

不同 LHRH 激动剂治疗转移性激素敏感性前列腺癌 中 PSA 和睾酮水平的差异对照研究

麦伍拉尼·马木提¹ 阿孜古力·克热木² 艾克拜尔·吾曼尔¹ 阿里木江·吾布力卡斯木¹

[摘要] 目的:探讨不同黄体生成激素释放激素(LHRH)激动剂治疗转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)中前列腺特异性抗原(PSA)和睾酮水平的差异。方法:回顾性分析新疆维吾尔自治区人民医院 2017 年 1 月—2020 年 1 月收治的 335 例转移性激素敏感性前列腺癌患者的临床资料。均行雄激素剥夺(ADT)+辅助治疗(抗雄激素治疗,抗骨质破坏等),其中 83 例接受醋酸亮丙瑞林治疗(亮丙瑞林组)、154 例接受醋酸戈舍瑞林治疗(戈舍瑞林组)、98 例接受醋酸曲普瑞林治疗(曲普瑞林组)。对患者临床资料(发病年龄、远处转移分期、风险分层、肿瘤负荷、病理分级等)以及治疗后 1 年内 PSA(治疗前、治疗后 PSA 50%降幅率、90%降幅率、降到 4 ng/mL、降到 0.2 ng/mL 的各组百分比)和睾酮水平(治疗前、治疗后睾酮降低水平以及不同组 1 个月内达到去势水平百分比的差异)进行对照分析。结果:本研究纳入了 335 例 mHSPC 患者都完成随访 12 月,研究中不同治疗组患者年龄、远处转移分期、风险分层、肿瘤负荷、前列腺病理分级等基线水平差异无统计学意义($P>0.05$),患者基线特征具有可比性。不同治疗组之间,治疗后 1、3、6、9、12 个月的 PSA 平均水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同治疗组 1 个月 PSA 平均水平降到 $P_{90\%}$ (90%的降幅率)、4 ng/mL、6 个月 PSA 平均水平降到 0.2 ng/mL 的比例差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 6、9、12 个月的睾酮平均水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$),其余 PSA、睾酮水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:不同 LHRH 激动剂治疗 mHSPC 中 1 年内 PSA 和睾酮水平变化有差异,曲普瑞林降低 PSA 水平的疗效优于戈舍瑞林,戈舍瑞林和曲普瑞林降低睾酮水平的疗效优于亮丙瑞林(6~12 个月)。1 月内曲普瑞林组睾酮水平达到趋势水平的比例略高于其他 2 组。

[关键词] 前列腺肿瘤;黄体生成激素释放激素;前列腺特异性抗原;睾酮

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.12.012

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Comparison of PSA and testosterone levels in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with different LHRH agonists

Maiwulani · Mamuti¹ Aziguli · Keremu² Aikebaier · Wumaner¹ Alimujiang · Wubulikasimu¹

(¹Department of Urology Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, 830001, China; ² Department of Clinical Laboratory Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region)

Corresponding author: Aikebaier · Wumaner, E-mail: akberomer@126.com

Abstract Objective: To investigate the difference of PSA and testosterone levels in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with different LHRH agonists. **Methods:** Clinical data of 335 patients with mHSPC admitted to the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January 2017 to January 2020 were retrospectively analyzed. All patients were treated with ADT (androgen deprivation)+ adjuvant therapy (anti-male, anti-bone destruction, etc.), among which 83 patients were treated with leuporelin acetate (group 1), 154 patients were treated with goserelin acetate (group 2), and 98 patients were treated with triptorelin acetate (group 3). Clinical data (age of onset, stage of distant metastasis, risk stratification, tumor burden, pathological grade, etc.), PSA (50% reduction rate of PSA, 90% reduction rate of PSA before and after treatment, the percentage of PSA decreased to 4 ng/mL, 0.2 ng/mL in each group) and testosterone level (the decrease of testosterone level before and after treatment, and the difference of percentage of castration level reached within 1 month in different groups) were comparatively analyzed. **Results:** In this study, 335 mHSPC patients were included and followed up for 12 months. There was no statistically significant difference in baseline levels of age, distant metastasis stage, risk stratification, tumor burden, or prostate pathology grade among patients in different treatment groups ($P>0.05$), and the baseline characteristics of the patients were comparable. There was statistically significant difference in the mean PSA levels of 1, 3, 6, 9 and 12 months after treatment among different treatment groups ($P<0.05$). There was statistical significance in the proportion of the average PSA level to $P_{90\%}$

¹新疆维吾尔自治区人民医院泌尿中心(乌鲁木齐,830001)

²新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心

通信作者:艾克拜尔·吾曼尔, E-mail: akberomer@126.com

(90% reduction rate), 4 ng/ml one month after treatment and 0.2 ng/ml six months after treatment among different treatment groups ($P < 0.05$). There was statistically significant difference in the average level of testosterone in 6 months, 9 months and 12 months after treatment ($P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in the other PSA or testosterone levels ($P > 0.05$). **Conclusion:** In the treatment of mHSPC with different LHRH agonists, the changes of PSA and testosterone levels within 1 year were different. Triprelin showed better efficacy in reducing PSA levels than goserelin did, and goserelin and triprelin showed better efficacy in reducing testosterone levels than leuporelin did (from 6 months to 12 months). The percentage of the triprelin group that had reached trend testosterone levels in 1 month was slightly higher than that of the other two groups.

Key words prostate cancer; luteinizing hormone releasing hormone; prostate-specific antigen; testosterone

2018 年全球前列腺癌(PCa)新发病例约 127 万例,排在所有新发肿瘤第 3 位,死亡病例约 36 万例,其中东亚地区前列腺癌的发病率为 13.9/10 万,死亡率为 4.7/10 万^[1]。我国,由于前列腺特异性抗原(PSA)筛查存在地区差异,初诊即为高危进展性及转移性 PCa 患者比例较高^[2]。局限性 PCa 的 5 年生存率为 98.2%,而转移性 PCa 患者的 5 年生存率则相对较低,为 30%^[3]。在美国,1986 年 PSA 血液检测获得批准后,前列腺癌的发病率急剧上升^[4]。前列腺癌是美国男性中最常见的癌症,每年占新诊断癌症的 20%^[5]。在我国,PCa 的发病率也迅速增加,在所有形式的恶性肿瘤中,发病率最高。与西方 PCa 特征不同,我国 PCa 分期较晚,晚期 PCa 比例在初诊时达 20%~35%^[6]。转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)可以通过双侧睾丸切除术、雌激素、抗雄激素或使用黄体生成激素释放激素(LHRH)激动剂来实现雄激素剥夺(ADT)达到去势水平^[7]。激素敏感的定义:内分泌治疗过程中血清睾酮维持于去势水平后($< 1.73 \text{ nmol/L}$),出现 PSA 的下降或影像学缓解。过去的 30 年中,在美国重复使用 LHRH 激动剂或拮抗剂来取代睾丸切除术已成为 ADT 的主要形式。ADT 治疗可将肿瘤负担或循环 PSA 降低至低水平或无法检测到的水平^[8]。迄今为止,PSA 动力学已用于评估一线治疗失败的风险^[9]。ADT 治疗后,PSA 每 3 个月复查 1 次来及时确认疾病状态,调整治疗方案。根据 SWOG9346 研究,内分泌治疗 7 个月后的 PSA 水平可以将患者区分为 3 个不同预后组:①PSA $\leq 0.2 \text{ ng/mL}$,中位生存时间为 75 个月;②PSA $> 0.2 \text{ ng/mL}$ 且 $\leq 4 \text{ ng/mL}$,中位生存时间为 44 个月;③PSA $> 4 \text{ ng/mL}$,中位生存时间为 13 个月^[10]。睾酮去势水平被定义为 $\leq 50 \text{ ng/dL}$ (1.73 nmol/L)^[11]。

LHRH 类似物通过对下丘脑-垂体轴的作用来降低睾丸生成睾酮的水平(占雄激素生成的 90%~95%)。最广泛采用的方法是用 LHRH 激动剂持续治疗,该激动剂可抑制黄体生成素的产生,从而抑制睾酮的合成^[3]。一些研究已经发现,LHRH 类似物的效价等级会根据其修饰的氨基酸结构而

变化,因此其效果在垂体-性腺轴上可能随药物种类而异^[12]。但一些欧洲国家提出了以相同的注射频次(每隔 4 周)使用相同剂量的 LHRH 激动剂来对 mHSPC 进行 DAT 治疗^[13]。临床上常用的 LHRH 激动剂包括注射用醋酸亮丙瑞林微球、醋酸戈舍瑞林缓释植入剂、注射用醋酸曲普瑞林。目前没有发现比较 3 种 LHRH 激动剂的研究,但有相关戈舍瑞林疗效研究 7 项(1137 例男性)、亮丙瑞林 4 项(308 例男性)和曲普瑞林 1 项(94 例男性)发现,单个药物与睾丸切除术的生存风险比是相似的^[14]。关于 LHRH 激动剂治疗 mHSPC 中 PSA 和睾酮水平的差异,尚无基于我国人群的大样本的临床随机对照研究。因此,我们回顾性分析新疆维吾尔自治区人民医院 2017 年 1 月—2020 年 1 月收治的 335 例 mHSPC 患者的临床资料,探讨不同 LHRH 激动剂治疗中 PSA 和睾酮水平变化差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2020 年 1 月在新疆维吾尔自治区人民医院泌尿外科收治的 mHSPC 患者 335 例。纳入标准:①诊断为 PCa 并有转移(病理诊断、前列腺 MRI、全身骨扫描、PET-CT);②随访时间超过 12 个月并规律进行 ADT 治疗且耐受;③未接触过 LHRH 激动剂;④能收集完整资料的患者。排除标准:①合并造血系统严重损害;②合并严重的心肺疾病;③患有影响雄激素水平的任何疾病的男性;④同时接受影响性激素状态的药物治疗;⑤目前接受其他 PCa 全身治疗;⑥已进行手术去势、放疗、化疗。根据治疗方案的不同将患者分为 3 组,醋酸亮丙瑞林 83 例(亮丙瑞林组),醋酸戈舍瑞林 154 例(戈舍瑞林组),醋酸曲普瑞林 98 例(曲普瑞林组)。3 组年龄、远处转移分期、风险分层、肿瘤负荷、前列腺病理分级等基线特征差异无统计学意义($P > 0.05$),3 组患者一般信息具有可比性,见表 1。

1.2 治疗方法

所有患者均接受持续的 ADT 治疗,每月 1 次皮下注射。用药后第 1 个月开始每间隔 3 个月监测血清睾酮和 PSA 水平。随访 12 个月。

表 1 基线特征

项目	亮丙瑞林组	戈舍瑞林组	曲普瑞林组	χ^2/F	例(%)
年龄/岁	72.16±7.48	70.07±8.56	69.29±10.36	2.475	0.086
远处转移分期				6.615	0.158
M _{1a}	40(48.1)	54(35.1)	30(30.7)		
M _{1b}	29(35.0)	65(42.2)	43(43.8)		
M _{1c}	14(16.9)	35(22.7)	25(25.5)		
风险分层				0.467	0.792
中危	22(26.5)	42(17.3)	23(23.5)		
高危	61(73.5)	112(72.7)	75(76.5)		
肿瘤负荷				0.712	0.701
低瘤负荷	68(82)	124(80.5)	83(84.7)		
高瘤负荷	15(18)	30(19.5)	15(15.3)		
前列腺病理分级				4.860	0.088
2	12(14.4)	34(22.1)	25(25.5)		
3	13(15.7)	33(21.4)	22(22.4)		
4	23(27.7)	35(22.8)	18(18.4)		
5	35(42.2)	52(33.7)	33(33.7)		

1.3 统计学方法

本研究数据采用 SPSS 25.0 进行统计分析,年龄分布类型为正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素 ANOVA 方差分析,PSA 和睾酮分布类型为偏态分布,因此均以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验;等级资料组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义;差异有统计学意义的指标进一步进行两两比较。

2 结果

2.1 治疗前后各组 PSA 降低情况

治疗前各组 PSA 平均水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性;治疗后各组 1、3、6、9、12 个月的 PSA 平均水平差异比较有统计学意义($P<0.05$);两两比较结果显示,治疗后曲普瑞林

组 PSA 平均水平低于戈舍瑞林组,差异有统计学意义($P<0.05$),其他组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2 和图 1。

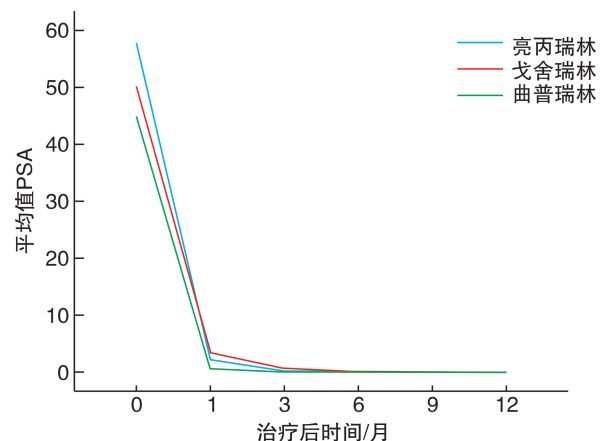


图 1 各组治疗前和治疗后各时间段 PSA 变化趋势

表 2 各组治疗前和治疗后不同时间段的 PSA 降低水平

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月	治疗后 12 个月
亮丙瑞林组	57.61 (16.86,100)	2.19 (0.11,21.19)	0.28 (0.01,3.10)	0.08 (0.00,1.17)	0.05 (0.00,0.85)	0.04 (0.00,0.60)
戈舍瑞林组	50 (19.28,100)	3.42 (0.28,17.45)	0.66 (0.06,3.91)	0.16 (0.01,2.15)	0.07 (0.00,1.85)	0.04 (0.00,2.43)
曲普瑞林组	44.69 (17.23,100)	0.58 (0.04,3.76) ¹⁾	0.09 (0.00,1.26) ¹⁾	0.02 (0.00,0.40) ¹⁾	0.01 (0.00,0.20) ¹⁾	0.01 (0.00,0.42) ¹⁾
H	2.265	12.459	12.674	8.943	6.872	6.117
P	0.322	0.002	0.002	0.011	0.032	0.047

与戈舍瑞林比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.2 治疗前后各组睾酮降低情况

治疗前各组睾酮平均水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性;治疗后各组 1、3 个

月睾酮平均水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),6、9、12 个月的睾酮平均水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);两两比较结果显示戈舍瑞林

组、曲普瑞林组患者治疗后 6、9、12 个月睾酮平均水平低于亮丙瑞林组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3 和图 2。

2.3 各治疗组用药 1 个月后 PSA 情况

3 组 1 个月 PSA 水平降到 $P_{50\%}$ (50%的降幅率)的比例差异无统计学意义($P > 0.05$),降到 $P_{90\%}$ (90%的降幅率)的比例差异有统计学意义($P < 0.05$),两两比较结果显示,曲普瑞林组 PSA 水平降到 $P_{90\%}$ 的所占比例大于戈舍瑞林组 (75.5% vs. 56.5%),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);3 组 PSA 水平降到 4 ng/mL 的比例差异有统计学意义($P < 0.05$),两两比较结果显示,曲普瑞林组 PSA 水平降到 4 ng/mL 的所占比例大于戈舍瑞林组 (74.5% vs. 50.6%),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而 3 组 PSA 水平达到 0.2 ng/mL 的比例差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.4 各治疗组用药 3 个月后 PSA 情况

3 组 3 个月 PSA 水平分别降到 $P_{50\%}$ 、 $P_{90\%}$ 、4 ng/mL、0.2 ng/mL 的比例差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

2.5 各治疗组用药 6 个月后 PSA 情况

3 组 6 个月 PSA 水平分别降到 $P_{50\%}$ 、 $P_{90\%}$ 、4 ng/mL 的比例差异均无统计学意义($P > 0.05$),而降到 0.2 ng/mL 的比例差异均有统计学意义($P < 0.05$),曲普瑞林组 PSA 水平降到 0.2 ng/mL 及以下的所占比例大于戈舍瑞林组 (69.4%) vs. (52.6%),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 6。

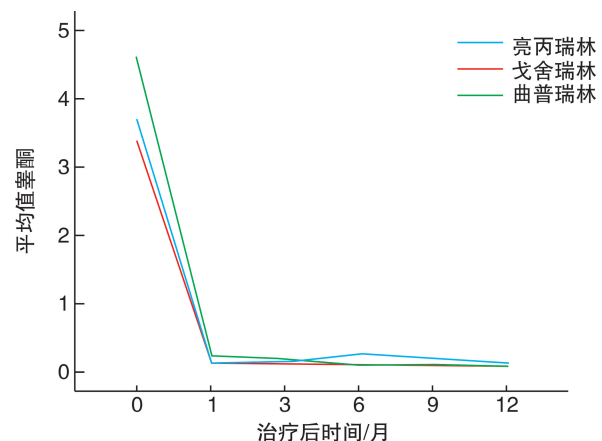


图 2 各组治疗前和治疗后各时间段睾酮变化趋势

表 3 各组治疗前、治疗后不同时间段的睾酮降低水平

组别	用药前	用药后 1 个月	用药后 3 个月	用药后 6 个月	用药后 9 个月	用药后 12 个月
亮丙瑞林组	3.70 (2.87, 4.33)	0.14 (0.10, 0.41)	0.18 (0.10, 1.26)	0.28 (0.10, 1.87)	0.21 (0.10, 1.32)	0.20 (0.10, 0.68)
戈舍瑞林组	3.40 (2.40, 4.87)	0.16 (0.10, 0.43)	0.18 (0.10, 0.40)	0.12 (0.10, 0.27) ¹⁾	0.10 (0.10, 0.26) ¹⁾	0.10 (0.10, 0.20) ¹⁾
曲普瑞林组	4.60 (2.10, 7.60)	0.26 (0.10, 0.40)	0.20 (0.08, 0.40)	0.12 (0.04, 0.40) ¹⁾	0.13 (0.03, 0.30) ¹⁾	0.10 (0.01, 0.27) ¹⁾
H	1.925	1.351	1.720	11.424	18.015	17.359
P	0.382	0.509	0.423	0.003	<0.001	<0.001

与亮丙瑞林组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 各治疗组 PSA 第 1 个月降低情况

组别	降到 $P_{50\%}$	降到 $P_{90\%}$	降到 4 ng/mL	降到 0.2 ng/mL
亮丙瑞林组 ($n=83$)	76(91.6)	59(71.1)	49(59.0)	22(26.5)
戈舍瑞林组 ($n=154$)	134(87.0)	87(56.5)	78(50.6)	40(26.0)
曲普瑞林组 ($n=98$)	89(90.8)	74(75.5) ¹⁾	73(74.5) ¹⁾	35(35.7)
χ^2	1.518	11.041	14.168	3.084
P	0.468	0.004	<0.001	0.214

与戈舍瑞林组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 各治疗组 PSA 第 3 个月降低情况

组别	降到 $P_{50\%}$	降到 $P_{90\%}$	降到 4 ng/mL	降到 0.2 ng/mL
亮丙瑞林组 ($n=83$)	82(98.8)	72(86.7)	67(80.7)	39(47)
戈舍瑞林组 ($n=154$)	147(95.5)	129(83.8)	118(76.6)	65(42.2)
曲普瑞林组 ($n=98$)	93(94.9)	85(86.7)	84(85.7)	54(55)
χ^2	2.171	0.589	3.141	3.997
P	0.334	0.745	0.208	0.136

表 6 各药物组 PSA 第 6 个月降低情况

组别	降到 P ₅₀ %	降到 P ₉₀ %	降到 4 ng/mL	降到 0.2 ng/mL
亮丙瑞林组 (n=83)	82(98.8)	76(91.6)	69(83.1)	52(62.6)
戈舍瑞林组 (n=154)	148(96.1)	136(88.3)	122(79.2)	81(52.6)
曲普瑞林组 (n=98)	95(97)	88(89.8)	87(88.8)	68(69.4) ¹⁾
χ^2	1.194	0.619	3.874	7.358
P	0.648	0.734	0.144	0.025

与戈舍瑞林比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.6 各治疗组用药 1 个月后去势水平情况

3 组睾酮水平 1 个月内达到去势水平的比例分别为戈舍瑞林组 75.3%、亮丙瑞林组 79.5%、曲普瑞林组 81.6%，曲普瑞林组第 1 个月内达到趋势水平的比例略高于其他 2 组，但 3 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

自 1990 年初以来，LHRH 激动剂成为 ADT 的主要形式，ADT 已成为治疗晚期且对激素敏感的转移性前列腺癌的标准疗法^[15]。2019 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南和 2020CSCO 前列腺癌诊疗指南指出 mHSPC 的治疗选择 ADT 治疗为 1A 类证据^[10]。

LHRH 是下丘脑产生的十肽，可诱导垂体释放黄体生成素 (LH) 和尿促卵泡素 (FSH)。LH 促进睾丸产生雄激素。长期服用 LHRH 激动剂会导致垂体 LHRH 受体脱敏，从而持续减少雄激素的产生。在体内，LHRH 激动剂与 LHRH 受体结合的亲和力比较，戈舍瑞林比 LHRH 高 50 倍，而亮丙瑞林、曲普瑞林的比 LHRH 高 100 倍。在体外，在表达人类 LHRH 受体的 COS-1 细胞中，曲普瑞林在受体结合方面的活性比亮丙瑞林高 6 倍^[16]。曲普瑞林在抑制方面的功效是天然 LHRH 的 100 倍，而亮丙瑞林的效力比曲普瑞林低 2 倍。广泛使用的 LHRH 激动剂醋酸亮丙瑞林、醋酸戈舍瑞林和醋酸曲普瑞林都是衍生自 LHRH 的十肽，三者是对 6 和 10 位氨基酸残基进行了不同的修饰。氨基酸残基的修饰通过增加对肽酶的抗性大大延长了类似物的血浆半衰期。与 LHRH 的血浆半衰期只有几分钟相比，曲普瑞林和亮丙瑞林的血浆半衰期分别延长了 7h 和 3.5 h^[13]。在 Reis 等^[12]的研究中，首次注射后 3 个月，用戈舍瑞林治疗的 mHSPC 患者的 PSA 水平明显低于亮丙瑞林治疗的患者。本研究亦显示，戈舍瑞林组、曲普瑞林组患者用药后 6、9、12 个月睾酮平均水平低于亮丙瑞林组。

在日本男性中进行的一项研究 (转移性前列腺癌和非转移性前列腺癌的混合人群) 显示，戈舍瑞林和亮丙瑞林抑制的睾酮去势水平相同^[16]。本研究中，3 组睾酮水平 1 个月内达到去势水平的比例

分别为亮丙瑞林组 79.5%、戈舍瑞林组 75.3%、曲普瑞林组 81.6%，3 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但是，曲普瑞林组第 1 个月内达到趋势水平的比例略高于其他 2 组，笔者认为可能原因是与曲普瑞林组患者年龄较年轻化或者曲普瑞林组高瘤负荷所占比例小于其他 2 组 (分别为 18% vs. 19.5% vs. 15.3%) 有关系。

Heyns 等^[7] 比较了曲普瑞林和亮丙瑞林发现亮丙瑞林组在 29 d 时达到去势水平 (睾酮 ≤ 50 ng/dL) 的晚期前列腺癌患者的比例高于曲普瑞林组。这项研究随访时间短，仅比较了使用 1 个月后的睾酮水平，因此对亮丙瑞林和曲普瑞林改善睾酮水平差异有限^[16]。比较亮丙瑞林和曲普瑞林的研究未发现这些激动剂降低 PSA 循环水平的能力存在明显差异^[16]。没有发现比较戈舍瑞林和曲普瑞林对 PSA 水平影响的随机对照研究数据。本研究中发现更多的曲普瑞林和戈舍瑞林之间的相关性。治疗后曲普瑞林组 PSA 平均水平低于戈舍瑞林组，戈舍瑞林和曲普瑞林组睾酮平均水平低于亮丙瑞林组。治疗 1 个月，曲普瑞林组相比于戈舍瑞林组使更多比例的患者达到 90% 降幅率，使更多比例的患者 PSA 降到 4 ng/mL。治疗 6 个月，曲普瑞林相比戈舍瑞林使更多比例的患者 PSA 水平降到 0.2 ng/mL。笔者认为，曲普瑞林药效可能优于戈舍瑞林，本研究可以为缺少这 2 种激动剂对照研究方面供参考。但是这中差异不能排除戈舍瑞林组的患者 (154 例) 明显多于曲普瑞林组患者 (98 例) 所带来的干扰。

综上所述，亮丙瑞林、戈舍瑞林和曲普瑞林制剂在抑制 PSA 和血清睾酮水平方面具有相似的作用。曲普瑞林组比其他 2 组年龄比较偏小、高瘤负荷所占比例小、病例分级 4、5 级所占比例小，这可能就是曲普瑞林组的药效优于其他 2 组的原因。本研究主要在一定区域进行，可能存在人群种族差异。而且本研究样本量较小、随访时间较短，曲普瑞林是否真正优于其他 2 种激动剂缺乏大型随机临床研究证实。且本研究为回顾性研究，仍需要前瞻性临床随机对照研究来进一步证实各类 LHRH 激动剂对我国转移性激素敏感性患者的疗效。

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: a cancer journal for clinicians*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting [J]. *Oncol Ther*, 2020, 8(2): 209-230.
- [4] Alva A, Hussain M. The changing natural history of metastatic prostate cancer [J]. *Cancer J*, 2013, 19(1): 19-24.
- [5] Oswald LB, Kasimer R, Rappazzo K, et al. Patient expectations of benefit from systemic treatments for metastatic prostate cancer [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(3): 980-987.
- [6] Shao YH, Demissie K, Shih W, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(18): 1280-1283.
- [7] Heyns CF, Simonin MP, Grosgrin P, et al. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2003, 92(3): 226-231.
- [8] Leão R, Domingos C, Figueiredo A, et al. Cancer Stem Cells in Prostate Cancer: Implications for Targeted Therapy [J]. *Urol Int*, 2017, 99(2): 125-136.
- [9] Haberkorn U, Eder M, Kopka K, et al. New Strategies in Prostate Cancer: Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Ligands for Diagnosis and Therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 9-15.
- [10] 叶定伟, 郭军, 何志嵩, 等. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 前列腺癌诊疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 394-396.
- [11] Weiner AB, Netter OS, Morgans AK. Management of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): an Evolving Treatment Paradigm [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(9): 69.
- [12] Reis LO, Denardi F, Faria EF, et al. Correlation Between Testosterone and PSA Kinetics in Metastatic Prostate Cancer Patients Treated With Diverse Chemical Castrations [J]. *Am J Mens Health*, 2015, 9(5): 430-434.
- [13] Kuhn JM, Abourachid H, Brucher P, et al. A randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 1997, 32(4): 397-403.
- [14] Pickles T, Hamm J, Morris WJ, et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? [J]. *BJU Int*, 2012, 110(11 Pt B): E500-507.
- [15] Hammerer PG, Wirth MP, ENA E005/DE-N-LEU-019 study group. Health-Related Quality of Life in 536 Long-Term Prostate Cancer Survivors after Treatment with Leuporelin Acetate: A Combined Retrospective and Prospective Analysis [J]. *Urol Int*, 2018, 100(1): 72-78.
- [16] Bolton EM, Lynch T. Are all gonadotrophin-releasing hormone agonists equivalent for the treatment of prostate cancer? A systematic review [J]. *BJU Int*, 2018, 122(3): 371-383.

(收稿日期: 2021-05-09)

(上接第 973 页)

- [15] Bahouth Z, Moskovitz B, Halachmi S, et al. Allium Stents: A Novel Solution for the Management of Upper and Lower Urinary Tract Strictures [J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2017; 8(4): e0043.
- [16] Silagy A, Merrett C, Agarwal D. Initial experience with Allium™ stent in the management of bulbar urethral stricture [J]. *Transl Androl Urol*, 2017, 6 (Suppl 2): S88-S91.
- [17] 高宇, 王保军, 徐衍盛, 等. ALLIUM 覆膜输尿管支架治疗输尿管狭窄 7 例报告 [J]. *微创泌尿外科杂志*, 2020, 9(5): 289-293.
- [18] Moskovitz B, Halachmi S, Nativ O. A new self-expanding, large-caliber ureteral stent: results of a multicenter experience [J]. *J Endourol*, 2012, 26(11): 1523-1527.
- [19] 王明瑞, 胡浩, 王起, 等. Allium 覆膜金属输尿管支架长期留置治疗放疗后输尿管狭窄的有效性和安全性 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020, 41(12): 921-926.
- [20] 王起, 刘苗雨, 董文敏, 等. Allium 覆膜金属输尿管支架置入治疗输尿管狭窄的疗效评价 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(7): 601-603, 621.
- [21] 赵海波, 徐桂彬, 李逊, 等. 覆膜金属支架在移植肾输尿管狭窄中的应用 [J]. *中国微创外科杂志*, 2020, 20(7): 631-634.
- [22] De Grazia A, Somani BK, Soria F, et al. Latest advancements in ureteral stent technology [J]. *Transl Androl Urol*, 2019, 8(Suppl 4): S436-S441.

(收稿日期: 2021-03-03)