结阳性前列腺癌患者的回顾性分析显示,PSMA正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)诊断人群相比传统影像诊断人群的5年前列腺癌特异性生存率明显更高(95.1%和76.9%, $P=0.01$)^[20]。一项前瞻性研究评估⁶⁸Ga-PSMA-11 PET对复发前列腺癌管理的影响,结果显示,68%患者改变了治疗方案,且46%是重大改变^[21]。

推荐意见 3:相比传统影像学检查,PSMA-PET在检测转移病灶方面具有更高的敏感性和特异性,能够更精准的指导治疗,从而患者获益更佳;对于非转移性患者的PSMA-PET诊断亦有一定优势,但缺乏长期生存获益的证据。因此,PSMA影像学检查与传统影像学检查不一致时,若二者均发现转移病灶,建议按照PSMA影像检查结果指导治疗策略;依据传统影像诊断为nmPC患者时,建议按照传统影像学检查结果指导治疗策略。



(二)前列腺癌的局部治疗

问题 4: 对于计划行淋巴结清扫的前列腺癌患者, 是否会考虑采用 PSMA PET 引导?

一项回顾性研究纳入 54 例接受 PSMA 单光子发射计算机化断层显像 (single photon emission computed tomography, SPECT)/CT 引导手术的前列腺癌患者, 结果显示, 6 例患者中 PSMA SPECT/CT 相比 MRI 检测到更多的淋巴结转移, 并调整了淋巴结清扫范围, 39 例患者获得生化反应^[22]。一项回顾性研究中, 淋巴结清扫队列分析显示, ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 检测淋巴结转移的敏感度、特异度、阳性和阴性预测值及准确率分别为 30.6%、96.5%、68.8%、84.5% 和 83.1%, 未检出的转移灶为位于淋巴结边界的微转移灶或未表达 PSMA 的转移灶^[23]。有综述提出, PSMA 引导手术可能是现有手术方案的重要补充, 有改善手术便利性和准确性的潜力^[24]。达菲尔共识指出, PSMA 靶向是目前诊断淋巴结转移最有价值的方法, 但对 PSMA 引导手术的价值需要进一步研究来证实^[25]。

推荐意见 4: 初步研究显示 PSMA 相比传统影像学有更高的淋巴结转移检出率, 有改善手术便利性和准确性的潜力, 因此, 对于计划行淋巴结清扫的前列腺癌患者, 可以考虑采用 PSMA PET 引导。

问题 5: 对于区域淋巴结转移前列腺癌患者, 通常选择什么局部根治性治疗手段?

一项纳入 8 项研究 8 522 例患者的综述显示, 与未接受局部治疗的患者相比, 局部治疗患者的 OS 显著改善 2~10 年, 特别是 10 年 OS 得到持久的获益; 对于临床淋巴结阳性 (cN1 期) 前列腺癌患者, 放疗±雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 和根治性前列腺切除术 (radical prostatectomy, RP)±ADT 都与 OS 和无复发生存改善相关, 二者的 OS 相似 (4 年 OR=0.76, 95% CI: 0.41~1.40, P=0.19)^[26]。来自流行病监测与最终治疗结果-医保数据显示, RP+放疗治疗相比放疗+ADT 治疗的勃起功能障碍 (28% 和 20%, P=0.021 2) 和尿失禁 (49% 和 19%, P<0.001) 的发生率较高, T3a~bN1M0 期前列腺癌患者接受 RP+放疗治疗和放疗+ADT 治疗的 10 年前列腺癌特异性生存率分别为 75.7% 和 58.6% (95% CI: -0.8%~34.2%)^[27]。

推荐意见 5: 区域淋巴结转移前列腺癌患者的局部治疗包括放疗和 RP, 尚无二者疗效对比的确证性证据, 但也有研究初步显示 RP 有更高的生存获益, 随着机器人手术的发展和成熟, 对于区域淋

巴结转移前列腺癌患者的局部治疗, 建议选择 PR+盆腔淋巴结清扫术。

问题 6: 对于计划接受外放疗 (external beam radiotherapy, EBRT) 的无淋巴结转移的中/高危局限性前列腺癌患者, 是否会考虑使用立体定向放疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT)?

SPARC 研究纳入 20 例中高危前列腺癌患者, 接受 36.25 Gy 剂量 SBRT 且主要前列腺内病变剂量增加至 47.5 Gy 治疗, 未出现晚期 3 级泌尿生殖系统或胃肠道不良反应, 国际前列腺症状评分和尿液生活质量评分在 6 个月时恢复至基线水平^[28]。DESTROY-4 试验证实, 对于低中危前列腺癌患者, SBRT 全腺体 35 Gy 且主要前列腺内病变 50 Gy 是可行和安全的^[29]。PACE-B 研究对比了 874 例中低危前列腺癌患者随机接受 SBRT 和常规放疗方案的不良反应, 结果显示, 两组放疗不良反应评级标准 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) ≥2 级胃肠道 (分别为 2% 和 3%, P=0.32) 和泌尿生殖系统 (分别为 3% 和 2%, P=0.39) 不良反应的发生率相似, 无 RTOG ≥4 级事件或治疗相关死亡事件^[30]。国家癌症数据库中, 接受 EBRT 局限性前列腺癌患者的回顾性分析显示, 2004—2020 年期间 SBRT 的使用呈增加趋势^[31]。

推荐意见 6: 相比于常规放疗, SBRT 的特点是对定位要求更高, 单次放疗剂量更大, 但放疗次数较少, 在不良反应可耐受的情况下, 对于计划接受 EBRT 的无淋巴结转移的中/高危局限性前列腺癌患者, 可考虑使用 SBRT。

问题 7: 对于计划接受放疗+ADT 治疗的淋巴结阴性高危/极高危前列腺癌患者, 倾向选择什么放疗方式?

NRG/RTOG 9413 研究显示, 对于中高危局限性前列腺癌患者, 与新辅助治疗+仅前列腺放疗相比, 新辅助治疗+全盆腔放疗改善了患者无进展生存时间 (progression free survival, PFS), 但 ≥3 级肠道不良反应风险增加^[32-33]。GETUG-01 研究评估了盆腔放疗对局限性前列腺癌患者的价值, 结果显示, 盆腔和前列腺放疗与仅前列腺放疗的疗效相似, 低危亚组人群中, 盆腔和前列腺放疗的无事件生存 (event free survival, EFS) 率更高 (分别为 77.2% 和 62.5%, P=0.18), 在淋巴结转移风险 <15% 的人群中, 盆腔和前列腺放疗均有显著获益, 急性和晚期消化系统不良反应和生活质量无显著差异^[34-35]。POP-RT 研究对比全盆腔淋巴结放疗与单



纯前列腺放疗治疗淋巴结阴性高危前列腺癌的临床结局,两组患者的5年无生化失败生存率(分别为95.0%和81.2%, $P<0.0001$)和5年无病生存率(分别为89.5%和77.2%, $P=0.002$)有显著差异^[36]。一项回顾性研究纳入的预后不良中高危前列腺癌患者中,前列腺EBRT±ADT+全盆腔放疗(15 175例)队列和前列腺EBRT±ADT(13 549例)队列相比,OS呈现延长的趋势($P=0.055$),全盆腔放疗与Gleason评分9分/10分和淋巴结转移风险 $\geq 10\%$ 前列腺癌OS改善相关^[37]。

推荐意见 7:对于计划接受放疗+ADT治疗的淋巴结阴性高危/极高危前列腺癌患者,全盆腔放疗相比仅前列腺放疗有进一步改善患者生存获益的潜力,但不良反应风险相应增加,建议选择全盆腔放疗,同时要注意减少胃肠道泌尿系统的并发症。

问题 8:对于高危前列腺癌患者RP后的放疗,倾向选择什么时机?

荟萃分析显示,与早期挽救性放疗相比,辅助放疗未改善患者EFS^[38]。RADICALS-RT研究的初步结果显示,辅助放疗相比挽救放疗未改善患者生存获益,但增加了泌尿系统并发症的风险(3/4级并发症风险分别为6%和4%, $P=0.02$)^[39]。TROG 08.03/ANZUP RAVES研究表明,高危(手术切缘阳性、前列腺外侵犯或精囊侵犯)前列腺癌患者RP后辅助放疗和早期挽救放疗($PSA \geq 0.20$ ng/ml)的生化控制率相似,早期挽救性放疗组50%患者接受放疗, ≥ 2 级泌尿生殖系统不良反应较低(分别为54%和70%)^[40]。GETUG-AFU-17研究纳入424例局限性前列腺癌(pT3a、pT3b或pT4a, pNx或pN0,以及手术切缘阳性)患者,RP后随机接受辅助放疗和延迟挽救放疗(生化复发),分别有97%和54%患者接受治疗,两组患者在EFS方面并无显著差异,辅助放疗组泌尿生殖系统不良反应(≥ 2 级分别为27%和7%, $P<0.0001$)和勃起功能障碍(≥ 2 级分别为28%和8%, $P<0.0001$)的风险相对增加^[41]。一项倾向评分匹配对比研究显示,相反的结果,针对26 118例高危前列腺癌患者研究结果显示,辅助放疗相比早期挽救放疗可显著降低有不良病理特征(pN1或pGleason评分8~10分,且pT3~4期)患者(持续性PSA患者除外)的全因死亡风险(排除pN1:HR=0.31,95% CI:0.12~0.78, $P=0.01$;含pN1:校正HR=0.61,95% CI:0.41~0.89, $P=0.01$;pN1:校正HR=0.92,95% CI:0.85~0.99, $P=0.03$)^[42-43]。

推荐意见 8:对于高危前列腺癌患者,RP后辅助放疗和挽救放疗疗效大体相似,但辅助放疗可增加泌尿生殖系统不良反应和勃起功能障碍的风险,因此,高危前列腺癌患者RP后,可考虑选择早期挽救性放疗或延迟挽救放疗。

(三)非转移性前列腺癌的系统治疗

问题 9:对于预期寿命 >5 年的高危/极高危局限性前列腺癌患者的初始治疗,倾向于选择哪类方案?

对于高危和极高危局限性前列腺癌患者,RP和放疗均为可选的局部治疗手段^[44-45]。随机对照研究显示,RP前ADT基础上联合新型内分泌治疗(novel hormone therapy, NHT)可改善患者的病理指标^[46-47]。SANDSTORM汇总分析提示,对于仅接受前列腺放疗的患者,与接受新辅助/同期ADT患者相比,接受同期/辅助ADT与无转移生存(10年获8.0%)、远处转移、癌症特异性死亡和OS(均 $P<0.0001$)改善相关;对于接受全盆腔放疗的患者,接受同期/辅助ADT患者的远处转移更差($P=0.0009$),其他指标与ADT给药顺序无关^[48]。

推荐意见 9:对于预期寿命 >5 年的高危和极高危局限性前列腺癌患者,建议初始治疗选择新辅助治疗+RP+辅助治疗和EBRT+同期/辅助ADT治疗。

问题 10:是否考虑ADT+NHT药物用于高危/极高危局限性前列腺癌患者新辅助治疗?

高危/极高危局限性前列腺癌的新辅助治疗尚未明确^[49],但NHT药物的出现可能会改写患者生存获益^[50]。一项高危前列腺癌新辅助治疗的研究显示,阿比特龙+ADT相比ADT可显著提高RP前 $PSA \leq 0.1$ ng/ml的患者比例(分别有84%和5%, $P<0.0001$),残留肿瘤体积明显更小($P=0.0026$)^[46]。ARNEO研究纳入高危前列腺癌患者在RP前接受地加瑞克+阿帕他胺与单用地加瑞克治疗,两组相比结果显示,地加瑞克+阿帕他胺组微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)率明显较高(38%和9.1%, $P=0.002$)^[47]。一项针对高危局限性前列腺癌的研究显示,恩扎卢胺+度他雄胺+亮丙瑞林和恩扎卢胺单药新辅助治疗的残留肿瘤负荷分别为0.06 cm³和0.41 cm³,病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率分别为4.3%和0,MRD率分别为13.0%和0^[51]。达罗他胺+ADT新辅助治疗局限性高危/极高危前列腺癌的研究中,术后病理缓解率达40%,其中pCR率6.7%,MRD率



33.3%, 12 个月 PFS 率高达 90%^[52]。

推荐意见 10: 对于高危/极高危局限性前列腺癌患者, ADT+NHT 药物新辅助治疗可降低患者 MRD 率和残留肿瘤负荷, 提高 pCR 率和生存获益, 临床可酌情考虑使用。

问题 11: 对于 RP 后有病理不良预后因素的局限性前列腺癌患者, 倾向于选择什么辅助治疗?

SPCG-7 研究评估中高危前列腺癌患者 RP 后辅助治疗, 内分泌治疗+前列腺放疗相比仅内分泌治疗显著降低了患者 15 年恶性肿瘤特异性死亡率(分别为 17% 和 34%, $P < 0.001$)^[53]。另一项随机对照研究同样显示, 局部晚期前列腺癌患者接受 RP 后, ADT+放疗相比仅 ADT 辅助治疗可显著改善患者 OS ($HR=0.70$, 95% $CI: 0.57 \sim 0.85$, $P < 0.001$), 降低死亡风险 ($HR=0.46$, 95% $CI: 0.34 \sim 0.61$, $P < 0.001$), 但肠道不良反应发生率更高^[54]。SUPPORT 研究纳入 1 792 例 RP 后 PSA 可检测的患者, 随机接受仅前列腺放疗、前列腺放疗+ADT、盆腔淋巴结和前列腺放疗+ADT, 三组患者的 5 年 PFS 率分别为 70.9% (95% $CI: 67.0\% \sim 74.9\%$), 81.3% (95% $CI: 78.0\% \sim 84.6\%$) 和 87.4% (95% $CI: 84.7\% \sim 90.2\%$), 证实仅前列腺放疗+ADT 可有效预防疾病进展, 首次表明扩大盆腔淋巴结放疗可显著减少术后疾病进展, 三个治疗组的急性 $\geq 2/3$ 级不良事件依次明显增加, 盆腔淋巴结放疗与晚期 ≥ 2 级血液/骨髓事件相关^[55]。有综述提示, RP 后有病理不良预后特征患者应考虑放疗, 部分高危人群应考虑 ADT 和盆腔淋巴结放疗^[56]。

推荐意见 11: 对于 RP 后有病理不良预后特征的局限性前列腺癌患者, ADT+放疗相比仅 ADT 辅助治疗可改善患者生存预后, 但增加了肠道不良反应风险, 盆腔淋巴结放疗可导致晚期血液/骨髓事件, 专家共识建议选择 ADT+EBRT, 同时密切关注不良反应。

问题 12: 对于接受 ADT+比卡鲁胺治疗的 nmPC 患者, 若计划更换雄激素受体抑制剂 (androgen receptor inhibitor, ARi), 倾向选择的二代 ARi 是什么?

目前, 国内获批治疗 nmCRPC 的新型内分泌药物有达罗他胺、阿帕他胺和恩杂卢胺。二代 ARi 治疗的研究显示, 阿比特龙治疗达标 ($PSA < 0.2$ ng/ml) 率为 51%^[57], 瑞维鲁胺的达标率为 68.7%^[58], 达罗他胺的 PSA 达标率高达 71%^[59]。SPARTAN 研究^[60]、PROSPER 研究^[61] 和 ARAMIS 研究^[62] 显示, 二

代 ARi 相比安慰剂均可显著降低 nmPC 患者死亡风险, 阿帕他胺降低了 22% ($HR=0.78$, 95% $CI: 0.64 \sim 0.96$), 恩杂卢胺降低了 27% ($HR=0.73$, 95% $CI: 0.61 \sim 0.89$), 达罗他胺则高达 31% ($HR=0.69$, 95% $CI: 0.53 \sim 0.88$)。一项纳入 870 例 nmCRPC 患者的回顾性队列研究显示, 调整基线协变量后, 相比恩杂卢胺和阿帕他胺治疗队列, 达罗他胺治疗队列的复合事件 (治疗停止和进展为 mCRPC) 风险分别降低 33.8% ($HR=0.66$, 95% $CI: 0.53 \sim 0.84$) 和 35.1% ($HR=0.65$, 95% $CI: 0.48 \sim 0.88$), 治疗停止风险分别降低 27.4% ($HR=0.73$, 95% $CI: 0.56 \sim 0.94$) 和 39.1% ($HR=0.61$, 95% $CI: 0.44 \sim 0.85$), 进展为 mCRPC 的风险分别降低 40.6% ($HR=0.59$, 95% $CI: 0.43 \sim 0.82$) 和 35.3% ($HR=0.65$, 95% $CI: 0.42 \sim 0.99$), 恩扎卢胺和阿帕他胺治疗的结局相比无差异, 提示达罗他胺较恩扎卢胺和阿帕他胺耐受性更好, 具有临床有效性优势^[63]。

推荐意见 12: 对于接受 ADT+比卡鲁胺治疗的 nmPC 患者, 若计划更换二代 ARi, 可选择的药物包括达罗他胺、阿帕他胺和恩扎卢胺。

问题 13: 随着第二代 ARi 治疗前移趋势的发展, 对于 nmPC 患者, 是否认为 $PSA \geq 0.2$ ng/ml 时应启动二代 ARi 治疗?

前列腺癌患者的 PSA 水平与生存预后密切相关^[64-65]。一项针对接受放疗+ADT 治疗局部晚期高危前列腺癌患者的回顾性研究显示, 放疗前 $PSA < 0.2$ ng/ml 是治疗成功的强预测因素^[66]。一项针对 nmCRPC 患者的回顾性分析显示, PSA 最低值 < 0.2 ng/ml 患者相比 ≥ 0.2 ng/ml 患者的中位恶性肿瘤特异性生存显著延长 (分别为 29.0 和 22.0 个月, $P=0.037$)^[67]。一项针对局部前列腺癌患者研究的多变量分析显示, 抗雄激素治疗时 PSA 最低值 > 0.2 ng/ml 是影响 PSA 生化失败的唯一显著独立危险因素 ($P < 0.05$), PSA 最低值 < 0.2 ng/ml 队列相比 ≥ 0.2 ng/ml 队列的 PSA -PFS 显著提高 (5 年 PSA -PFS 率分别为 92.0% 和 30.0%, $P < 0.001$)^[68]。

推荐意见 13: 对于 nmPC 患者, $PSA < 0.2$ ng/ml 患者相比 $PSA \geq 0.2$ ng/ml 患者的预后更佳, 因此, $PSA \geq 0.2$ ng/ml 时应启动二代 ARi 治疗。

问题 14: 对于接受 ADT±比卡鲁胺治疗的 nmPC 患者, 是否认为无法维持 PSA 达标 ($PSA < 0.2$ ng/ml) 时应更换二代 ARi 治疗?

有研究显示, $PSA \geq 0.2$ ng/ml 时, 患者生存获益更差, 应追求 PSA 持续 < 0.2 ng/ml, 并延长持续时



间^[64-68]。SWOG S1216 研究显示,对于 mHSPC 患者,接受 ADT+比卡鲁胺治疗的 3 个月 PSA 达标率(≤ 0.2 ng/ml)为 35%,7 个月为 46%^[69]。STRIVE 研究证实,对于接受比卡鲁胺治疗的 nmCRPC 患者,中位至 PSA 进展的时间为 11.1 个月^[70]。已发表的研究证据表明,二代 ARi 相较比卡鲁胺达标率更高,维持时间更长^[57-59]。

推荐意见 14:对于接受 ADT±比卡鲁胺治疗的 nmPC 患者,PSA 达标率较低,若无法维持 PSA < 0.2 ng/ml 时,建议更换二代 ARi,从而提高患者生存获益。

(四)mHSPC

问题 15:对于低瘤负荷/低风险的 mHSPC 患者,倾向选择什么内分泌治疗药物?

国内外指南推荐低瘤负荷 mHSPC 的治疗方案包括 ADT+达罗他胺+多西他赛、ADT+阿比特龙+泼尼松、ADT+阿帕他胺、ADT+恩扎卢胺^[71]。另外,最新发布的 ARANOTE 研究显示,达罗他胺+ADT 相较于对照组显著降低了 mHSPC 患者的 46% 的影像学进展或死亡风险($HR=0.54$, 95% CI : 0.41 ~ 0.71, $P<0.0001$),低瘤负荷患者中的放射影像学无进展生存时间(radiological progression free survival, rPFS)显示相似的趋势($HR=0.30$, 95% CI : 0.15 ~ 0.60)^[72]。

推荐意见 15:对于低瘤负荷/低风险的 mHSPC 患者,研究证实可获益的治疗方案包括 ADT+达罗他胺+多西他赛、ADT+达罗他胺、ADT+阿比特龙+泼尼松、ADT+阿帕他胺、ADT+恩扎卢胺。

问题 16:对于高瘤负荷/高风险的 mHSPC 患者,建议首选什么内分泌治疗方案?

国内指南推荐高瘤负荷 mHSPC 的治疗选择包括 ADT+达罗他胺+多西他赛、ADT+阿比特龙+多西他赛、ADT+阿比特龙+泼尼松、ADT+阿帕他胺、ADT+恩扎卢胺、ADT+瑞维鲁胺^[71]。ARANOTE 研究显示,对于高瘤负荷患者,达罗他胺+ADT 组和对照组 rPFS 分别为 30.2 和 19.2 个月($HR=0.60$, 95% CI : 0.44 ~ 0.80)^[72]。针对 mHSPC 患者的综述显示,高瘤负荷患者中,ADT+阿比特龙+多西他赛组对比对照组的 OS HR 为 0.72 (95% CI : 0.55 ~ 0.95), ADT+恩扎卢胺+多西他赛对比对照组的 OS HR 为 0.87 (95% CI : 0.66 ~ 1.17), ADT+多西他赛+达罗他胺组对比对照组的高瘤负荷患者 OS HR 为 0.69 (95% CI : 0.57 ~ 0.82),高风险患者为 0.71 (95% CI : 0.58 ~ 0.86)^[73]。另有综述提出,在可行的情况下,

对于适合化疗的患者可考虑接受三联治疗方案治疗,尤其是高瘤负荷和高风险的患者^[74]。安全性方面,ARASENS 研究显示,ADT+达罗他胺+多西他赛组相比对照组的不良事件无明显变化^[75]; PEACE-1 研究中,ADT+阿比特龙/泼尼松+多西他赛组 ≥ 3 级不良事件发生率更高,高血压发生率增加近 1 倍(22% 和 13%)^[76]。

推荐意见 16:对于高瘤负荷/高风险的 mHSPC 患者,应优选三联治疗方案,考虑 ADT+达罗他胺+多西他赛明确的疗效及良好的安全性,若患者可耐受多西他赛治疗,建议首选 ADT+达罗他胺+多西他赛方案。

问题 17:对于合并内脏转移的 mHSPC 患者,建议首选什么内分泌治疗药物治疗方案?

mHSPC 存在异质性,内脏转移患者预后差,需要更强的治疗方案^[77-78]。LATITUDE 研究的亚组分析显示,ADT+阿比特龙/泼尼松方案相比安慰剂+ADT 方案可显著延长内脏转移 mHSPC 患者的 OS ($HR=0.58$, 95% CI : 0.41 ~ 0.83),但总体患者的 3/4 级不良事件风险更高^[79]。ARASENS^[75]、TITAN^[80]、ARCHES^[81] 和 CHART^[82] 4 个研究有关内脏转移 mHSPC 患者的亚组分析结果显示,与对照组相比,达罗他胺联合方案降低了 21% 死亡风险,而阿帕他胺、恩扎卢胺和瑞维鲁胺联合方案则均无生存获益(HR 分别为 0.99、1.05 和 1.11)。一项纳入 4 922 例 mHSPC 患者 Meta 分析的结果显示,对于内脏转移的患者,ARi+ADT 可提高患者 OS (汇总 $HR=0.77$, 95% CI : 0.64 ~ 0.94),其中,ADT+达罗他胺+多西他赛提高 OS 的可能性最高,与 ADT 相比降低 58% 死亡风险,与 ADT+多西他赛相比降低 21% 死亡风险^[83]。

推荐意见 17:对于合并内脏转移的 mHSPC 患者,可选择的治疗方案包括达罗他胺联合方案和阿比特龙联合方案。考虑 ADT+达罗他胺+多西他赛明确的疗效和良好的安全性,建议首选 ADT+达罗他胺+多西他赛方案进行治疗。

问题 18:当 mHSPC 患者计划使用三联治疗方案时, NHT 药物与多西他赛如何制定给药顺序?

ENZAMET 研究中,在多西他赛(3 周重复 1 次,最多 6 个周期)+ADT 的基础上联合恩扎卢胺未改善患者的 OS,恩扎卢胺三联治疗组中 ≥ 2 级外周感觉神经病变为 10.6%,对照组则无此报道^[84]。PEACE-1 研究中,多西他赛(3 周重复 1 次,6 个周期)+ADT 基础上联合阿比特龙导致 ≥ 3 级不良事



件的发生率从52%增加至63%,其中高血压发生率从13%增加至22%^[76]。ARCHES研究和TITAN研究中,对于既往接受多西他赛治疗(1~6个周期)的人群,ADT+恩扎卢胺或阿帕他胺组相比对照组可明显改善患者PFS,但未明确报道安全性数据^[85-86]。ARASENS研究中,在开始达罗他胺治疗后6周内给予第1周期的多西他赛(不超过6个周期),若多西他赛治疗周期出现延迟、暂停或终止,达罗他胺给药持续至疾病进展或出现不可接受的不良反应,结果显示,在ADT+多西他赛的基础上联合达罗他胺可显著改善患者OS(24个月OS率分别为82.4%和73.5%, $P=0.005$),两组不良反应差异无统计学意义^[75]。ARANOTE研究达到主要研究终点,证实达罗他胺+ADT较单纯ADT显著降低46%影像学进展或死亡风险($HR=0.54$, 95% CI : 0.41~0.71, $P<0.0001$),且安全性数据与对照组相当。

推荐意见 18:结合临床实践,当mHSPC患者计划使用三联治疗方案时,在ADT+NHT治疗基础之上3个月内择期启动联合多西他赛,使患者疗效得到保证的同时,提高治疗依从性,多西他赛治疗最多不超过6个周期。

问题 19:对于寡转移[≤ 3 处远处转移灶(未合并内脏转移)]患者,倾向选择什么治疗策略?

STOMP研究和ORIOLE研究纳入寡转移前列腺癌患者接受观察和转移灶靶向治疗,结果显示,转移灶靶向治疗组的中位PFS显著延长($P<0.001$),高危突变(ATM、BRCA1/2、Rb1或TP53的致病性体细胞突变)患者获益最大^[87-89]。OMPCa研究纳入200例新诊断寡转移前列腺癌患者随机接受局部根治+ADT或仅ADT治疗,联合组相比仅ADT组rPFS(未达到和40个月, $P=0.001$)和OS(3年OS率: 88%和70%, $P=0.008$)均显著改善^[90]。ARCHES研究事后分析显示,对于寡转移前列腺癌患者,在ADT基础上联合恩扎卢胺治疗改善了患者的rPFS($P<0.001$)和OS($P<0.004$)^[91]。OLIGOPELVIS(GETUG-P07)研究纳入67例复发寡转移前列腺癌患者,结果显示,选择性淋巴结放疗+ADT治疗的肿瘤控制时间较长,且无显著不良反应,1/3的患者在5年后仍处于完全缓解状态^[92]。

推荐意见 19:寡转移[≤ 3 个远处转移灶(未合并内脏转移)]是一种特殊类型的晚期前列腺癌,在有效系统治疗的基础上,联合RP或放疗等治疗策略均在积极探索中,现有研究提示有治疗潜力的治疗策略包括系统治疗+原发灶和转移灶局部治疗、

系统治疗+原发灶局部治疗、系统治疗。

(五)mCRPC的系统治疗

问题 20:mCRPC患者是否需要常规进行基因检测?

mCRPC是前列腺癌进展的终末期阶段,总体预后较差,中位OS不足3年^[93-96],这与mCRPC发病机制有关,单一的治疗很难满足治疗需求。随着前列腺癌精准诊疗的不断发展,以分子分型考量前列腺癌患者预后与治疗亦成为热点和趋势^[97]。目前,美国国家癌症综合网络指南推荐mCRPC进行分子诊断的指标包括同源重组修复基因(homologous recombination repair gene mutation, HRR)、BRCA1/2、微卫星不稳定/错配修复缺陷和肿瘤突变负荷。另外,种系检测也可用于就相关恶性肿瘤的家庭风险向患者提供咨询^[98]。

推荐意见 20:mCRPC患者具有较高的分子异质性,通过精准分子分型将患者分为不同人群,逐个制定个体化治疗方案是有效的治疗策略,建议对mCRPC患者常规进行基因检测。

问题 21:对于既往未经NHT和多西他赛化疗, BRCA1/2突变mCRPC患者(非M1b期),在维持ADT的基础上,倾向选择哪些治疗药物用于一线治疗?

BRCA1/2突变前列腺癌更具侵袭性,预后更差^[99]。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(Poly ADP-ribose Polymerase inhibitor, PARPi)是BRCA1/2突变患者标准治疗^[100-102]。临床前研究表明,AR通路能促进DNA修复基因的转录程序,且抗雄激素治疗和PARPi有协同作用^[103-105]。PROpel研究显示,证实奥拉帕利+阿比特龙相比对照组可提高同源重组修复基因突变(homologous recombination repair gene mutation, HRRm)mCRPC患者生存获益(中位rPFS:未达到和13.9个月; $HR=0.50$, 95% CI : 0.34~0.73),BRCA突变人群的影像学进展或死亡风险大幅降低77%($HR=0.23$, 95% CI : 0.12~0.43),单基因疗效比较分析显示,奥拉帕利+阿比特龙治疗的临床获益显著^[106-107]。MAGNITUDE研究纳入HRRm mCRPC患者接受尼拉帕利+阿比特龙和安慰剂+阿比特龙治疗,BRCA1/2突变人群中尼拉帕利+阿比特龙组的rPFS显著延长(16.6和10.9个月; $HR=0.53$, 95% CI : 0.36~0.79, $P=0.001$)^[108]。TALAPRO-2试验的研究结果显示, HRRm mCRPC患者接受他拉唑帕利+恩扎卢胺相比安慰剂+恩扎卢胺一线治疗的rPFS显著延长(未达到和13.8个



月; $HR=0.45$, 95% CI : $0.33 \sim 0.61$, $P<0.0001$), BRCA1/2 突变人群中呈相同的趋势($HR=0.20$, 95% CI : $0.11 \sim 0.36$; $P<0.0001$)^[109]。一项综述提出, PARPi+ARi 治疗 HRRm/BRCAm 的 mCRPC 的研究结果存在异质性,但获益分级明显,携带 BRCA 突变的患者获益最大,其次是 HRRm^[110]。当前, HRRm/BRCAm 的 mCRPC 一线治疗可选的方案包括 PARPi±NHT 药物。

推荐意见 21:对于既往未经 NHT 和多西他赛化疗, BRCA1/2 突变 mCRPC 患者(非 M1b 期)的治疗,既往多采用 PARPi 单药治疗。研究显示, PARPi+NHT 药物有协同作用,可进一步提高 mCRPC 患者的 rPFS,成为临床治疗新的选择。同时,临床实践中需要考虑联合治疗的成本效益。

问题 22:对于既往未经 NHT,无 HRRm mCRPC 患者(非 M1b 期),在维持 ADT 的基础上,倾向选择哪些 NHT 药物?

基于临床研究的结果,国内外指南推荐治疗 mCRPC 可选择的 NHT 药物有阿比特龙、恩扎卢胺、瑞维鲁胺、阿帕他胺、达罗他胺。如何更好地让患者从 NHT 中获益,如何让临床医师更安全地使用 NHT,仍值得探讨。尤其值得注意的是,晚期前列腺癌患者往往年龄大、伴发病多,各种 NHT 均有一定的不良反应,可能加重患者的伴发疾病,如阿比特龙/泼尼松治疗常见的不良反应有高血压、低钾血症、液体潴留等;恩扎卢胺常见并发症有疲乏、跌倒和精神损害等,有癫痫病史尽量避免使用,阿帕他胺常见不良反应有皮疹、跌倒和骨折等;瑞维鲁胺主要存在体重增加、高甘油三酯血症和高血压的风险;达罗他胺与安慰剂相比,除骨折外,不良反应相当,但骨折风险较阿帕他胺显著较低^[82,111-113]。另外,阿比特龙治疗可抑制 AR 的表达、抑制 AR 阳性细胞增殖,使用时需要联合激素治疗,有增加患者不良反应的风险^[114]。

推荐意见 22:对于既往未经 NHT,无 HRRm mCRPC 患者(非 M1b 期)的治疗,在维持 ADT 的基础上,可考虑联合的 NHT 药物包括阿比特龙/泼尼松、恩扎卢胺、瑞维鲁胺、阿帕他胺和达罗他胺。

问题 23:是否认为骨转移 mCRPC 患者可考虑使用核素+NHT 药物?

骨转移与 mCRPC 患者死亡风险相关。一项评估氯化镭^[223Ra]+恩扎卢胺对比恩扎卢胺单药治疗进展期 mCRPC 患者 II 期随机对照研究显示,氯化镭^[223Ra]+恩扎卢胺组 PSA-PFS2(研究开始至后续

治疗 PSA 进展)显著延长(18.7 和 8.41 个月, $P=0.033$), OS(30.8 和 20.6 个月)、rPFS(11.5 和 7.35 个月)、PSA-PFS(8.9 和 3.38 个月)有改善的趋势^[115]。PEACE-3 临床研究纳入 446 例骨转移 mCRPC 患者随机接受氯化镭^[223Ra]+恩扎卢胺和恩扎卢胺治疗,研究结果显示,氯化镭^[223Ra]+恩扎卢胺组在改善 rPFS 方面取得了显著突破,达到了主要研究终点;已报道的安全性数据证实,在应用骨保护剂的前提下,氯化镭^[223Ra]+恩扎卢胺不额外增加患者骨折事件的发生率(12 个月的骨折发生率:2.7% 和 2.6%)^[116]。

推荐意见 23:对于骨转移 mCRPC 患者,已发布的研究结果为氯化镭^[223Ra]+恩扎卢胺方案在骨转移 mCRPC 的应用提供了明确的依据,因此,可首选采用核素+NHT 药物治疗骨转移 mCRPC 患者。

问题 24:mCRPC 患者改变治疗方案的时机应为什么?

EAU 指南推荐理想的治疗改变时机应先于出现症状进展,但目前证据缺乏,二线治疗药物选择仍不明确^[117]。PCWG3 建议提出不再临床受益的概念,从而区分进展和临床需要停止或改变治疗^[118]。

推荐意见 24:当 mCRPC 患者出现症状恶化、新的临床症状或不可耐受的毒副作用时,应考虑改变治疗方案。

(六)前列腺癌骨转移的系统治疗

问题 25:应在什么时间开始治疗前列腺癌骨转移瘤?

骨是前列腺癌最常见的转移部位,骨转移占有前列腺癌转移部位的 88.7%。一项纳入 359 例 CRPC 患者的分析显示,内脏转移伴无明显骨转移、 <6 个骨转移灶和 ≥ 6 个骨转移灶患者的中位 OS 为 18.2、8.1 和 6.1 个月,提示对于内脏转移患者而言,合并骨转移与较差的 OS 率相关^[119]。另外,对于接受氯化镭^[223Ra]治疗的骨转移 mCRPC 患者,既往治疗线数、PSA、PSADT、骨转移灶负荷和 ECOG 与生存预后相关^[120-122]。一项纳入 111 例骨转移前列腺癌患者回顾性分析显示,26% 患者发生骨相关事件,骨相关事件发生前和诊断为骨转移后 6 个月内使用骨改良药物可显著延迟首次骨相关事件发生时间,多变量分析显示,骨痛是骨相关事件的独立风险因素^[123]。

推荐意见 25:对于伴骨转移的前列腺癌患者,建议出现以下情况时开始骨转移瘤治疗:PSA 升



高、骨痛增加和骨转移灶增加。

问题 26: 对于骨转移前列腺癌患者, 在维持 ADT 的基础上, 联合哪些治疗手段可提高患者生存获益?

骨转移治疗目标是缓解骨痛、减少骨折和延长生存。除前列腺癌抗肿瘤治疗外, 当前可选的针对骨转移瘤治疗手段有骨改良药物、核素治疗、放疗、手术治疗和镇痛药物^[71, 124]。骨改良药物仅可改变骨微环境, 缓解骨转移引起的骨相关事件^[125-127]。放疗的疗效尚存在争议且会降低患者的生活质量评分^[128-129], 少数患者可能需要手术治疗, 其目的多为增加脊柱和四肢骨的稳定性, 改善脊髓或神经功能, 缓解疼痛和肿瘤局部控制^[130]。放射性核素治疗是前列腺癌骨转移一种重要的治疗手段, 可选择的治疗药物有锶-89、氯化镭^[223Ra]和 PSMA 介导。锶-89 属 β 射线治疗, 主要用于前列腺癌骨转移导致骨痛的止痛治疗。氯化镭^[223Ra] 衰变产生高能 α 粒子, 相比 β 射线, 辐射损伤能力强而穿透力弱。ALSYMPCA 研究纳入 921 例有症状骨转移 CRPC 患者随机接受氯化镭^[223Ra] + 最佳支持治疗或安慰剂 + 最佳支持治疗, 两组中位 OS 分别为 14.9 和 11.3 个月 ($P < 0.001$), 骨相关事件发生率分别为 33% 和 38% ($P = 0.000\ 37$)^[131]。839 例有症状或无症状的骨转移 CRPC 患者接受氯化镭^[223Ra] 单药或联合治疗的研究显示, 中位 OS 为 16 个月, 与单用氯化镭^[223Ra] 的患者相比, 氯化镭^[223Ra] + 阿比特龙、恩扎卢胺 ± 地舒单抗的 OS 更优^[132]。PSMA 介导的核素靶向治疗常用的是 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, VISION 临床研究显示, 在标准治疗基础上联合 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 可显著提高患者的中位 rPFS (8.7 和 3.4 个月; $HR = 0.40$, 99.2% CI : 0.29 ~ 0.57, $P < 0.001$) 和 OS (15.3 和 11.3 个月; $HR = 0.62$, 95% CI : 0.52 ~ 0.74, $P < 0.01$), 但生活质量未受到不利影响^[133]。

推荐意见 26: 对于骨转移前列腺癌患者, 在维持 ADT 的基础上, 为了提高患者的生存获益, 建议选择联合氯化镭^[223Ra]、¹⁷⁷Lu-PSMA-617 和 NHT 药物。

问题 27: 哪些骨转移前列腺癌患者可考虑使用氯化镭^[223Ra] 治疗?

ALSYMPCA III 期研究显示, 氯化镭^[223Ra] 可改善伴症状性骨转移 mCRPC 患者的 OS 及健康相关生活质量, 此外, 无论患者基线时骨转移病灶数量、阿片类药物的使用状况如何或有无疼痛, 氯化镭^[223Ra] 均可有效改善生存^[131]。一项前瞻性 3b 研

究纳入 839 例有症状或无症状的骨转移 CRPC 患者接受氯化镭^[223Ra] 单药或联合治疗, 结果显示, 中位 OS 为 16 个月, 基线时无疼痛患者 OS 优于轻度或中度/重度疼痛患者 (中位 OS: 未达到和 14 或 11 个月)^[132]。

推荐意见 27: 无论是有症状或无症状的骨转移前列腺癌患者, 氯化镭^[223Ra] 治疗均可有效提高患者生存获益, 并改善其生活质量。

问题 28: 哪些骨转移前列腺癌患者应首选氯化镭^[223Ra] + 恩扎卢胺治疗?

恩扎卢胺是一种二代 ARi 药物^[134], 参与 DNA 损伤修复途径, 下调 DDR 基因表达, 使癌细胞更易受到氯化镭^[223Ra] 诱导的 DNA 双链断裂效应影响, 不影响氯化镭^[223Ra] 的吸收, 使得氯化镭^[223Ra] 可以发挥全部疗效, 在骨格外仍可有效控制肿瘤, 联合疗法可产生协同的抗增生效果, 在不影响骨微观结构的前提下增强抗肿瘤功效, 抑制骨的异常更替^[135]。PEACE-3 研究纳入 446 例骨转移 mCRPC 患者, 患者入选标准主要有无症状或轻度症状、WHO 功能状态 (performance status, PS) 评分为 0 或 1 分、既往未接受过恩扎卢胺或氯化镭^[223Ra] 治疗、无已知的内脏转移病灶等, 结果显示, 氯化镭^[223Ra] + 恩扎卢胺组相比恩扎卢胺组降低进展风险达 31% (rPFS: 19.4 和 16.4 个月, $P = 0.000\ 9$), OS 显著延长 (42.3 和 35 个月, $P = 0.0031$), 耐受性良好^[136]。

推荐意见 28: 对于首选氯化镭^[223Ra] + 恩扎卢胺治疗的骨转移前列腺癌患者, 应符合标准包括: (1) 无症状或轻度症状; (2) WHO PS 为 0 或 1 分; (3) 既往未接受过氯化镭^[223Ra] 治疗; (4) 无已知的内脏转移病灶。

问题 29: 对于接受氯化镭^[223Ra] 治疗的患者, 应采用的疗效评价指标有哪些?

ALSYMPCA 试验证实氯化镭^[223Ra] 治疗期间总碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 的动态变化对监测可能是有价值的^[137]。《骨转移性去势抵抗性前列腺癌 ²²³Ra 核素治疗安全共识》推荐^[138], 氯化镭^[223Ra] 治疗期间要注意碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、LDH 及 PSA 等与疗效相关指标的评估。在氯化镭^[223Ra] 治疗后每 12 周均应进行影像学评估, 包括 ^{99m}Tc-MDP 全身骨显像、CT、MRI 或者 PET/CT 等。需要注意的是, 氯化镭^[223Ra] 治疗 3 个月内, 可能出现骤升现象, 即 PSA、临床或影像进展, 但不应以此作为停止治疗



的依据。在氯化镭[^{223}Ra]治疗过程中,推荐每4周分别进行简明疼痛问卷评估并与基线进行对比,判断患者疼痛缓解或进展情况。治疗过程中一旦出现骨痛进展,应考虑联合使用镇痛药、骨保护剂或更换治疗方案。

推荐意见 29:对于接受氯化镭[^{223}Ra]治疗的患者,建议通过影像学检查、PSA、ALP、LDH 检查和疼痛评分进行疗效评价。

(七)前列腺癌患者的生活质量管理

问题 30:对于接受根治性治疗的局限性前列腺癌患者,重点关注的长期生活质量包括哪些方面?

一项横断面调查分析显示,病耻感影响前列腺癌患者的心理健康,包括焦虑和抑郁、疾病不确定感及生活质量^[139]。针对 293 例接受根治性放疗的前列腺癌患者分析显示,尿路症状、胃肠道症状和疲乏与生活质量相关^[140]。一项 6 258 例接受 RP 前列腺癌患者分析显示,膀胱炎、胃肠道不良反应和尿路狭窄与较差的一般生活质量相关(均 $P < 0.01$),术后放疗患者的生活质量将进一步恶化^[141]。有综述表明,RP 对患者排尿和性功能有负面影响,EBRT 对肠道功能有负面影响^[142]。《前列腺癌药物去势治疗随访管理中国专家共识》指出,药物去势治疗中较为严重的并发症主要为代谢综合征、心脑血管疾病、骨吸收以及心理健康问题^[143]。

推荐意见 30:对于接受根治性治疗的局限性前列腺癌患者,应重点关注的长期生活质量包括尿控功能、性功能、肠道功能、心理状况、ADT 治疗引起的心血管和骨折风险。

问题 31:患者使用 NHT 治疗期间,严重影响患者生活质量的不良反应有哪些?

瑞维鲁胺和阿比特龙引起的药物性肝损伤导致多种后果,影响生活质量^[144]。阿比特龙需要与糖皮质激素联合应用,可引起盐皮质激素水平升高,导致高血压、低钾血症和体液潴留等盐皮质激素堆积相关不良事件,对于有心功能不全、心梗等病史的患者需引起注意^[120]。阿帕他胺可诱发皮疹、脓疱、瘙痒、压痛等,可能影响生活自理活动或睡眠,甚至死亡^[145-146]。达罗他胺的血脑屏障穿透率仅为同类 ARi 的 1/10,减少中枢神经系统不良反应。与阿帕他胺相比,达罗他胺皮疹、跌倒和骨折风险显著更低;与恩扎卢胺相比,达罗他胺引起跌倒、癫痫、疲乏/严重疲乏等风险显著更低。同时,达罗他胺是唯一与多西他赛联用且未增加副反应

的 NHT 药物^[113,147-152]。

专家推荐意见 31:使用 NHT 治疗期间影响生活质量的毒副作用有皮疹、跌倒、肝损伤、癫痫、心血管事件和疲乏。

问题 32:对于新型内分泌药物开始给药前,是否推荐常规咨询患者同期使用的其他药物?

NHT 药物有与其他药物有相互影响的风险。阿帕他胺和恩扎卢胺可与细胞色素 P450 (CYP) 3A4、CYP2C9 和 CYP2C19 相互作用,这些酶代谢高达 50% 的药物。SPARTAN 试验的事后分析显示,接受阿帕他胺并同时服用 α 受体阻滞剂或抗抑郁药的患者跌倒的风险增加,也有可能尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶、p-糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白和有机阴离子转运多肽 1B1 相互作用,而恩扎卢胺也可能与 CYP2C8 抑制剂或诱导剂相互作用。因此,为了降低药物相互作用的风险,各自的处方信息建议医师避免与这些药物同时使用阿帕他胺或恩扎卢胺^[153-154]。达罗他胺是乳腺癌耐药蛋白、p-糖蛋白和 CYP3A4 底物^[155],药物相互作用的频率低于阿帕他胺或恩扎卢胺^[156]。阿比特龙是 CYP2C8、CYP2Y6 和 CYP1A2 的抑制剂^[157],还是 CYP3A4 的底物^[158],需与强的松联用避免其抑制类固醇引起的皮质醇水平下降^[159]。

推荐意见 32:对于计划接受 NHT 治疗的患者,建议常规了解患者的合并药物,选择药物相互作用少的 NHT 药物,从而避免因药物相互作用导致疗效和生活质量降低。

三、展望

规范化前列腺癌全程管理,从而改善患者生存预后并提升生活质量,是前列腺癌诊疗发展的方向。随着对前列腺癌疾病认识的不断深入,基因检测的应用、新药物的出现,及新的诊疗技术的发展,制定与更新专家共识,及时提供临床诊疗推荐意见,对推动临床诊治水平的提高和中国前列腺癌全程管理的进步有重要意义。

共识专家组顾问 叶定伟(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、何志嵩(北京大学第一医院泌尿外科)、史本康(山东大学齐鲁医院泌尿外科)、魏强(四川大学华西医院泌尿外科)、邢金春(厦门大学附属第一医院泌尿外科)、邹青(江苏省肿瘤医院泌尿外科)、朱绍兴(福建医科大学附属协和医院泌尿外科)

执笔专家(按姓氏汉语拼音字母排序) 陈守臻(山东大学齐鲁医院泌尿外科)、戴波(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、范宇(北京大学第一医院泌尿外科)、苏一鸣(福建医科大学附属协和医院泌尿外科)、徐子程(江苏省肿瘤医院泌尿外科)、曾浩(四川大学华西医院泌尿外科)、张开颜(厦门大学附属第一医院泌尿外科)



参与本次共识审定的专家(按姓氏汉语拼音字母排序) 毕建斌(中国医科大学附属第一医院泌尿外科)、边家盛(山东省肿瘤医院泌尿外科)、曹晓明(山西医科大学附属第一医院泌尿外科)、陈捷(江西省人民医院泌尿外科)、崔殿生(湖北省肿瘤医院泌尿外科)、崔心刚(上海交通大学医学院附属新华医院泌尿外科)、戴波(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、傅斌(南昌大学第一附属医院泌尿外科)、苟欣(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科)、谷欣权(吉林大学中日联谊医院泌尿外科)、郭剑明(复旦大学附属中山医院泌尿外科)、韩邦旻(上海交通大学附属上海第一人民医院泌尿外科)、韩从辉(徐州市中心医院泌尿外科)、何朝宏(河南省肿瘤医院泌尿外科)、何志嵩(北京大学第一医院泌尿外科)、胡志全(华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科)、蒋军辉(宁波市第一医院泌尿外科)、黎承杨(广西医科大学第一附属医院泌尿外科)、李磊(西安交通大学第一医院泌尿外科)、李永红(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科)、林天歆(中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科)、刘明(北京医院泌尿外科)、刘南(重庆大学附属肿瘤医院泌尿外科)、吕忠(常州市武进人民医院泌尿外科)、马利民(南通大学附属医院泌尿外科)、齐琳(中南大学湘雅医院泌尿外科)、秦卫军(空军军医大学西京医院泌尿外科)、史本康(山东大学齐鲁医院泌尿外科)、孙忠全(复旦大学附属华东医院泌尿外科)、王春喜(吉林大学第一医院泌尿外科)、魏强(四川大学华西医院泌尿外科)、吴芃(南方医科大学南方医院泌尿外科)、邢金春(厦门大学附属第一医院泌尿外科)、薛波新(苏州大学附属第二医院泌尿外科)、薛学义(福建医科大学附属第一医院泌尿外科)、杨勇(北京大学肿瘤医院泌尿外科)、姚旭东(同济大学附属第十人民医院泌尿外科)、叶定伟(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、余志贤(温州医科大学附属第一医院泌尿外科)、俞洪元(浙江省台州医院泌尿外科)、张爱莉(河北医科大学第四医院泌尿外科)、张宁(北京安贞医院泌尿外科)、张雪培(郑州大学第一附属医院泌尿外科)、周广臣(苏北人民医院泌尿外科)、朱绍兴(福建医科大学附属协和医院泌尿外科)、邹青(江苏省肿瘤医院泌尿外科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- 顾秀瑛, 郑荣寿, 张思维, 等. 2000—2014 年中国肿瘤登记地区前列腺癌发病趋势及年龄变化分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(6): 586-592. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-9624.2018.06.006.
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- Zeng HM, Chen WQ, Zheng RS, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- 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. DOI: 10.3321/j.issn:0529-5815.2008.12.012.
- Kasisvisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19): 1767-1777. DOI: 10.1056/NEJMoa1801993.
- Hugosson J, Månsson M, Wallström J, et al. Prostate cancer screening with PSA and MRI followed by targeted biopsy only[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(23): 2126-2137. DOI: 10.1056/NEJMoa2209454.
- Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 100-109. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.
- Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 917-928. DOI: 10.1056/NEJMoa1910038.
- Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy[J]. *BJU Int*, 2015, 115(4): 562-570. DOI: 10.1111/bju.12938.
- Patel N, Cricco-Lizza E, Kasabwala K, et al. The role of systematic and targeted biopsies in light of overlap on magnetic resonance imaging ultrasound fusion biopsy[J]. *Eur Urol Oncol*, 2018, 1(4): 263-267. DOI: 10.1016/j.euo.2018.03.009.
- Exterkate L, Wegelin O, Barentsz JO, et al. Is there still a need for repeated systematic biopsies in patients with previous negative biopsies in the era of magnetic resonance imaging-targeted biopsies of the prostate[J]. *Eur Urol Oncol*, 2020, 3(2): 216-223. DOI: 10.1016/j.euo.2019.06.005.
- Preisser F, Theissen L, Wenzel M, et al. Performance of combined magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided and systematic biopsy of the prostate in biopsy-naïve patients and patients with prior biopsies[J]. *Eur Urol Focus*, 2021, 7(1): 39-46. DOI: 10.1016/j.euf.2019.06.015.
- Bosch D, van der Velden KJM, Oving IM, et al. The impact of baseline PSMA PET/CT Versus CT on outcomes of ²²³Ra therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(4): 541-547. DOI: 10.2967/jnumed.123.266654.
- Fendler WP, Weber M, Iravani A, et al. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24): 7448-7454. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1050.
- Weber M, Fendler WP, Ravi Kumar AS, et al. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography-detected disease extent and overall survival



- of patients with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: an international multicenter retrospective study[J]. *Eur Urol*, 2024, 85(6): 511-516. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.01.019.
- [19] Wu SY, Boreta L, Shinohara K, et al. Impact of staging ^{68}Ga -PSMA-11 PET scans on radiation treatment plans in patients with prostate cancer[J]. *Urology*, 2019, 125: 154-162. DOI:10.1016/j.urology.2018.09.038.
- [20] Onal C, Guler OC, Erpolat P, et al. Evaluation of treatment outcomes of prostate cancer patients with lymph node metastasis treated with definitive radiotherapy: comparative analysis of PSMA PET/CT and conventional imaging[J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49(8): e383-e389. DOI:10.1097/RLU.0000000000005284.
- [21] Fendler WP, Ferdinandus J, Czernin J, et al. Impact of ^{68}Ga -PSMA-11 PET on the management of recurrent prostate cancer in a prospective single-arm clinical trial [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(12): 1793-1799. DOI: 10.2967/jnumed.120.242180.
- [22] Su HC, Zhu Y, Hu SL, et al. The Value of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT-Guided Surgery for identifying and locating lymph node metastasis in prostate cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(2): 653-659. DOI:10.1245/s10434-018-6805-y.
- [23] Klingenberg S, Jochimsen MR, Uhløi BP, et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT for primary lymph node and distant metastasis nm staging of high-risk prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 214-220. DOI:10.2967/jnumed.120.245605.
- [24] Jiao JH, Zhang JJ, Wen WH, et al. Prostate-specific membrane antigen-targeted surgery in prostate cancer: accurate identification, real-time diagnosis, and precise resection[J]. *Theranostics*, 2024, 14(7): 2736-2756. DOI: 10.7150/thno.95039.
- [25] Berrens AC, Scheltema M, Maurer T, et al. Delphi consensus project on prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted surgery-outcomes from an international multidisciplinary panel[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(10): 2893-2902. DOI:10.1007/s00259-023-06524-6.
- [26] Yaow CYL, Lee HJ, Teoh SE, et al. Local therapy on clinically lymph node-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Urol Oncol*, 2024, 7(3): 355-364. DOI:10.1016/j.euo.2023.09.002.
- [27] Jang TL, Patel N, Faiena I, et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy with adjuvant radiotherapy versus radiotherapy plus androgen deprivation therapy for men with advanced prostate cancer[J]. *Cancer*, 2018, 124(20): 4010-4022. DOI:10.1002/cncr.31726.
- [28] Yasar B, Suh YE, Chapman E, et al. Simultaneous focal boost with stereotactic radiation therapy for localized intermediate- to high-risk prostate cancer: primary outcomes of the SPARC phase 2 trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 120(1): 49-58. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.03.009.
- [29] Deodato F, Ferro M, Bonome P, et al. Stereotactic body radiotherapy (SIB-VMAT technique) to dominant intraprostatic lesion (DIL) for localized prostate cancer: a dose-escalation trial (DESTROY-4) [J]. *Strahlenther Onkol*, 2024, 200(3): 239-249. DOI:10.1007/s00066-023-02189-0.
- [30] Tree AC, Ostler P, van der Voet H, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): 1308-1320. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00517-4.
- [31] Qureshy SA, Diven MA, Ma XY, et al. Differential use of radiotherapy fractionation regimens in prostate cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(10): e2337165. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37165.
- [32] Roach M, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(10): 1904-1911. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.004.
- [33] Roach M, Moughan J, Lawton CAF, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1504-1515. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30528-X.
- [34] Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(34): 5366-5373. DOI:10.1200/JCO.2006.10.5171.
- [35] Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? update of the long-term survival results of the GETUG-01 randomized study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 96(4): 759-769. DOI:10.1016/j.ijrobp.2016.06.2455.
- [36] Murthy V, Maitre P, Kannan S, et al. Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(11): 1234-1242. DOI:10.1200/JCO.20.03282.
- [37] Andruska N, Fischer-Valuck BW, Waters M, et al. Survival outcomes in men with unfavorable intermediate-risk and high-risk prostate cancer treated with prostate-only versus whole pelvic radiation therapy[J]. *J Urol*, 2022, 207(6): 1227-1235. DOI:10.1097/JU.0000000000002455.
- [38] Vale CL, Fisher D, Kneebone A, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data[J]. *Lancet*, 2020, 396(10260): 1422-1431. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8.
- [39] Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10260): 1413-1421. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1.
- [40] Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1331-1340. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3.
- [41] Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1341-1352. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30454-X.



- [42] Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. Adjuvant versus early salvage radiation therapy for men at high risk for recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer and the risk of death[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(20): 2284-2293. DOI:10.1200/JCO.20.03714.
- [43] Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. Adjuvant versus early salvage radiation therapy after radical prostatectomy for pN1 prostate cancer and the risk of death[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(20):2186-2192. DOI:10.1200/JCO.21.02800.
- [44] Fang AM, Jackson J, Gregg JR, et al. Surgical management and considerations for patients with localized high-risk prostate cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, 25(1): 66-83. DOI:10.1007/s11864-023-01162-4.
- [45] Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care[J]. *Nat Rev Urol*, 2020, 17(3):177-188. DOI:10.1038/s41585-020-0287-y.
- [46] Efsthathiou E, Davis JW, Pisters L, et al. Clinical and biological characterisation of localised high-risk prostate cancer: results of a randomised preoperative study of a luteinising hormone-releasing hormone agonist with or without abiraterone acetate plus prednisone[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(4):418-424. DOI:10.1016/j.eururo.2019.05.010.
- [47] Devos G, Tosco L, Baldewijns M, et al. ARNEO: a randomized phase II trial of neoadjuvant degarelix with or without apalutamide prior to radical prostatectomy for high-risk prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2023, 83(6): 508-518. DOI:10.1016/j.eururo.2022.09.009.
- [48] Ma TM, Sun Y, Malone S, et al. Sequencing of androgen-deprivation therapy of short duration with radiotherapy for nonmetastatic prostate cancer (SANDSTORM): a pooled analysis of 12 randomized trials [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4): 881-892. DOI: 10.1200/JCO.22.00970.
- [49] Liu W, Yao Y, Liu X, et al. Neoadjuvant hormone therapy for patients with high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Asian J Androl*, 2021, 23(4): 429-436. DOI:10.4103/aja.aja_96_20.
- [50] Bandini M, Fossati N, Gandaglia G, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatment in high-risk prostate cancer[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(4): 425-438. DOI:10.1080/17512433.2018.1429265.
- [51] Montgomery B, Tretiakova MS, Joshua AM, et al. Neoadjuvant enzalutamide prior to prostatectomy[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2169-2176. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1357.
- [52] Zhuang J, Wang Y, Zhang S. ASCO GU 2024: Neoadjuvant darolutamide plus androgen deprivation therapy for high-risk/very high-risk localized prostate cancer: a multicenter, open-labeled, single-arm phase II trial[EB/OL]. [2025-05-19]. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2024/conference-highlights/asco-gu-2024-prostate-cancer/149447-asco-gu-2024-neoadjuvant-darolutamide-plus-an-drogen-deprivation-therapy-for-high-risk-very-high-risk-l-ocalized-prostate-cancer-a-multicenter-open-labeled-sing-le-arm-phase-ii-trial.html>.
- [53] Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, et al. Ten- and 15-yr prostate cancer-specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to lifelong endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the scandinavian prostate cancer group-7[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(4):684-691. DOI:10.1016/j.eururo.2016.03.021.
- [54] Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19):2143-2150. DOI:10.1200/JCO.2014.57.7510.
- [55] Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10338): 1886-1901. DOI: 10.1016/S0140-6736(21) 01790-6.
- [56] Sachdev S, Carroll P, Sandler H, et al. Assessment of postprostatectomy radiotherapy as adjuvant or salvage therapy in patients with prostate cancer: a systematic review[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6:1793-1800. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.2832.
- [57] Mescam GG, Maldonado X, Roubaud G, et al. 1361MO 8-month PSA strongly predicts outcomes of men with metastatic castration-sensitive prostate cancer in the PEACE-1 phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 7): S1162-S1163. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.1493.
- [58] Chang K, Zhang X, Xie L, et al. 1788P Association between deep prostate-specific antigen decline and survival in patients with high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with rezvilutamide in the CHART trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2): S966-S967. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2738.
- [59] Wang SS, Fu C, Zou Q, et al. Efficacy and safety of darolutamide in Chinese patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a subpopulation analysis of the phase 3 ARASENS study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16): e17076. DOI: 10.1200/JCO. 2023.41. 16_suppl.e17076.
- [60] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(1):150-158. DOI:10.1016/j.eururo.2020.08.011.
- [61] Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(23):2197-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892.
- [62] Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(11):1040-1049. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342.
- [63] George DJ, Morgans AK, Constantinovici N, et al. Androgen receptor inhibitors in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(8): e2429783. DOI: 10.1001/jamanetworkopen. 2024.29783.
- [64] Connolly D, Black A, Gavin A, et al. Baseline prostate-specific antigen level and risk of prostate cancer and prostate-specific mortality: diagnosis is dependent on the intensity of investigation[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(2):271-278. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-07-0515.
- [65] King CR. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 121(2):199-203.



- DOI:10.1016/j.radonc.2016.10.026.
- [66] Kazama A, Saito T, Takeda K, et al. Achieving PSA < 0.2 ng/ml before radiation therapy is a strong predictor of treatment success in patients with high-risk locally advanced prostate cancer[J]. *Prostate Cancer*, 2019, 2019: 4050352. DOI:10.1155/2019/4050352.
 - [67] Kim M, Lee J, Jeong CW, et al. Prostate-specific antigen kinetic profiles during androgen deprivation therapy as prognostic factors in castration-resistant prostate cancer [J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(5): 203. e1-9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.01.017.
 - [68] Soga N, Arima K, Sugimura Y. Undetectable level of prostate specific antigen (PSA) nadir predicts PSA biochemical failure in local prostate cancer with delayed-combined androgen blockade[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38(9):617-622. DOI:10.1093/jjco/hyn071.
 - [69] Parikh M, Tangen C, Hussain MHA, et al. Three- and seven-month prostate-specific antigen levels as prognostic markers for overall survival in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: results from SWOG S1216, a phase 3 randomized trial of androgen deprivation plus orteronel or bicalutamide[J]. *Eur Urol Oncol*, 2024:S2588-9311(24) 00054-3. DOI:10.1016/j.euo.2024.03.001.
 - [70] Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18):2098-2106. DOI:10.1200/JCO.2015.64.9285.
 - [71] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 前列腺癌诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 98-105.
 - [72] Saad F, Vjaters E, Shore ND, et al. LBA68 Efficacy and safety of darolutamide plus androgen-deprivation therapy (ADT) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) from the phase III ARANOTE trial[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(Suppl 2):S1257-S1258. DOI: DOI:10.1016/j.annonc.2024.08.2311.
 - [73] Hussain M, Fizazi K, Shore ND, et al. metastatic hormone-sensitive prostate cancer and combination treatment outcomes: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(6):807-820. DOI:10.1001/jamaoncol.2024.0591.
 - [74] Wala J, Nguyen P, Pomerantz M. Early treatment intensification in metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(20): 3584-3590. DOI: 10.1200/JCO.23.00723.
 - [75] Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12):1132-1142. DOI:10.1056/NEJMoa2119115.
 - [76] Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design[J]. *Lancet*, 2022, 399(10336):1695-1707. DOI:10.1016/S0140-6736(22) 00367-1.
 - [77] Wenzel M, Wagner N, Hoeh B, et al. Survival of patients with lymph node versus bone versus visceral metastases according to CHARTED/LATITUDE criteria in the era of intensified combination therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. *Prostate*, 2024, 84(14): 1320-1328. DOI:10.1002/pros.24767.
 - [78] Cussenot O, Timms KM, Perrot E, et al. Tumour-based mutational profiles predict visceral metastasis outcome and early death in prostate cancer patients[J]. *Eur Urol Oncol*, 2024, 7(3):597-604. DOI:10.1016/j.euo.2023.12.003.
 - [79] Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5):686-700. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
 - [80] Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(20):2294-2303. DOI:10.1200/JCO.20.03488.
 - [81] Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA, et al. LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO) -controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(Suppl 5):S1300-S1301. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2101.
 - [82] Gu WJ, Han WQ, Luo H, et al. Rezvilutamide versus bicalutamide in combination with androgen-deprivation therapy in patients with high-volume, metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (CHART): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): 1249-1260. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00507-1.
 - [83] Yanagisawa T, Rajwa P, Kawada T, et al. Efficacy of systemic treatment in prostate cancer patients with visceral metastasis: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis[J]. *J Urol*, 2023, 210(3): 416-429. DOI:10.1097/JU.0000000000003594.
 - [84] 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(2): 121-131. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835.
 - [85] 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(32): 2974-2986. DOI: 10.1200/JCO. 19. 00799.
 - [86] Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1):13-24. DOI:10.1056/NEJMoa1903307.
 - [87] Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(5):446-453. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.4853.
 - [88] Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(5): 650-659. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0147.
 - [89] Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, et al. Long-term outcomes and genetic predictors of response to metastasis-directed therapy versus observation in oligometastatic prostate cancer: analysis of STOMP and ORIOLE trials[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(29): 3377-3382.



- DOI:10.1200/JCO.22.00644.
- [90] Dai B, Zhang S, Wan FN, et al. Combination of androgen deprivation therapy with radical local therapy versus androgen deprivation therapy alone for newly diagnosed oligometastatic prostate cancer: a phase II randomized controlled trial[J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(5): 519-525. DOI:10.1016/j.euo.2022.06.001.
- [91] Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA, et al. The efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: a post hoc analysis of ARCHES[J]. *Eur Urol*, 2023, 84(2): 229-241. DOI:10.1016/j.eururo.2023.04.002.
- [92] Vaugier L, Morvan C, Pasquier D, et al. Long-term outcomes and patterns of relapse following high-dose elective salvage radiotherapy and hormone therapy in oligorecurrent pelvic nodes in prostate cancer: OLIGOPELVIS (GETUG-P07) [J]. *Eur Urol*, 2025, 87(1): 73-76. DOI:10.1016/j.eururo.2024.02.013.
- [93] Kelly WK, Halabi S, Carducci M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1534-1540. DOI:10.1200/JCO.2011.39.4767.
- [94] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(2): 138-148. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
- [95] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(5):424-433. DOI:10.1056/NEJMoa1405095.
- [96] Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2):152-160. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.
- [97] Chalker C, Chun B, Sokolova AO. Germline and somatic mutations in prostate cancer: implications for treatment [J]. *Curr Probl Cancer*, 2024, 50:101101. DOI: 10.1016/j.crrprobcancer.2024.101101.
- [98] Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. Prostate cancer, 1version. 2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[EB/OL]. (2024-12-04) [2024-12-12]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>.
- [99] Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(5):740-747. DOI:10.1016/j.eururo.2016.11.033.
- [100] Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(24): 2345-2357. DOI: 10.1056/NEJMoa2022485.
- [101] Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(32):3763-3772. DOI:10.1200/JCO.20.01035.
- [102] Fallah J, Xu J, Weinstock C, et al. Efficacy of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors by individual genes in homologous recombination repair gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer: a US Food and Drug administration pooled analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(14):1687-1698. DOI:10.1200/JCO.23.02105.
- [103] Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, et al. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(11): 1245-1253. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0172.
- [104] Asim M, Tarish F, Zecchini HI, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 374. DOI:10.1038/s41467-017-00393-y.
- [105] Li LK, Karanika S, Yang G, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(480): eaam7479. DOI: 10.1126/scisignal.aam7479.
- [106] Saad F, Armstrong AJ, Thierry-Vuillemin A, et al. 13570 Biomarker analysis and updated results from the Phase III PROpel trial of abiraterone (abi) and olaparib (ola) vs abi and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 7): S1160. DOI:10.1016/j.jannonc.2022.07.1945.
- [107] Shore ND, Clarke N, Armstrong AJ, et al. Efficacy of olaparib (O) plus abiraterone (A) versus placebo (P) plus A in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with single homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in the PROpel trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 4). DOI: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.165.
- [108] Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(18):3339-3351. DOI:10.1200/JCO.22.01649.
- [109] Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(1): 257-264. DOI: 10.1038/s41591-023-02704-x.
- [110] Kostos L, Tran B, Azad AA. Combination of PARP inhibitors and androgen receptor pathway inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Drugs*, 2024, 84(9):1093-1109. DOI:10.1007/s40265-024-02071-y.
- [111] 李永红, 周芳坚. 新型内分泌治疗药物在转移性前列腺癌中的应用建议 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2021, 42(Z2):1-2. DOI:10.3760/cma.j.cn112330-20210908-00001.
- [112] Turco F, Gillesen S, Treglia G, et al. Safety profile of darolutamide versus placebo: a systematic review and meta-analysis[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2024, 27(3):385-392. DOI:10.1038/s41391-023-00775-y.
- [113] Higano C. Enzalutamide, apalutamide, or darolutamide: are apples or bananas best for patients? [J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(6):335-336. DOI:10.1038/s41585-019-0186-2.
- [114] Grossebrummel H, Peter T, Mandelkow R, et al. Cytochrome P450 17A1 inhibitor abiraterone attenuates cellular growth of prostate cancer cells independently from androgen receptor signaling by modulation of oncogenic and apoptotic pathways[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(2):793-800. DOI:10.3892/ijo.2015.3274.



- [115] Maughan BL, Kessel A, McFarland TR, et al. Radium-223 plus Enzalutamide Versus Enzalutamide in Metastatic Castration-Refractory Prostate Cancer: Final Safety and Efficacy Results[J]. *Oncologist*, 2021, 26(12):1006-e2129. DOI:10.1002/onco.13949.
- [116] Gillessen S, Choudhury A, Rodriguez-Vida A, et al. Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACEIII trial combining Ra²²³ with enzalutamide versus enzalutamide alone: An updated safety analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15):5002. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5002.
- [117] Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II -2024 Update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2024, 86(2): 164-182. DOI:10.1016/j.eururo.2024.04.010.
- [118] Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(12):1402-1418. DOI:10.1200/JCO.2015.64.2702.
- [119] Pezaro C, Omlin A, Lorente D, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(2):270-273. DOI:10.1016/j.eururo.2013.10.055.
- [120] Sasaki D, Hatakeyama S, Kawaguchi H, et al. Effects of six-cycle completion and earlier use of radium-223 therapy on prognosis for metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world multicenter retrospective study[J]. *Urol Oncol*, 2022, 40(2): 64. e1-64. e8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.11.005.
- [121] Al-Ezzi EM, Alqaisi HA, Iafolla MAJ, et al. Clinicopathologic factors that influence prognosis and survival outcomes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with Radium-223[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(17): 5775-5782. DOI:10.1002/cam4.4125.
- [122] Yamamoto Y, Okuda Y, Kanaki T, et al. Clinical indicators for predicting prognosis after radium-223 administration in castration-resistant prostate cancer with bone metastases[J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(1):192-198. DOI: 10.1007/s10147-020-01776-w.
- [123] Owari T, Miyake M, Nakai Y, et al. Clinical features and risk factors of skeletal-related events in genitourinary cancer patients with bone metastasis: a retrospective analysis of prostate cancer, renal cell carcinoma, and urothelial carcinoma[J]. *Oncology*, 2018, 95(3): 170-178. DOI: 10.1159/000489218.
- [124] Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12):1650-1663. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.019.
- [125] Body JJ, Casimiro S, Costa L. Targeting bone metastases in prostate cancer: improving clinical outcome[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(6):340-356. DOI:10.1038/nrur.2015.90.
- [126] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(19): 1458-1468. DOI: 10.1093/jnci/94.19.1458.
- [127] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会前列腺癌学组. 前列腺癌骨转移多学科诊疗专家共识(2020版)[J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(7): 479-486. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2020.20.2020.
- [128] Ali A, Hoyle A, Haran AM, et al. Association of bone metastatic burden with survival benefit from prostate radiotherapy in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(4): 555-563. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.
- [129] Maruyama K, Tsuji H, Nomiya T, et al. Five-year quality of life assessment after carbon ion radiotherapy for prostate cancer[J]. *J Radiat Res*, 2017, 58(2): 260-266. DOI: 10.1093/jrr/rrw122.
- [130] 南方护骨联盟前列腺癌骨转移专家组. 前列腺癌骨转移诊疗专家共识(2023版)[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2023, 17(3):201-208. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2023.03.001.
- [131] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3): 213-223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
- [132] Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9):1306-1316. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
- [133] Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(12):1091-1103. DOI:10.1056/NEJMoa2107322.
- [134] Rice MA, Malhotra SV, Stoyanova T. Second-generation antiandrogens: from discovery to standard of care in castration resistant prostate cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:801. DOI:10.3389/fonc.2019.00801.
- [135] Suominen MI, Knuuttila M, Schatz CA, et al. Enhanced antitumor efficacy of radium-223 and enzalutamide in the intratibial LNCaP prostate cancer model[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2189. DOI:10.3390/ijms24032189.
- [136] Gillessen S, Choudhury A, Saad F, et al. LBA1 A randomized multicenter open label phase III trial comparing enzalutamide vs a combination of Radium-223 (Ra223) and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): First results of EORTC-GUCC 1333/PEACE-3[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(Suppl 2):S1254.
- [137] Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, et al. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5):1090-1097. DOI:10.1093/annonc/mdx044.
- [138] 中国医疗保健国际促进交流会泌尿健康促进分会, 中国研究型医院学会泌尿科学专业委员会, 中华医学会核医学分会治疗学组. 骨转移性去势抵抗性前列腺癌²²³Ra核素治疗安全共识[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2022, 27(5): 373-380,385. DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2022.05.002.
- [139] Pan SC, Wang LJ, Zheng L, et al. Effects of stigma, anxiety and depression, and uncertainty in illness on quality of life in patients with prostate cancer: a cross-sectional analysis[J]. *BMC Psychol*, 2023, 11(1):129. DOI:10.1186/s40359-023-01159-6.
- [140] Spampinato S, Rancati T, Waskiewicz JM, et al. Patient-reported persistent symptoms after radiotherapy and association with quality of life for prostate cancer survivors[J]. *Acta Oncol*, 2023, 62(11): 1440-1450. DOI:



- 10.1080/0284186X.2023.2259597.
- [141] Baskin A, Cowan JE, Braun A, et al. Long-term complications and health-related quality of life outcomes after radical prostatectomy with or without subsequent radiation treatment for prostate cancer[J]. *Urol Oncol*, 2023, 41(10): 429. e9-429. e14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2023.06.003.
- [142] Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, et al. Association between radiation therapy, surgery, or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years[J]. *JAMA*, 2017, 317(11):1126-1140. DOI:10.1001/jama.2017.1704.
- [143] 中国前列腺癌研究协作组. 前列腺癌药物去势治疗随访管理中国专家共识(2024 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(4): 33-43. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20240206-00067.
- [144] 中国促进会泌尿健康促进分会, 中国研究型医院学会泌尿外科专业委员会. 前列腺癌新型内分泌治疗安全共识[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2018, 23(6): 409-417. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2018.06.003.
- [145] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 阿帕他胺皮肤不良事件处理专家指导意见[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2022, 36(1):1-5. DOI:10.13735/j.cjdv.1001-7089.202108176.
- [146] 张一鸣, 温勇, 许鹏, 等. 阿帕他胺治疗前列腺癌发生皮疹 7 例报告及文献回顾[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2022, 27(12): 1009-1012, 1035. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2022.12.005.
- [147] Crawford ED, Schellhammer PF, McLeod DG, et al. Androgen receptor targeted treatments of prostate cancer: 35 years of progress with antiandrogens[J]. *J Urol*, 2018, 200(5):956-966. DOI:10.1016/j.juro.2018.04.083.
- [148] Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:12007. DOI: 10.1038/srep12007.
- [149] Zurth C, Sandman S, Trummel D, et al. Higher blood-brain barrier penetration of ¹⁴C-apalutamide and ¹⁴C-enzalutamide compared to ¹⁴C-darolutamide in rats using whole-body autoradiography[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(suppl 7): 156. DOI:10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.156.
- [150] Pajouhesh H, Lenz GR. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs[J]. *NeuroRx*, 2005, 2(4):541-553. DOI:10.1602/neurorx.2.4.541.
- [151] Shore N, Garcia-Horton V, Terasawa E, et al. Safety differences across androgen receptor inhibitors in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Future Oncol*, 2023, 19(5):385-395. DOI:10.2217/fon-2022-1123.
- [152] Helsén C, Van den Broeck T, Voet A, et al. Androgen receptor antagonists for prostate cancer therapy[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(4): T105-118. DOI: 10.1530/ERC-13-0545.
- [153] Del Re M, Fogli S, Derosa L, et al. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 55: 71-82. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.03.001.
- [154] Pollock YG, Smith MR, Saad F, et al. Predictors of falls and fractures in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with apalutamide (APA) plus ongoing androgen deprivation therapy (ADT)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15):5025. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5025.
- [155] Shore N, Zurth C, Fricke R, et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial[J]. *Target Oncol*, 2019, 14:527-539. DOI:10.1007/s11523-019-00674-0.
- [156] Appukkuttan S, Ko G, Fu C, et al. Drug-drug interaction potential among patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with novel androgen receptor inhibitors[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2024, 24(5):325-333. DOI:10.1080/14737140.2024.2328778.
- [157] Hoy SM. Abiraterone acetate: a review of its use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Drugs*, 2013, 73: 2077-2091. DOI: 10.1007/s40265-013-0150-z.
- [158] Bernard A, Vaccaro N, Acharya M, et al. Impact on abiraterone pharmacokinetics and safety: open-label drug-drug interaction studies with ketoconazole and rifampicin[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2015, 4: 63-73. DOI:10.1002/cpdd.132.
- [159] Chi KN, Tolcher A, Lee P, et al. Effect of abiraterone acetate plus prednisone on the pharmacokinetics of dextromethorphan and theophylline in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71:237-244. DOI:10.1007/s00280-012-2001-0.

