

· 论 著 ·

# 骨标志物和 PSA 对前列腺癌发展为 CRPC 的预测价值\*

温雪丽

河北北方学院附属第一医院输血科, 河北张家口 075000

**摘要:**目的 探讨骨标志物和前列腺特异性抗原(PSA)对前列腺癌发展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的预测价值。方法 以该院收治的 114 例前列腺癌患者为研究对象,所有患者均于入组时检测血清 PSA、碱性磷酸酶(ALP)及 I 型胶原交联羧基末端肽(I CTP)水平。随访 2 年,根据患者是否发生 CRPC 分为 CRPC 组和无 CRPC 组,比较两组一般情况及血清 PSA、ALP、I CTP 水平,对单因素分析差异有统计学意义的指标进一步进行多因素 Logistic 回归分析。采用 Pearson 相关分析法分析患者 PSA、ALP、I CTP 水平与 Gleason、mGPS 评分相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PSA、ALP、I CTP 水平预测 CRPC 的临床价值。结果 与无 CRPC 组比较,CRPC 组血清 PSA、ALP、I CTP 水平更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),多因素 Logistic 回归分析结果显示,淋巴结转移(N2~N3)、肿瘤浸润深度(T3~T4)、有骨转移、mGPS 评分 $\geq 1$ 分、Gleason 评分 $\geq 8$ 分、PSA $\geq 50.30 \mu\text{g/L}$ 、ALP $\geq 69.45 \text{ U/L}$ 及 I CTP $\geq 6.48 \mu\text{g/L}$ 是发生 CRPC 的独立危险因素。相关分析显示,PSA、ALP、I CTP 水平与 Gleason、mGPS 评分均呈正相关( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,PSA、ALP、I CTP 联合检测在预测 CRPC 中的 AUC 为 0.944。结论 CRPC 患者 PSA、ALP、I CTP 水平明显升高,且 3 项指标联合检测预测前列腺癌发展为 CRPC 具有较高的临床价值。

**关键词:**骨标志物; 前列腺特异性抗原; 去势抵抗性前列腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.021

中图法分类号:R392.6

文章编号:1673-4130(2021)24-3036-05

文献标志码:A

## The predictive value of bone markers and PSA in the development of CRPC in prostate cancer\*

WEN Xueli

Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital of Hebei North University,  
Zhangjiakou, Hebei 075000, China

**Abstract: Objective** To explore the predictive value of bone markers and prostate specific antigen (PSA) in the development of castration-resistant prostate cancer (CRPC) in prostate cancer. **Methods** A total of 114 cases of prostate cancer admitted to the First Affiliated Hospital of Hebei North University were selected as the research objects. All patients were tested for serum PSA, alkaline phosphatase (ALP) and type I collagen cross-linked carboxy-terminal peptide (I CTP) level at the time of enrollment. Followed up for 2 years, the patients were divided into CRPC group and non-CRPC group according to whether or not CRPC occurred. The general information and serum PSA, ALP, and I CTP levels in the two groups were compared. The factors with statistical differences were further analyzed by Logistic regression. The Pearson correlation method was used to analyze the correlations between PSA, ALP, I CTP levels in patients and Gleason, mGPS score. The Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was used to analyze the clinical value of PSA, ALP and I CTP levels in predicting CRPC. **Results** Compared with those in non-CRPC group, the serum PSA, ALP, and I CTP levels in CRPC group were higher ( $P < 0.05$ ). The multivariate Logistic regression analysis showed that lymph node metastasis (N2-N3), tumor invasion depth (T3-T4), bone metastasis, mGPS score $\geq 1$ , Gleason score $\geq 8$ , PSA $\geq 50.30 \mu\text{g/L}$ , ALP $\geq 69.45 \text{ U/L}$ , I CTP $\geq 6.48 \mu\text{g/L}$  were independent risk factors for CRPC. Correlation analysis showed that the levels of PSA, ALP and I CTP correlated positively with Gleason score and mGPS score ( $P < 0.05$ ). ROC curve results showed that the AUC of combined detection of PSA, ALP, I CTP was 0.944. **Conclusion** The levels of PSA, ALP and I CTP in CRPC patients increase sig-

\* 基金项目:河北省张家口市重点研发计划项目(2021097D)。

作者简介:温雪丽,女,技师,主要从事医学检验研究。

本文引用格式:温雪丽.骨标志物和 PSA 对前列腺癌发展为 CRPC 的预测价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(24):3036-3040.

nificantly, and the combined detection of the three indicators has high clinical value in predicting the occurrence of CRPC.

**Key words:** bone markers; prostate specific antigen; castration-resistant prostate cancer

前列腺癌是一类常见的男性泌尿系统疾病,多发于老年男性,40 岁以下男性发病率较低,其发病率在欧美国家居男性恶性肿瘤第二位<sup>[1-2]</sup>。近年来,随着社会的发展及生活方式的改变,我国前列腺癌发病率呈逐年上升的趋势<sup>[3-5]</sup>。目前,早期前列腺癌的主要治疗方式为手术治疗,晚期为内分泌治疗。但大量研究证实,通过内分泌治疗,部分激素敏感性前列腺癌患者会进一步进展为恶性程度更高的去势抵抗性前列腺癌(CRPC),导致预后极差<sup>[6-8]</sup>,因此,分析影响 CRPC 发生的危险因素,探讨有效预测 CRPC 发生的生物学标志物具有重要的临床意义。前列腺特异性抗原(PSA)为一类激肽酶家族蛋白,与男性生殖能力密切相关<sup>[9-10]</sup>,目前已广泛应用于前列腺癌的诊治中,但关于其预测 CRPC 的临床价值报道尚无统一论。前列腺癌易转移至骨骼,导致骨转移瘤的形成,随着研究的深入,骨标志物在前列腺癌中的作用也逐渐受到广大研究者的关注。已有研究证实,骨标志物与前列腺癌的发生、发展密切相关<sup>[11]</sup>。基于此,本研究通过探讨骨标志物和 PSA 对 CRPC 发生的预测价值,旨在为临床上诊治 CRPC 提供相关依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月本院收治的 114 例前列腺癌患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 2007 年世界卫生组织制定的前列腺癌诊断标准<sup>[12]</sup>;(2)经病理活检确诊;(3)均为首次接受治疗;(4)年龄 $\geq 18$  岁;(5)无前列腺炎、尿路感染,未行前列腺按摩等操作;(6)患者及其家属对本研究知情且同意。排除标准:(1)合并其他严重疾病;(2)认知功能障碍、免疫功能缺陷;(3)隐睾、睾丸缺损;(4)依从性差。本研究通过本院医学伦理委员会批准。

**1.2 治疗方法** 所有患者均采用去势性治疗,包括手术治疗和药物治疗两种方式。药物治疗方式为皮下注射戈舍瑞林(阿斯利康制药有限公司),每次 3.6 mg,每 28 d 一次。所有患者均口服比卡鲁胺(阿斯利康制药有限公司)进行抗雄激素治疗,每次 50 mg,每天 1 次。

**1.3 检测方法** 所有研究对象于入组次日清晨(未接受治疗前)空腹抽取静脉血 3 管,每管 3 mL。1 管采用全自动生化分析仪(Beckman Au5800 全自动生化分析仪,美国 Beckman 公司)检测碱性磷酸酶(ALP)水平;1 管采用电化学发光法(RPEL-B 型便携式电化学发光免疫检测仪,西安瑞迈分析仪器有限责

任公司)检测 PSA 水平;1 管分离血清后采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法(Hamilton microlab star 多功能酶标仪,瑞士 Hamilton 公司)检测 I 型胶原交联羧基末端肽(I CTP)水平。试剂盒均购于上海碧云天生物科技有限公司。

**1.4 分组** 所有研究对象随访 2 年,观察患者是否出现 CRPC,并将患者分为 CRPC 组和无 CRPC 组。其中 CRPC 组 45 例,无 CRPC 组 69 例。CRPC 诊断标准参考 2014 年版《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》<sup>[13]</sup>中相关标准:血清睾酮水平 $< 50 \mu\text{g/L}$ 或 $< 17 \text{nmol/L}$ ;连续 3 次测得的 PSA 水平明显上升,且相较于最低值上升 50%以上。

**1.5 观察指标** 比较 CRPC 组和无 CRPC 组血清 PSA、ALP、I CTP 水平;分析上述指标在预测 CRPC 中的临床价值。比较 CRPC 组和无 CRPC 组年龄、肿瘤分期、淋巴结转移、Gleason 评分、改良的基线格拉斯哥(mGPS)评分等一般情况;对单因素分析差异具有统计学意义的指标进一步进行多因素 Logistic 回归分析。采用 Pearson 相关分析法分析患者 PSA、ALP、I CTP 水平与 Gleason、mGPS 评分的相关性。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。采用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料进行正态分布检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;相关分析采用 Pearson 相关分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PSA、ALP、I CTP 水平及 3 项指标联合检测在预测 CRPC 中的临床价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组 PSA、ALP、I CTP 水平比较** 对 114 例前列腺癌患者随访 2 年,随访成功率为 100%,共 45 例患者出现 CRPC。与无 CRPC 组比较,CRPC 组 PSA、ALP、I CTP 水平更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 PSA、ALP、I CTP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PSA( $\mu\text{g/L}$ )	ALP(U/L)	I CTP( $\mu\text{g/L}$ )
CRPC 组	45	84.62 $\pm$ 32.82	117.58 $\pm$ 45.99	9.28 $\pm$ 2.66
无 CRPC 组	69	50.30 $\pm$ 36.08	69.45 $\pm$ 15.90	6.48 $\pm$ 2.20
<i>t</i>		5.141	8.004	6.120
<i>P</i>		$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

**2.2 两组一般情况比较** CRPC 组和无 CRPC 组在肿瘤分期、淋巴结转移、肿瘤浸润深度、骨转移情况及

Gleason、mGPS 评分上比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**表 2 两组一般情况比较[n(%)]**

组别	n	年龄(岁)		去势方式		肿瘤分期		淋巴结转移	
		≥65	<65	手术	药物	II 期	III~IV 期	N0~N1	N2~N3
CRPC 组	45	24(53.33)	21(46.67)	25(55.56)	20(44.44)	32(71.11)	13(28.89)	14(31.11)	31(68.89)
无 CRPC 组	69	37(53.62)	32(46.38)	38(55.07)	31(44.93)	26(37.68)	43(62.32)	62(89.86)	7(10.14)
$\chi^2$		0.001		0.003		12.179		42.296	
P		0.976		0.959		<0.001		<0.001	

组别	n	肿瘤浸润深度		肿瘤最大径(cm)		骨转移		mGPS 评分(分)		Gleason 评分(分)	
		T1~T2	T3~T4	≥5	<5	有	无	<1	≥1	≥8	<8
CRPC 组	45	14(31.11)	31(68.89)	23(51.11)	22(48.89)	15(33.33)	30(66.67)	11(24.44)	34(75.56)	36(80.00)	9(20.00)
无 CRPC 组	69	49(71.01)	20(28.99)	37(53.62)	32(46.38)	57(82.61)	12(17.39)	43(62.32)	26(37.68)	32(46.38)	37(53.62)
$\chi^2$		17.542		0.069		28.421		15.672		12.793	
P		<0.001		0.793		<0.001		<0.001		<0.001	

**2.3 多因素 Logistic 回归分析结果** 对单因素分析差异有统计学意义的指标进行赋值,具体赋值情况见表 3。多因素 Logistic 回归分析条件为:向前,LR。多因素 Logistic 回归分析结果显示,淋巴结转移(N2~N3)、肿瘤浸润深度(T3~T4)、有骨转移、mGPS 评分≥1 分、Gleason 评分≥8 分、PSA≥50.30 μg/L、ALP≥69.45 U/L 及 I CTP≥6.48 μg/L 是发生 CRPC 的独立危险因素,见表 4。

**2.4 PSA、ALP、I CTP 水平与 Gleason、mGPS 评分的相关性** 相关分析结果显示,PSA、ALP、I CTP 水平与 Gleason、mGPS 评分均呈正相关( $P < 0.05$ ),见

表 5。

**表 3 多因素 Logistic 回归分析赋值情况**

影响因素	赋值
淋巴结转移	N2~N3 为 1; N0~N1 为 0
肿瘤浸润深度	T3~T4 为 1; T1~T2 为 0
骨转移	有为 1; 无为 0
mGPS 评分	≥1 分为 1; <1 分为 0
Gleason 评分	≥8 分为 1; <8 分为 0
PSA	≥50.30 μg/L 为 1; <50.30 μg/L 为 0
ALP	≥69.45 U/L 为 1; <69.45 U/L 为 0
I CTP	≥6.48 μg/L 为 1; <6.48 μg/L 为 0

**表 4 多因素 Logistic 回归分析结果**

影响因素	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
淋巴结转移(N2~N3)	0.574	0.266	12.431	<0.001	6.790	3.351	12.334
肿瘤浸润深度(T3~T4)	0.569	0.269	9.945	<0.001	2.377	1.658	5.722
骨转移(有)	0.588	0.251	11.983	<0.001	3.833	2.179	8.045
mGPS 评分(≥1 分)	0.542	0.233	4.987	0.024	2.005	1.013	4.227
Gleason 评分(≥8 分)	0.501	0.247	5.531	0.017	1.725	1.235	4.068
PSA(≥50.30 μg/L)	0.553	0.209	14.485	<0.001	3.224	2.095	6.647
ALP(≥69.45 U/L)	0.576	0.225	13.561	<0.001	3.187	2.013	5.982
I CTP(≥6.48 μg/L)	0.549	0.236	13.997	<0.001	2.946	1.338	6.725

**2.5 PSA、ALP、I CTP 水平及联合检测预测 CRPC 的效能** 当 PSA 水平为 34.501 μg/L 时,其预测 CRPC 的 AUC 为 0.791;当 ALP 水平为 88.001 U/L

时,其预测 CRPC 的 AUC 为 0.774;当 I CTP 水平为 9.327 μg/L 时,其预测 CRPC 的 AUC 为 0.761,3 项指标联合检测时,预测 CRPC 的 AUC 为 0.944,见表

6 和图 1。

表 5 PSA、ALP、I CTP 水平与 Gleason、mGPS 评分的相关性

指标	统计值	mGPS 评分	Gleason 评分
PSA	<i>r</i>	0.342	0.317
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
ALP	<i>r</i>	0.442	0.397
	<i>P</i>	0.012	<0.001
I CTP	<i>r</i>	0.484	0.295
	<i>P</i>	<0.001	0.003

表 6 PSA、ALP、I CTP 水平及联合检测预测 CRPC 的效能

指标	截断值	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	<i>P</i>
PSA	34.501 μg/L	0.791	0.710~0.873	0.867	0.623	<0.001
ALP	88.001 U/L	0.774	0.673~0.874	0.644	0.957	<0.001
I CTP	9.327 μg/L	0.761	0.651~0.871	0.756	0.928	<0.001
联合检测	—	0.944	0.905~0.982	0.911	0.855	<0.001

注：—为无数据。

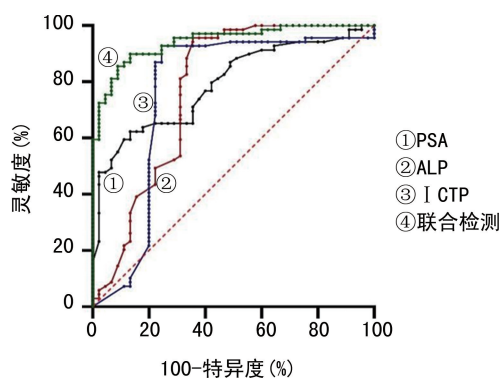


图 1 PSA、ALP、I CTP 水平及联合检测预测 CRPC 的 ROC 曲线

### 3 讨论

CRPC 的发生是前列腺癌患者内分泌治疗难以避免的结局。研究证实,通过雄激素剥夺治疗后,由于剪切变体的大量出现导致患者肿瘤再次具备雄激素受体活性,最终导致 CRPC 的发生<sup>[14-15]</sup>。因此,探讨早期预测 CRPC 发生的生物学指标及评估其危险因素具有重要的临床意义<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,淋巴结转移为 N2~N3、肿瘤浸润深度为 T3~T4、有骨转移、mGPS 评分 ≥ 1 分、Gleason 评分 ≥ 8 分是导致 CRPC 发生的独立危险因素,这与既往研究结果一致<sup>[17]</sup>,提示在临床中需重点关注上述特征人群,尽早采取控制措施防止疾病的发生。

PSA 为前列腺上皮细胞及前列腺腺泡分泌的一类丝氨酸蛋白酶,是目前医学上公认的前列腺癌发生的标志物之一<sup>[18]</sup>。有研究证实,相较于健康人,前列腺癌患者血清 PSA 水平明显上升,且 PSA 水平上升

为 CRPC 的独立危险因素之一<sup>[19]</sup>。PSA 水平的高低可反映患者对内分泌药物的敏感性,当患者采用内分泌药物治疗后,PSA 水平将快速下降至低值,而当患者对药物产生耐药性后,机体将进入 CRPC 阶段,此时 PSA 水平将有所上升<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示,相较于单纯前列腺癌患者,CRPC 患者 PSA 水平更高,而多因素 Logistic 回归分析结果显示,PSA ≥ 50.30 μg/L 为 CRPC 发生的独立危险因素,此外,PSA 水平与患者 Gleason、mGPS 评分均呈正相关,这也提示 PSA 水平与前列腺癌患者病情严重程度密切相关,在临床治疗中需重点关注患者 PSA 水平,做好防治措施。但也有研究认为,PSA 的高灵敏度可满足前列腺癌的早期诊断,但在良性前列腺疾病患者中,其血清 PSA 水平也有所上升,导致其特异度不高<sup>[20]</sup>。相关研究表明,血清 PSA 水平为 4~10 ng/mL 是前列腺癌诊断灰区,前列腺癌与良性前列腺疾病患者血清 PSA 水平都可能存在于该区域内,导致 PSA 诊断前列腺癌的特异度不高<sup>[21]</sup>。本研究通过 ROC 曲线分析结果显示,当 PSA 水平为 34.501 μg/L 时,其预测 CRPC 的 AUC 为 0.791,灵敏度为 0.867,特异度为 0.623。这也说明血清 PSA 水平对 CRPC 的诊断特异度不高,需结合其他生物学指标进行评估。

研究表明,去势性治疗可降低雄激素,进而导致通过雄激素芳香化而成的雌激素表达也有所减少,而雌激素可通过调节核因子 κB 受体活化因子/核因子 κB 受体活化因子配体/骨保护素通路调节破骨细胞的活性<sup>[11]</sup>。而当雌激素表达受限时,该信号通路表达将有所上调,进而促进破骨细胞增殖、活性增加,导致机体发生骨质疏松,增加骨折的风险。此外,肌肉还可通过分泌细胞因子及机械负荷调节骨代谢,而睾酮可通过对肌肉合成代谢产生一定影响进而抑制骨骼健康。因此,近年来,临床上已有研究探讨骨标志物用于前列腺癌的诊断及病情评估<sup>[22]</sup>。ALP 作为骨标志物之一,在判断骨肿瘤的良恶性及前列腺癌骨转移中具有十分重要的临床意义,而 I CTP 作为骨骼及肌腱构成的胶原蛋白之一,在骨破坏中发挥着关键作用。研究表明,骨破坏时,机体 I CTP 水平将明显上升,此外前列腺癌骨转移中也有相似的血清学改变<sup>[23]</sup>。但既往研究探讨前列腺癌患者骨标志物表达水平多集中于骨转移中,关于骨标志物在 CRPC 表达的临床意义报道尚比较少<sup>[22-23]</sup>。本研究结果显示,与无 CRPC 患者比较,CRPC 患者 ALP 及 I CTP 水平更高,且多因素 Logistic 回归分析结果显示,ALP ≥ 69.45 U/L 及 I CTP ≥ 6.48 μg/L 是 CRPC 发生的独立危险因素。而相关分析结果显示,PSA、ALP、I CTP 水平与 Gleason、mGPS 评分均呈正相关(*P* < 0.05),这也提示 ALP 及 I CTP 水平与前列腺癌患者病情严重程度密切相关。本研究结果显示,PSA、ALP、I CTP 预测



CRPC 的灵敏度不高。故笔者进一步探讨了 PSA、ALP 及 I CTP 联合检测预测 CRPC 的临床价值,结果显示,联合检测预测 CRPC 的 AUC 为 0.944,灵敏度为 0.911,特异度为 0.855,说明联合检测预测 CRPC 具有较高的灵敏度及特异度。

综上所述,CRPC 患者 PSA、ALP、I CTP 水平明显上升,淋巴结转移(N2~N3)、肿瘤浸润深度(T3~T4)、有骨转移、mGPS 评分 $\geq 1$ 分、Gleason 评分 $\geq 8$ 分是 CRPC 发生的独立危险因素,PSA、ALP、I CTP 联合检测在预测 CRPC 中具有较高的临床价值。但本研究也存在以下不足:(1)研究未进一步探讨 CRPC 患者治疗前后及病情发展前后各项指标变化情况,难以获得动态数据进一步证实研究结论;(2)样本来源于单中心,可能存在选择偏倚。

## 参考文献

[1] 白志鹏,唐以众,陈国俊. ABCG2 蛋白在前列腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(3): 50-54.

[2] WANG G C, ZHAO D, SPRING D J, et al. Genetics and biology of prostate cancer[J]. *Genes Dev*, 2018, 32(17/18): 1105-1140.

[3] WANG Z, WU D L, NG C F, et al. Nuclear receptor profiling in prostatospheroids and castration-resistant prostate cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(1): 35-50.

[4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.

[5] LIU J M, YU C P, CHUANG H C, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and the risk of autoimmune diseases[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019, 22(3): 475-482.

[6] XU L J, SHEN M J, CHEN X D, et al. Adipocytes affect castration-resistant prostate cancer cells to develop the resistance to cytotoxic action of NK cells with alterations of PD-L1/NKG2D ligand levels in tumor cells[J]. *Prostate*, 2018, 78(5): 353-364.

[7] 宋益挺,杜永辉,赵刚刚. 中性粒细胞与淋巴细胞比和前列腺特异性抗原对前列腺癌发生去势抵抗的预测价值[J]. 癌症进展, 2020, 18(20): 2126-2129.

[8] 张云,罗萍,冷平. 自噬抑制剂硫酸羟氯喹对去势抵抗性前列腺癌化疗敏感性的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(3): 323-327.

[9] 周建平,张新利,王春梅,等. 血清 PSA 及 fPSA/tPSA 比值在前列腺癌骨转移诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(5): 836-839.

[10] 吴朵朵,卫肖,李路凯,等. 前列腺癌患者血清 TPSA 水平与年龄的相关性分析[J]. 现代医学与健康研究, 2021, 5(2): 100-102.

[11] 张华锋. 前列腺抗原和骨标志物在老年前列腺癌骨转移

患者中的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(2): 405-406.

- [12] ROWE P J, COMHAIRE F H, HARGREAVE T B, et al. 世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册[M]. 李铮,张忠平,黄翼然,等. 北京:人民卫生出版社, 2007: 45-48.
- [13] 中华医学会泌尿外科学分会. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 1-52.
- [14] SHORE N D, ANTONARAKIS E S, COOKSON M S, et al. Optimizing the role of androgen deprivation therapy in advanced prostate cancer: challenges beyond the guidelines[J]. *Prostate*, 2020, 80(6): 527-544.
- [15] NARITA S, HATAKEYAMA S, TAKAHASHI M, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer initially treated with androgen deprivation therapy: a retrospective multicenter study in Japan[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(5): 912-920.
- [16] AKAMATSU S, KUBOTA M, UOZUMI R, et al. Development and validation of a novel prognostic model for predicting overall survival in treatment-naïve castration-sensitive metastatic prostate cancer[J]. *Eur Urol Oncol*, 2019, 2(3): 320-328.
- [17] CHOI S Y, RYU J, YOU D, et al. Simple risk assessment in prostate cancer patients treated with primary androgen deprivation therapy: the Korean cancer study of the prostate risk classification[J]. *Int J Urol*, 2019, 26(1): 62-68.
- [18] LIN T T, CHEN Y H, WU Y P, et al. Risk factors for progression to castration-resistant prostate cancer in metastatic prostate cancer patients[J]. *J Cancer*, 2019, 10(22): 5608-5613.
- [19] 王志粉,王书中,杨士军,等. 探讨血清 tPSA、fPSA 及其比值在淮安地区进行前列腺疾病筛查以及前列腺癌鉴别合理运用[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(3): 329-332.
- [20] LOEB S, SHIN S S, BROYLES D L, et al. Prostate health index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2017, 120(1): 61-68.
- [21] 陈炽炜,林曼迪,刘昊,等. 内分泌治疗进展为去势抵抗性前列腺癌的危险或保护因素分析[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(7): 512-516.
- [22] LEMASTERS T, MADHAVAN S, SAMBAMOORTHY U, et al. A population-based study comparing HRQoL among breast, prostate, and colorectal cancer survivors to propensity score matched controls, by cancer type, and gender[J]. *Psychooncology*, 2013, 21(1): E118-E123.
- [23] RAJPUT R, SEHGAL A. Endocrine manipulations in cancer prostate: a review[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16 (Suppl 2): S199-S204.