· 论著-临床研究 ·

多西他赛联合内分泌疗法治疗转移性激素敏感性前列腺癌疗效:单中心经验分析*

田齐星[1] 张志强[1] 陈磊[1] 张志辉[1] 叶青林[1] 洪谦[1] 邢伟阳[1] 于德新[1] 谢栋栋[1]

［摘要］ **目的**:探讨转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer,mHSPC)患者接受多西他赛+雄激素剥夺疗法(androgen-deprivation therapy,ADT)治疗的有效性及影响因素。**方法**:回顾性分析 2015 年 2 月—2018 年 3 月在我院新诊断为 mHSPC 并接受多西他赛+ADT 联合治疗的患者的临床资料,对影响联合治疗有效性的相关临床因素进行分析。**结果**:本研究共纳入 75 例 mHSPC 患者,治疗有效定义为化疗 4 个周期后前列腺特异性抗原(PSA)较基线下降≥50%,且影像学改变按照 RECIST 标准无进展。有 49 例患者联合治疗有效,26 例患者疗效较差。单因素回归分析显示患者的体重指数(BMI)、肿瘤初始 T 分期、淋巴结转移、肿瘤负荷、PSA 水平、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、总胆固醇及甘油三酯水平与联合治疗的疗效具有显著相关性($P<0.05$),而吸烟饮酒、是否合并高血压及糖尿病、美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能评分、Gleason 评分与联合治疗有效性无相关性($P>0.05$)。进行多因素回归分析显示仅高负荷 mHSPC($OR=81.09$,95%CI:1.86~353.67,$P=0.02$)、NLR($OR=0.007$,95%CI:0.001~0.300,$P=0.01$)及总胆固醇水平($OR=0.05$,95%CI:0.003~0.860,$P=0.04$)与联合治疗的疗效具有显著相关性。**结论**:对于 mHSPC 患者,初诊时肿瘤负荷、NLR 及总胆固醇水平是多西他赛化疗有效性的预测因素。

［关键词］ 前列腺癌;激素敏感性;多西他赛;内分泌治疗;化疗
DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.05.001
［中图分类号］ R737.25 ［文献标志码］ A

Efficacy of docetaxel combined with ADT in the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a single-center experience

TIAN Qixing ZHANG Zhiqiang CHEN Lei ZHANG Zhihui YE Qinglin HONG Qian XING Weiyang YU Dexin XIE Dongdong
(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230601, China)
Corresponding author: XIE Dongdong, E-mail: xiedd_urology@163.com

Abstract **Objective**: To investigate the predictive factors of the effectiveness of docetaxel+androgen-deprivation therapy(ADT) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). **Methods**: We retrospectively analyzed the clinical data of patients who were newly diagnosed with mHSPC in Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University and received docetaxel + ADT combination therapy from February 2015 to March 2018, and the clinical factors were analyzed. **Results**: A total of 75 mHSPC patients were enrolled in this study. Treatment effectiveness was defined as a PSA drop of ≥50% from baseline after 4 cycles of chemotherapy, and without progression according to RECIST criteria. Combined therapy was effective in 49 patients, and the efficacy in 26 patients was poor. Univariate regression analysis showed the patient's body mass index (BMI), tumor initial T stage, lymph node metastasis, primary tumor burden, PSA level, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), the level of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, total cholesterol and triglyceride showed a significant correlation with the chemohormonal therapy effectiveness ($P<0.05$). While smoking and drinking, whether with hypertension and diabetes, ECOG score and Gleason score were not associated with the effectiveness of combination therapy ($P>0.05$). Further multivariate analysis showed that only high-volume mHSPC ($OR=81.09$, 95% CI: 1.86-353.67, $P=0.02$), NLR ($OR=0.007$, 95%CI: 0.001-0.300, $P=0.01$) and total cholesterol ($OR=0.05$, 95%CI: 0.003-0.860, $P=0.04$) showed a significant correlation with the efficacy of combination therapy. **Conclusion**: Tumor burden, NLR and total cholesterol level at initial diagnosis are predictors of the effectiveness of combination therapy in mHSPC patients.

Key words prostate cancer; hormone-sensitive; docetaxel; endocrine therapy; chemotherapy

*基金项目:安徽省高校自然科学研究项目(No:KJ2019A0255)
[1]安徽医科大学第二附属医院泌尿外科(合肥,230601)
通信作者:谢栋栋,E-mail:xiedd_urology@163.com

前列腺癌(prostate cancer,PCa)是起源于前列腺腺泡上皮细胞的恶性肿瘤,在世界范围内 PCa 居男性肿瘤发病率第二位,也是男性癌症相关死亡的第五大原因[1]。在我国,PCa 的发病率和死亡率低于欧美国家,但近年来呈现快速增加和低龄化趋势,且 2/3 患者初诊时已经发生转移,转移是 PCa 致死的主要原因[2-3]。

持续雄激素剥夺疗法(ADT)一直是转移性前列腺癌(metastatic prostate cancer,mPC)的基础治疗方案。最近,CHAARTED 和 STAMPEDE 研究表明,ADT 与 6 个疗程的多西他赛联合使用可显著提高转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer,mHSPC)患者的总生存期[4-5]。国内最新指南推荐将 ADT 联合多西他赛化疗(DP 方案)作为首次治疗、能耐受化疗的 mPC 患者的一线标准治疗方案[6]。当前,大多数研究集中在 DP 方案对 mPC 患者的疗效及其预后上,而 DP 方案对 mPC,尤其是 mHSPC 疗效的预测因素研究尚较少。为此,本研究回顾性分析 2015 年 2 月—2018 年 3 月在我院接受多西他赛化疗联合 ADT 治疗的 mHSPC 患者的临床资料,探讨可能影响其疗效的临床因素。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2015 年 2 月—2018 年 3 月在我院新诊断为 mHSPC 并接受多西他赛化疗联合 ADT 治疗的患者 81 例,均签署治疗知情同意书。所有患者均经穿刺活检证实为 PCa,由盆腔 MRI 评价患者初发时 TN 分期,由同位素全身骨扫描评价是否存在骨转移,由腹部 CT 明确是否存在腹腔脏器转移,由胸片或胸部 CT 评价是否存在肺转移,部分患者采用 PET/CT 进行全身评价。mHSPC 患者定义为:①具备病灶转移的证据(按照实体瘤疗效评价标准 RECIST1.1,骨扫描或 CT/MRI 检查证实存在转移病灶)。②激素敏感:内分泌治疗过程中血清睾酮维持于去势水平后(<1.7 mmol/L),出现前列腺特异性抗原(PSA)的下降或影像学缓解。除外治疗过程中因严重不良反应放弃化疗、局限性或局部进展性 PCa 患者、去势抵抗性前列腺癌(CRPC)患者(即血清睾酮维持于去势水平后,PSA 依然连续上升或出现影像学进展)、既往接受过 PCa 相关治疗或因其他肿瘤而行化疗的患者及临床资料不全的患者,最终入组 75 例患者。

记录患者年龄、身高、体重、吸烟饮酒情况、既往高血压和糖尿病病史、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)体能评分、肿瘤初始 T 分期、穿刺病理 Gleason 评分、骨转移及淋巴转移个数、有无内脏转移、前列腺体积、治疗过程中病灶大小变化、治疗前后血清 PSA、血常规、肝肾功能、电解质、血脂等指标水平及联合治疗过程中不良反应发生情况。

1.2 治疗方案

所有患者确诊后均接受持续 ADT(戈舍瑞林 3.6 mg 或亮丙瑞林 3.75 mg 每月 1 次皮下注射,或手术去势)联合雄激素阻断(比卡鲁胺 50 mg 每日 1 次口服)。在治疗开始后 3 个月内给予多西他赛,多西他赛剂量为 75 mg/m^2,第 1 天静脉滴注,每 21 d 重复 1 次,共 6 周期。患者在接受每个周期多西他赛治疗前 12 h、3 h、1 h,口服地塞米松 7.5～9.0 mg,骨转移患者治疗期间使用双膦酸盐类药物治疗。

1.3 疗效评价

每周期开始治疗前行 PSA 检查,每 4 个化疗周期结束后行 MRI-DWI 检查评价病灶变化。由骨骼 ECT 评价骨转移情况,腹盆腔 CT 评价腹盆腔脏器转移情况,胸部 CT 评价是否存在肺转移。化疗有效的标准是 PSA 应答:化疗 4 个周期后 PSA 较基线下降≥50%,且影像学改变按照 RECIST 标准无进展。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析,进行方差齐性检验,正态性检验,符合正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,连续变量为非正态分布数据的,使用四分位数间距及中位数表示,计数资料采用百分比表示。采用受试者工作特征曲线(ROC)确定各临床变量的分界值,使用 logistic 回归分析行单因素及多因素分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征

共 75 例 mHSPC 患者纳入本研究,均获随访,随访时间为 11.2～20.1 个月,中位随访时间为 17.8 个月。患者平均年龄(67.99±7.19)岁,均接受持续 ADT 联合多西他赛化疗,化疗周期为 4～10 个周期(中位数为 6 个周期)。初诊时平均 BMI 为(23.84±3.32) kg/m^2,所有患者中吸烟 46 例(61.33%),饮酒 32 例(42.67%)。合并慢性高血压 34 例(45.33%),合并糖尿病病史 16 例(21.33%)。68 例(90.67%)患者在联合治疗开始前体能状态较好,ECOG 评分 0～1 分;7 例(9.33%)患者体能状态较差,ECOG 评分≥2 分。所有患者均通过经直肠超声引导下前列腺穿刺(TRUS)获取组织病理及 Gleason 评分,其中 6～7 分 12 例(16.00%),8～10 分 63 例(84.00%),大部分初诊 mHSPC 患者的 Gleason 分级较高,经直肠超声探查平均前列腺体积为 47.01(36.29～64.46) cm^3。通过盆腔 MRI 获取原发 PCa 病灶的 T 分期及淋巴结转移情况,其中<T_{2c} 期患者 19 例

(25.33%)，≥T_{2c} 期患者 56 例(74.67%)。24 例(32.00%)患者未见淋巴结转移，其余患者均发生淋巴结转移，其中转移淋巴结≥3 个 44 例(58.67%)。有 13 例(17.33%)患者初诊时伴内脏转移，其中肺转移 4 例，肝转移 1 例，盆腔脏器转移 8 例。高负荷转移性激素敏感性前列腺癌(HVD-mHSPC)定义为：内脏转移和(或)≥4 个骨转移灶，其中至少有一处骨盆或脊柱外的骨转移灶。所有患者中，有 43 例(57.33%)是 HVD-mHSPC 患者，其中有 30 例患者骨转移≥4 处且至少有一处位于骨盆或脊柱外，有 7 例患者骨转移≥4 处且合并内脏转移，有 6 例患者骨转移<4 处但合并内脏转移。患者初诊时 PSA 中位数为 98.91 ng/mL，四分位数间距为 26.44～169.40 ng/mL，其中 PSA≥100 ng/mL 为 37 例(49.33%)。联合治疗前患者实验室检查指标水平分别为：睾酮 9.69(5.04～12.69) ng/mL，中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR) 2.45(1.73～3.11)，血红蛋白(125.53±16.21) g/L，碱性磷酸酶(ALP)109(83～230) U/L，乳酸脱氢酶(LDH)186(157～218) U/L，总胆固醇(TC)(4.81±1.35) mmol/L，甘油三酯(TG)(1.40±0.75) mmol/L。

2.2　各临床指标与 DP 方案有效性的关系

治疗有效的标准是化疗 4 个周期后 PSA 较基线下降≥50%，且影像学改变按照 RECIST 标准无进展。按照此标准，75 例患者中有 49 例治疗有效(疗效好组)，26 例治疗效果未达标准(疗效差组)。在这 26 例疗效较差的患者中，有 20 例(76.92%)患者 PSA 无应答(化疗 4 个周期后 PSA 较基线下降<50%)，有 6 例(23.08%)患者 PSA 应答而肿瘤原发病灶发生影像学进展。对于连续性数值变量，采用受试者工作特征曲线(ROC)确定各临床变量的分界值。对这两组患者初诊时的各临床指标进行单因素回归分析后发现，患者的体重指数(BMI)、肿瘤初始 T 分期、淋巴结转移、HVD-mHSPC、PSA 水平、NLR、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、总胆固醇及甘油三酯水平与 DP 方案的疗效具有显著相关性($P<0.05$)。而吸烟饮酒、是否合并高血压及糖尿病、ECOG 评分、Gleason 评分与联合治疗有效性无相关性($P>0.05$)。将单因素分析中有意义的指标纳入多因素回归模型中，多因素回归分析显示，仅 HVD-mHSPC、NLR、总胆固醇水平与 DP 方案的疗效具有显著相关性($P<0.05$)，其余指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1～2。

2.3　多西他赛化疗相关不良反应发生情况

75 例 mHSPC 患者化疗过程中最常见的不良反应是贫血，其次是淋巴细胞减少、恶心呕吐、中性粒细胞减少、ALT 升高、腹泻和低钾血症，其余不良反应较为少见。按照通用不良事件术语标准 V4.0(CTCAE V4.0)对不良反应分级，其中≥3 级的不良事件包括：呕心呕吐 2 例，中性粒细胞减少和淋巴细胞减少 1 例，严重贫血 1 例，经对症治疗后均缓解，见表 3。

表 1　多西他赛联合 ADT 治疗效果的预测单因素分析

指标	例数	*OR*	95%*CI*	*P*
BMI/(kg·m^{-2})				
>24.97	27	0.18	0.06～0.51	<0.01
≤24.97	48	—		
吸烟				
是	46	1.61	0.61～4.26	0.33
否	29	—		
饮酒				
是	32	1.30	0.49～3.44	0.59
否	43	—		
高血压				
有	34	0.75	0.29～1.95	0.56
无	41	—		
糖尿病				
有	16	0.61	0.20～1.89	0.39
无	59	—		
ECOG 评分/分				
0～1	68	—		
≥2	7	0.51	0.10～2.73	0.43
Gleason 评分/分				
6～7	12	—		
8～10	63	2.15	0.62～7.50	0.23
T 分期				
<T_{2c}	19	—		
≥T_{2c}	56	3.76	1.27～11.13	0.02
淋巴结转移/个				
0～2	31	—		
≥3	44	3.63	1.34～9.83	0.01
HVD-mHSPC				
是	43	3.30	1.23～8.89	0.02
否	32	—		
PSA/(ng·mL^{-1})				
>100	37	4.29	1.52～12.12	<0.01
≤100	38	—		
NLR				
>2.43	38	0.13	0.04～0.39	<0.01
≤2.43	37	—		
ALP/(U·L^{-1})				
>125	29	0.13	0.04～0.37	<0.01
≤125	46	—		
LDH/(U·L^{-1})				
>211	23	0.30	0.10～0.84	0.02
≤211	49	—		
TC/(mmol·L^{-1})				
>5.06	31	0.23	0.08～0.62	<0.01
≤5.06	42	—		
TG/(mmol·L^{-1})				
>1.04	42	0.26	0.09～0.78	0.02
≤1.04	31	—		

表 2 多西他赛联合 ADT 治疗效果的预测多因素分析

指标	例数	*OR*	95%*CI*	*P*
BMI/(kg·m^{-2})				
>24.97	27	0.15	0.01～2.43	0.18
≤24.97	48	—		
T 分期				
<T_{2c}	19	—		
≥T_{2c}	56	11.17	0.74～169.56	0.08
淋巴结转移/个				
0～2	31	—		
≥3	44	7.96	0.43～146.79	0.16
HVD-mHSPC				
是	43	81.09	1.86～353.67	0.02
否	32	—		
PSA/(ng·mL^{-1})				
>100	37	3.51	0.31～40.11	0.31
≤100	38	—		
NLR				
>2.43	38	0.007	0.001～0.30	0.01
≤2.43	37	—		
ALP/(U·L^{-1})				
>125	29	0.07	0.003～1.55	0.61
≤ 125	46	—		
LDH/(U·L^{-1})				
>211	23	2.43	0.14～41.14	0.54
≤211	49	—		
TC/(mmol·L^{-1})				
>5.06	31	0.05	0.003～0.86	0.04
≤5.06	42	—		
TG/(mmol·L^{-1})				
>1.04	42	0.91	0.04～19.04	0.95
≤1.04	31	—		

表 3 多西他赛化疗的不良事件及其 CTCAE 分级

例(%)

不良反应	所有分级	分级≥3
恶心呕吐	21(28.00)	2(2.67)
腹泻	10(13.33)	0
中性粒细胞减少	13(17.33)	1(1.33)
淋巴细胞减少	27(36.00)	1(1.33)
血小板减少	8(10.67)	0
贫血	32(42.67)	1(1.33)
发热性中性粒细胞减少症	—	0
外周性水肿	6(8.00)	0
ALT 升高	12(16.00)	0
血肌酐升高	5(6.67)	0
低钾血症	9(12.00)	0

注:CTCAE,不良事件通用术语标准;ALT,谷丙转氨酶。

3 讨论

ADT 仍然是 mPC 的一线治疗,多西他赛以前仅用于对 ADT 无反应的 mPC 患者,然而两项随机临床试验显示早期联合多西他赛可明显改善 mPC 患者的预后。在 CHAARTED 中,多西他赛将 mHSPC 患者的中位生存期从 44.0 个月增加到 57.6 个月(*HR*=0.61,95%*CI*:0.47～0.80),并将肿瘤进展时间从 11.7 个月延迟到 20.2 个月(*HR*=0.61,95%*CI*:0.51～0.72),特别是 HVD-mHSPC 组,肿瘤控制效果更好[4]。在 STAMPEDE 中,多西他赛使前列腺癌患者的生化复发,进展或死亡的时间延长了 17 个月(*HR*=0.61;95%*CI*:0.53～0.70),总生存期延长了 10 个月(*HR*=0.78,95%*CI*:0.66～0.93)[5]。EAU 最新指南推荐将多西他赛联合 ADT 疗法作为初次出现转移并足够健康,可以接受药物治疗的 PCa 患者的新标准[7]。但是基于中国人群的实践研究较少,经验尚不足。

mPC 患者在持续 ADT 过程中,多在 2 年内进展为转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC),5 年生存率不足 30%[4]。CHAARTED 试验显示与 ADT 组相比,化学激素治疗组进展为 CRPC 的时间延长了(20.2 个月 vs. 11.2 个月,*HR*=0.61,95%*CI*:0.51～0.72)[4]。早期联合多西他赛可明显减缓 mCRPC 的发生,但是在中位 PSA 反应时间 7～8 个月后,往往出现难以避免的化疗耐药(获得性耐药),还有部分患者表现出对多西他赛的原发性耐药,且耐药机制复杂[8-10]。mPC 治疗药物众多,然而目前还不清楚如何合理地使用这些药物。因此,识别治疗反应的预测性生物标志物,从而为临床决策提供依据,优化个体患者的治疗方案尤为重要。

我们的研究结果表明,HVD-mHSPC(*OR*=81.09,95%*CI*:1.86～353.67,*P*=0.02)、NLR(*OR*=0.007,95%*CI*:0.001～0.300,*P*=0.01)、总胆固醇水平(*OR*=0.05,95%*CI*:0.003～0.860,*P*=0.04)与 DP 方案的疗效具有显著相关性。其中高负荷 mHSPC 患者对 DP 方案的反应性较好,而 NLR 和胆固醇水平较高提示 mHSPC 患者对 DP 方案的反应性较差。连碧珺等[11]对 497 例 mHSPC 患者的病例资料研究发现,多西他赛联合内分泌治疗可以延长 HVD-mHSPC 患者的无进展生存期,但低肿瘤负荷患者无明显获益,与我们的研究结果基本一致。肿瘤相关的炎症反应在肿瘤的发生、进展和患者预后中起着重要作用[12]。因此,反映炎症反应的预测性生物标志物可能有助于肿瘤患者的临床诊治。全身性炎症与外周血白细胞的改变有关,NLR 可以反映炎症反应情况。有研究表明,NLR 可以预测多种实体肿瘤的患病风险及预后,包括 PCa[13]。基线 NLR 是 mPC 患者有效的预后生物标志物,与二线化疗患者的生存率,PSA 和 RECIST 反应相关[14]。Kong 等[15]研究发现,胆固醇合成与 PCa 的去势抵抗有关,HMG-CoA 还原酶异常表达是 PCa 恩杂鲁胺耐药

的重要机制，抑制胆固醇合成可以克服 CRPC 患者对恩杂鲁胺的抵抗。有研究指出基线 PSA 是 mHSPC 患者化疗效果的独立预后因素，基线 PSA 5～100 ng/mL 相比于基线 PSA＜5 ng/mL 的患者中位生存期延长（18.3 个月 vs. 12.5 个月，HR＝0.11，95%CI：0.02～0.69）[16]。然而另一项研究显示，基线 PSA 对 mCRPC 患者化疗后的总生存期没有显著影响[17]。因此，基线 PSA 与 mPC 化疗效果的相关性仍具有争议。本研究结果表明，治疗前 PSA 水平与化疗有效性无明显相关性。此外，Gleason 评分可能与化疗效果相关，在一项荟萃分析中指出，Gleason 评分＜8 的 mHSPC 患者中，多西他赛显著改善了总生存期（HR ＝ 0.66，95%CI：0.52～0.85，P＜0.001），尽管 Gleason 评分≥8 的患者存在多西他赛改善总生存期的趋势，但降低风险的幅度较小且差异无统计学意义[18]。然而，在本研究中，Gleason 评分与多西他赛化疗效果无明显相关性。因此，对于 mHSPC 患者，可以通过初诊时的肿瘤负荷、NLR 及胆固醇水平预测对 DP 方案的反应性，从而为临床个体化治疗 mHSPC 提供帮助。

综上所述，影响 mHSPC 患者治疗效果的机制复杂，需要能够预测患者对于不同治疗方案的反应性，从而为 mHSPC 患者提供更为精准的个体化治疗，提高生存获益。本研究发现 mHSPC 患者初诊时的肿瘤负荷，NLR 及胆固醇水平是 DP 方案有效性的预测因素。但因本研究为单中心回顾性研究，临床数据的统计可能有所偏差，病例数较少未能进一步行探索性亚组分析及纳入更多临床指标，需要在将来研究中增加多中心合作。

参考文献

[1] Bray F，Ferlay J，Soerjomataram I，et al. Global cancer statistics 2018：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2018，68(6)：394-424.

[2] Chen W，Zheng R，Baade PD，et al. Cancer Statistics in China，2015[J]. CA Cancer J Clin，2016，66(2)：115-132.

[3] 叶定伟，朱耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示[J]. 中华外科杂志，2015，53(4)：249-252.

[4] Sweeney CJ，Chen YH，Carducci M，et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. New Engl J Med，2015，373(8)：737-746.

[5] James ND，Sydes MR，Clarke NW，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.

[6] 中华医学会泌尿外科学分会，中国前列腺癌联盟. 转移性前列腺癌化疗中国专家共识（2019 版）[J]. 中华泌尿外科杂志，2019，40(10)：721-725.

[7] Cornford P，Bellmunt J，Bolla M，et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part Ⅱ：Treatment of Relapsing，Metastatic，and Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. Eur Urol，2017，71(4)：630-642.

[8] De Bono JS，Oudard S，Ozguroglu M，et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment：A randomised open-label trial[J]. Lancet，2010，376(9747)：1147-1154.

[9] Galletti G，Leach BI，Lam L，et al. Mechanisms of resistance to systemic therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Cancer Treat Rev，2017，57：16-27.

[10] 瞿根义，徐勇，阳光，等. 前列腺癌对多西他赛耐药相关基因的生物信息学分析[J]. 临床泌尿外科杂志，2020，35(7)：510-515.

[11] 连碧珺，李晶，陈欢，等. 多西他赛联合内分泌疗法治疗转移性激素敏感性前列腺癌的疗效研究[J]. 中华泌尿外科杂志，2020，41(1)：26-31.

[12] Diakos CI，Charles KA，McMillan DC，et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness[J]. Lancet Oncol，2014，15(11)：e493-e503.

[13] Kumano Y，Hasegawa Y，Kawahara T，et al. Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio（NLR）Predicts Prognosis for Castration Resistant Prostate Cancer Patients Underwent Enzalutamide[J]. Biomed Res Int，2019，2019：9450838.

[14] Lorente D，Mateo J，Templeton AJ，et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio（NLR）is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use[J]. Ann Oncol，2015，26(4)：750-755.

[15] Kong Y，Cheng L，Mao F，et al. Inhibition of cholesterol biosynthesis overcomes enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer（CRPC）[J]. J Biol Chem，2018，293(37)：14328-14341.

[16] Bamias A，Bozas G，Antoniou N，et al. Prognostic and predictive factors in patients with androgen-independent prostate cancer treated with docetaxel and estramustine：a single institution experience[J]. Eur Urol，2008，53(2)：323-331.

[17] Delanoy N，Hardy-Bessard AC，Efstathiou E，et al. Sequencing of Taxanes and New Androgen-targeted Therapies in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer：Results of the International Multicentre Retrospective CATS Database[J]. Eur Urol Oncol，2018，1(6)：467-475.

[18] Dizdar O，Guven DC，Guner G，et al. Gleason score and docetaxel response in advanced hormone-sensitive prostate cancer：The lower the better[J]. J Oncol Sci，2019，5(2)：45.

（收稿日期：2020-12-09）