DOI:10.16016/j.1000-5404.202009081

前列腺癌骨转移进展为去势抵抗的预测因素分析

谭信韬,黄卓韦,刘秋礼,彭 松,黄义强,唐 堂,江 军 400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院泌尿外科

[摘要] **目的** 探讨前列腺癌骨转移进展为去势抵抗的预测因素,建立风险预测模型。**方法** 收集2010年1月至2020年7月在本院泌尿外科确诊为前列腺癌伴骨转移,初始治疗为内分泌治疗,且进展为转移性去势抵抗性前列腺癌的患者(metastatic castration-resistant prostate cancer,mCRPC)118例临床资料,包括患者年龄、是否患有糖尿病、是否服用二甲双胍、诊断时前列腺特异性抗原(prostate specific antigen,PSA)、PSA的最低值及降到最低值时间、睾酮最低值及降到最低值时间、Gleason评分、骨转移数目、碱性磷酸酶、血红蛋白、白蛋白、乳酸脱氢酶、尿酸、胱抑素C等。比较发生CRPC快和慢的不同组间各因素差异,采用Kaplan-Meier生存分析和COX多因素风险比例回归模型比较不同分组进展为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer,CRPC)时间的差异,应用COX多因素风险比例回归模型评估这些因素对进展为CRPC时间的影响并建立风险预测模型,再用ROC曲线检测模型的准确性。**结果** 118例mCRPC的患者进展为CRPC的中位时间为17(9.5~28.0)个月。单因素分析显示,PSA的最低值及降到最低值时间、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、骨转移数目与进展为CRPC时间显著相关(P均<0.05)。多因素分析显示,PSA的最低值(HR=2.549,95%CI:1.565~4.151,P<0.01)、PSA降到最低值时间(HR=0.373,95%CI:0.227~0.612,P<0.01)、骨转移数目(HR=2.393,95%CI:1.292~4.43,P=0.006)、乳酸脱氢酶(HR=1.681,95%CI:1.045~2.703,P=0.032)是快速进展为CRPC的独立危险因素。基于这4个独立危险因素建立风险预测模型,得到方程:PI=1.788 PSA的最低值-1.275 PSA降到最低值时间+0.441 乳酸脱氢酶+1.114 骨转移数目-1.5,ROC曲线下面积为0.812(95%CI:0.731~0.893,P<0.01,β=0.041)。敏感度为0.803,特异性为0.718,约登指数为0.521。**结论** 前列腺癌骨转移患者经过内分泌治疗后,PSA的最低值、PSA降到最低值时间、骨转移数目、乳酸脱氢酶是快速进展为mCRPC的主要危险因素,建立的CRPC预测模型有助于提高判断的准确性。

[关键词] 转移性前列腺癌;去势抵抗;PSA最低值;乳酸脱氢酶;危险因素

[中图法分类号] R73-37;R730.7;R737.25 [文献标志码] A

Predictive factors for progression to metastatic castration-resistant prostate cancer

TAN Xintao, HUANG Zhuowei, LIU Qiuli, PENG Song, HUANG Yiqiang, TANG Tang, JIANG Jun Department of Urology, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the predictive factors of metastatic prostate cancer progression to castration resistance and establish a risk prediction model. **Methods** Clinical data of 118 prostate cancer patients with bone metastasis who were diagnosed in our department from January 2010 to July 2020, initially received adjuvant endocrine therapy (AET) and then advanced to metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) were collected and retrospectively analyzed. The clinical information, including age, having

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81802558);军队保健专项科研课题(17BJZ13)

[通信作者] 江 军,E-mail:jiangjun_64@163.com

1000-5404/Copyright © 2021,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

diabetes or not, taking metformin or not, prostate specific antigen (PSA) level at diagnosis, nadir levels of PSA and testosterone, time to the nadirs, Gleason score, number of bone metastases, and serum levels of alkaline phosphatase, hemoglobin, albumin, lactate dehydrogenase, uric acid and cystatin C were collected and analyzed. *Chi*-square test was used to compare the differences of factors between groups with rapid and slow onset of CRPC. Kaplan-Meier survival analysis and Cox multivariate risk proportional regression model were used to compare the time difference of progression to CRPC in different groups. Cox risk proportional regression model was used to analyze and evaluate the effect of these factors on the time of CRPC progression, and a risk prediction model was established, and then the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to detect the accuracy of the model. **Results** The median time for progression to CRPC was 17 (9.5~28.0) months. Univariate analysis indicated that the PSA nadir level, time to PSA nadir level, levels of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase, and number of bone metastases were significantly correlated with the time of progression to CRPC ($P<0.05$). The results of multivariate analysis showed that the PSA nadir level ($HR=2.549$, 95%CI: 1.565~4.151, $P<0.001$), time to PSA nadir level ($HR=0.373$, 95%CI: 0.227~0.612, $P<0.001$), number of bone metastases ($HR=2.393$, 95%CI: 1.292~4.43, $P=0.006$), lactate dehydrogenase level ($HR=1.681$, 95%CI: 1.045~2.703, $P=0.032$) were independent risk factors for short-term progression to CRPC. Based on these 4 independent risk factors, a risk prediction model was established. The equation is pi=1.788×(the PSA nadir level)−1.275×(the time to PSA nadir level) +0.441×(lactate dehydrogenase level) +1.114×(number of bone metastases)-1.5. The area under ROC curve was 0.812 (95%CI: 0.731~0.893, $P<0.001$, $\beta=0.041$). The sensitivity, specificity and Youden index were 0.803, 0.718 and 0.521, respectively. **Conclusion** The PSA nadir level, time to PSA nadir value, number of bone metastases, lactate dehydrogenase level are independent risk factors for progression to mCRPC after androgen deprivation therapy (ADT) in prostate cancer patients with bone metastasis. Based on these 4 factors, the establishment of CRPC prediction model can improve the accuracy of prediction.

[**Key words**] metastatic prostate cancer; castration resistance; PSA nadir value; lactate dehydrogenase; risk factor

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81802558) and the Specific Project of Military Health Care Scientific Research (17BJZ13). Corresponding author: JIANG Jun, E-mail: jiangjun_64@163.com

前列腺癌(prostate cancer,PC)是老年男性最常见的肿瘤,也是全世界男性癌症死亡的第二大原因,仅次于肺癌[1]。局限性前列腺癌经过根治性治疗后预后往往较好,但是我国流行病学数据显示绝大部分患者在就诊时已属于疾病晚期阶段,发生了骨转移,失去了根治的机会[2]。雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy,ADT)是前列腺癌伴骨转移患者治疗的金标准[3]。虽然这种内分泌治疗的方式对该类患者初期治疗效果显著,但是大部分患者在治疗 1~2 年后,不可避免地进展为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer,CRPC)[4]。进展为 CRPC 后患者生存时间明显缩短[5-6],且目前 CRPC 治疗手段有限,二代抗雄药物阿比特龙和恩杂鲁胺治疗有效时间窗仅有约 7 个月[7]。因此,发生 CRPC 是前列腺癌临床诊治及基础研究的重点和难点。临床上不同的患者接受 ADT 治疗后发展到 CRPC 的时间有很大的差异,提示前列腺癌存在显著的个体差异。因此,探讨前列腺癌伴骨转移患者进展为 CRPC 的快慢,将更好地提示哪些患者将从 ADT 治疗中获益,而其他的患者可能将从化疗中获益更多,对前列腺癌患者的临床诊治具有一定的指导意义。

目前尚缺少针对 CRPC 发生的确切、统一的风险预测模型。既往研究发现,年龄、诊断时前列腺特异性抗原(prostate specific antigen,PSA)、PSA 的最低值及降到最低值时间、Gleason 评分、骨转移数、碱性磷酸酶等因素可能与进展为 CRPC 的时间密切相关[8-9]。例如蔡芳震等[10]通过分析 90 例前列腺癌患者发现肿瘤 T 分期、Gleason 评分、PSA 和 PCA3 是 CRPC 发生的独

立危险因素。LV 等[8]研究发现 PSA、碱性磷酸酶和白蛋白是 ADT 治疗后进展为 CRPC 的独立危险因素。毋庸置疑,将临床重要检验指标纳入 CRPC 风险预测模型构建分子联合临床特征的预测模型对转移性前列腺癌的临床诊治具有一定指导意义。本研究旨在利用分子指标[碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、PSA]联合临床特征(Gleason 评分、骨转移程度等)构建转移性前列腺癌进展为 mCRPC 时间预测模型,在一定程度上指导前列腺癌伴骨转移患者的临床诊疗工作。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2010 年 1 月至 2020 年 7 月在本院泌尿外科确诊的前列腺癌骨转移患者。所有患者确诊时行肝肾功、PSA、睾酮、血常规及骨扫描检查,治疗开始后前 3 个月,每月行肝肾及血常规检查,以后每 3~6 个月复查 1 次;PSA 和睾酮在治疗开始后每月复查 1 次,如果稳定则 1 年后每 2~3 个月复查 1 次。内分泌治疗后患者进展为 CRPC,记录内分泌治疗时间、PSA 降到最低值时间、睾酮降到最低值时间。本研究的终点事件为 CRPC,CRPC 发生的时间定义为从 ADT 开始到 CRPC 诊断的持续时间,根据欧洲泌尿外科协会(EAU)指南,CRPC 定义如下:①血清睾酮<50 ng/dL 或 1.7 nmol/L;②PSA 连续升高(相隔 1 周连续 3 次检测 PSA 均升高,且与最低值比较升高>50%);③PSA 水平>2 ng/mL 或影像学的进展[8]。纳入标准:经影像学及病理活检明确诊断为前列腺癌伴骨转移;接受规范 ADT 治疗并进展为 CRPC;临床资料完整;自愿参加本研究,并签署知情同意书。排除标准:合并其他恶性肿瘤;前列腺癌伴有内脏转移;资料不完整;随访不完全。最终纳入 mCRPC 的患者 118 例。本研究经大坪医院伦理委员会批准[医研伦审(2020)第 126 号]。

既往研究发现大部分前列腺癌患者经过 ADT 治疗后进展为 CRPC 时间在 2 年内,因而以 CRPC 发生时间 2 年为临界值,将 118 例 mCRPC 患者分为快速进展(进展为 CRPC 时间<2 年)和缓慢进展(进展为 CRPC 时间>2 年)两组,比较两组间各因素的差异。收集分析的临床资料包括:Gleason 评分(<9 分,≥9 分)、初诊年龄(≤72 岁和>72 岁)、诊断时 PSA(≤149.45 ng/mL,>149.45 ng/mL)、PSA 最低值(≤0.715 ng/mL,>0.715 ng/mL)、PSA 降到最低值的时间(≤6.25 d,>6.25 d)、碱性磷酸酶(≤136 U/L,>136 U/L)、乳酸脱氢酶(≤199.6 U/L,>199.6 U/L)、白蛋白(≤39.4 g/L,>39.4 g/L)、血红蛋白(≤128 g/L,>128 g/L)、尿酸(≤338.6 μmol/L,>338.6 μmol/L)、胱抑素 C(≤1.02 mg/L,>1.02 mg/L)、骨转移数目(≤4 个,>4 个)。

1.2 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件,血红蛋白、尿酸、胱抑素 C、白蛋白、碱性磷酸酶、PSA 降到最低值时间、年龄、诊断时 PSA、PSA 最低值、乳酸脱氢酶、睾酮最低值、降到睾酮最低值的时间均不符合正态分布,用卡方检验比较快速进展组和缓慢进展组的组间差异。采用 Kaplan-Meier 生存分析比较不同指标分组之间 CRPC 进展时间的不同,然后将组间有差异的因素纳入多因素 Cox 风险比例回归模型,评估各因素是否是 CRPC 进展时间的独立危险因素,并建立指数方程,CRPC 危险因素的预测价值用 ROC 曲线分析,曲线下面积(AUC)>0.8 为准确性高,其纳入标准 $P<0.05$。

2 结果

2.1 患者的基本特征和组间比较

共纳入 mCRPC(仅有骨转移,不伴有内脏转移)患者 118 例,中位年龄为 72(67~77)岁,进展为 CRPC 中位时间为 17(9.5~28.0)个月。快速进展组有 79 例(66.95%),缓慢进展组有 39 例(33.05%),根据各指标中位数分段,比较快速进展组和缓慢进展组的分布情况,结果显示,两组 PSA 最低值、PSA 降到最低值时间、骨转移数目、Gleason 评分及碱性磷酸酶差异有统计学意义($P<0.05$)。患者临床信息基本特征和两组间比较见表 1。

2.2 转移性前列腺癌发生危险因素分析

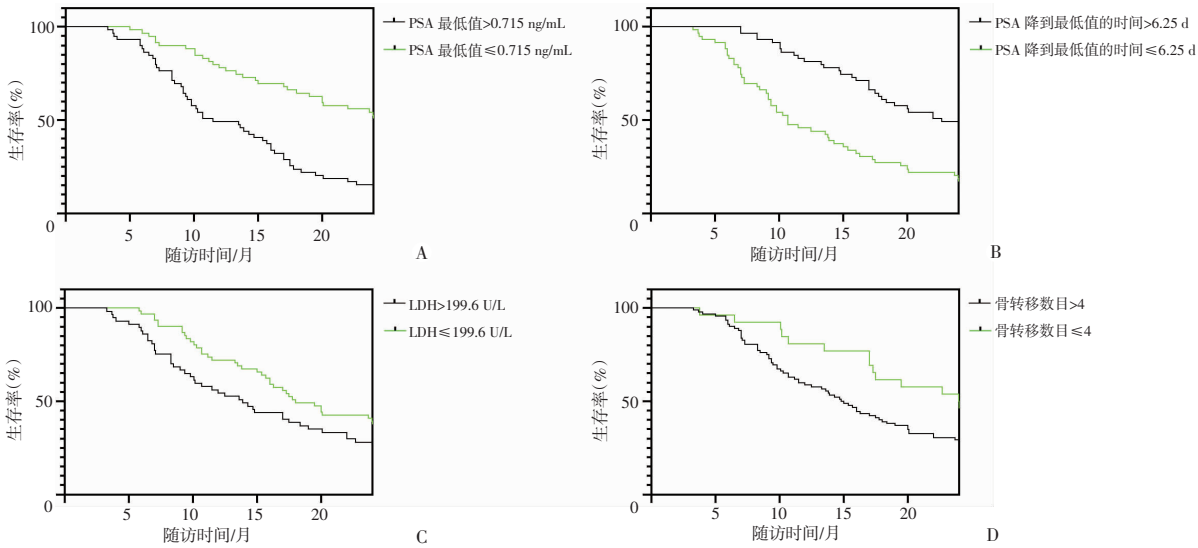
单因素分析结果显示,PSA 的最低值($P<0.01$)、PSA 降到最低值时间($P<0.01$)、EOD($P=0.025$)、碱性磷酸酶($P=0.002$)和乳酸脱氢酶($P=0.033$)与 CRPC 发生的时间有关。以 2 年内是否发生 CRPC 为因变量,将单因素分析有统计学意义的上述 5 个因素纳入作为自变量进行多因素分析,结果显示,PSA 的最低值($P<0.01$)、降到 PSA 最低值时间($P<0.01$)、骨转移数目($P=0.006$)、乳酸脱氢酶($P=0.032$)是 CRPC 发生时间的独立预后因素,见表 2。CRPC 事件进展的独立危险因素的生存分析见图 1。

表 1 转移性前列腺癌患者的临床特征和组间比较

指标	中位数(四分位数范围)	以中位数分段	快速进展组[例(%)]	缓慢进展组[例(%)]	χ^2 值	*P* 值
年龄/岁	72(68~78)	≤72	46(58.23)	17(43.59)	2.229	0.134
		>72	33(41.77)	22(56.41)		
诊断时 PSA/ng·mL^{-1}	149.45(96.60~155.00)	≤149.45	37(46.84)	22(56.41)	0.949	0.328
		>149.45	42(53.16)	17(43.59)		
PSA 最低值/ng·mL^{-1}	0.715(0.168~6.580)	≤0.715	28(35.44)	23(74.19)	20.089	<0.001
		>0.715	51(64.56)	8(25.81)		
PSA 降到最低值时间/d	6.25(3.18~10.13)	≤6.25	48(60.76)	11(28.21)	10.975	0.001
		>6.25	31(39.24)	28(71.79)		
骨转移数目/个		≤4	13(16.46)	12(31.58)	4.293	0.037
		>4	66(83.54)	26(68.42)		
Gleason 评分		≤9	25(31.65)	20(51.28)	5.493	0.019
		>9	54(68.35)	19(48.72)		
血红蛋白/g·L^{-1}	128(114~140)	≤128	41(52.56)	18(47.37)	0.274	0.599
		>128	37(47.44)	20(52.63)		
白蛋白/g·L^{-1}	39.4(35.5~43.3)	≤39.4	38(48.72)	22(57.89)	0.854	0.353
		>39.4	40(51.28)	16(42.11)		
碱性磷酸酶/U·L^{-1}	136(87~265)	≤136	31(40.26)	27(71.05)	9.567	0.002
		>136	46(59.74)	11(28.95)		
乳酸脱氢酶/U·L^{-1}	199.6(165.5~297.8)	≤199.6	34(44.74)	24(61.54)	2.885	0.088
		>199.6	42(55.26)	15(38.46)		
尿酸/μmol·L^{-1}	338.6(262.9~381.9)	≤338.6	36(49.32)	19(52.78)	0.115	0.734
		>338.6	37(50.68)	17(47.22)		
胱抑素 C/mg·L^{-1}	1.02(0.76~1.24)	≤1.02	27(50.00)	14(51.85)	0.024	0.875
		>1.02	27(50.00)	13(48.15)		
睾酮最低值/nmol·L^{-1}	0.1(0.1~0.2)	≤0.1	43(59.72)	13(46.43)	1.431	0.229
		>0.1	29(40.28)	15(53.57)		
睾酮降到最低值时间/d	11(3~24)	≤11	32(53.34)	15(55.56)	0.037	0.847
		>11	28(46.66)	12(44.44)		
糖尿病		否	73(92.41)	36(92.31)	0.000	0.985
		是	6(7.59)	3(7.69)		
二甲双胍		否	72(91.14)	37(94.87)	0.512	0.472
		是	7(8.86)	2(5.13)		

表 2 骨转移性前列腺癌患者进展为 CRPC 的单因素分析和 Cox 风险回归分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%*CI*	*P* 值	*HR*	95%*CI*	*P* 值
年龄	0.645	0.412~1.009	0.052			
诊断时 PSA/ng·mL^{-1}	1.125	0.723~1.752	0.599			
PSA 最低值/ng·mL^{-1}	3.062	1.917~4.891	<0.001	2.549	1.565~4.151	<0.001
PSA 最低值时间/d	0.379	0.240~0.597	<0.001	0.373	0.227~0.612	<0.001
骨转移数目/个	1.948	1.073~3.535	0.025	2.393	1.292~4.430	0.006
Gleason 评分	1.682	1.034~2.738	0.073			
血红蛋白/g·L^{-1}	0.836	0.536~1.305	0.427			
白蛋白/g·L^{-1}	1.126	0.722~1.755	0.599			
碱性磷酸酶/U·L^{-1}	2.042	1.292~3.227	0.002	1.263	0.775~2.060	0.349
乳酸脱氢酶/U·L^{-1}	1.632	1.032~2.552	0.033	1.681	1.045~2.703	0.032
胱抑素 C/mg·L^{-1}	1.040	0.610~1.774	0.884			
尿酸/μmol·L^{-1}	0.963	0.609~1.525	0.873			
睾酮最低值/nmol·L^{-1}	0.675	0.421~1.082	0.980			
睾酮最低值时间/d	1.113	0.670~1.850	0.677			
糖尿病	0.812	0.353~1.868	0.622			
二甲双胍	1.395	0.637~3.012	0.406			



A:PSA 最低值;B:PSA 降到最低值时间;C:乳酸脱氢酶;D:骨转移数目

图 1 不同临床因素患者 CRPC 发生的生存分析

2.3 mCRPC 发生风险预测模型建立

ROC 曲线分析结果显示,PSA 最低值、PSA 降到最低值时间、骨转移数目、乳酸脱氢酶预测 CRPC 的曲线下面积分别为 0.720、0.663、0.584、0.581(95%*CI*:0.622~0.818、0.559~0.766、0.474~0.694、0.468~0.694;*P*<0.01、0.004、0.141、0.155)。敏感度分别为 0.645、0.395、0.553、0.829;特异度分别为 0.795、0.282、0.615、0.333。

根据 Cox 风险回归模型结果拟合发生 mCRPC 的模型为 $PI = 1.788X_1 - 1.275X_2 + 0.441X_3 + 1.114X_4 - 1.500$($X_1$:PSA 最低值,$X_2$:PSA 最低值时间,$X_3$:乳酸脱氢酶,$X_4$:骨转移数目),PI 值越大,发生 CRPC 的风险越高,以各独立因素为协变量,实际随访结果为状态变量,做 ROC 曲线分析。结果发现该模型曲线下面积为 0.812,95%*CI* 为 0.731~0.893,*P*<0.01,β=0.041。敏感度为 0.803,特异性为 0.718,约登指数为 0.521。见图 2、3。

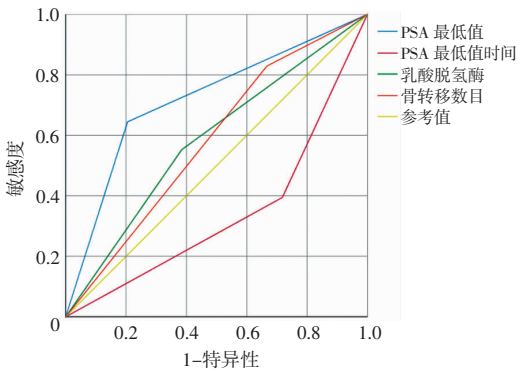


图 2 各独立危险因素预测 CRPC 的 ROC 分析

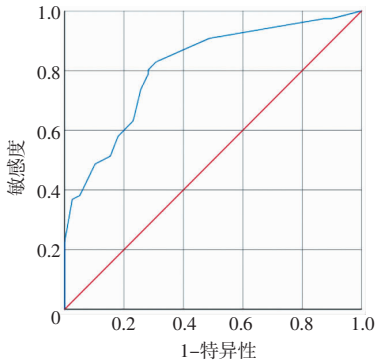


图 3 转移性前列腺癌患者发生 CRPC 的预测模型

3 讨论

随着科学技术的发展,特别是 PSA、MRI 及骨扫描等影像学检查技术的进步,我国前列腺癌发病率逐年升高。我国大部分前列腺癌患者(约 68%)为晚期或骨转移,相比于国外,前列腺癌早期筛查仍待提高[11]。ADT 治疗是晚期转移性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer,mHSPC)首选治疗方案。但是绝大部分患者在治疗 2 年内将进展为 mCRPC。进展为 mCRPC 患者生存期明显缩短。因此,寻找 mCRPC 发生的危险因素,及早判断患者从 ADT 治疗获益时间,对指导个体化治疗、改善患者预后具有重要意义。本研究分析单中心的 118 例 mCRPC 患者,发现 mCRPC 发生时间的独立危险因素有:PSA 最低值,降到 PSA 最低值时间,骨转移数目,乳酸脱氢酶。基于这 4 个独立危险因素建立了 mCRPC 发生的一个指数

方程模型,该模型的 AUC 为 0.812,对 mCRPC 的发生时间预测具有较高准确性,可以为预测前列腺癌伴骨转移患者早期是否发生 CRPC 提供依据,从而判断该患者从 ADT 治疗中获益时间,以便于临床医师能够为患者更好地制定临床诊疗方案。

虽然目前已有一些研究探讨 CRPC 发生时间的预测因素,但这些研究纳入人群甚至得出结论不完全一致。如对间歇内分泌治疗患者,其 PSA 会发生波动,YU 等[12]研究发现前列腺癌根治术或放疗后的前列腺癌患者间歇期 PSA 升高时间越长提示发生 CRPC 时间也越长,KIM 等[13]发现接受根治性前列腺切除术或放射治疗的前列腺癌患者间歇性 ADT 治疗后 PSA 下降速度越快,发生 CRPC 的时间越长。但是 TEOH 等[14]发现转移性前列腺癌患者 ADT 治疗后 PSA 下降速度越快,无进展生存和总生存期越短;HUANG 等[15-16]研究显示 PSA 降到最低值时间越短,PSA 的最低值较高,转移性前列腺癌患者发展为 CRPC 更快。本研究也得到类似结论:PSA 最低值越大,降到最低值时间越短,早期越容易发生 CRPC。具体原因可能是 PSA 最低点水平和达到 PSA 最低点的时间分别代表前列腺癌雄激素非依赖性(或去势抵抗)的“能力”和“适应能力”[17]。SUREKA 等[18]研究发现骨转移数目是转移性前列腺癌患者快速进展为 CRPC 的重要预测因子。本研究也得到类似结论:骨转移数目是 CRPC 发生时间的独立预后因素。另外,宋刚等[19]对 2 929 例前列腺癌患者进行调查发现,Gleason 评分越高的患者,越容易发生 CRPC。而本研究中 Gleason 评分与 CRPC 发生时间无显著相关性,可能与本研究样本例数太少有关。

LDH 是糖酵解关键酶之一,主要功能是参与缺氧环境下丙酮酸向乳酸的转化。既往研究发现 LDH 可能受 HIF1α 信号通路调控,从而血清中高的 LDH 水平往往与体内 HIF1α-VEGF 血管生成信号通路活化程度一致。因此,血清中 LDH 水平可以间接反映体内 HIF1α 通路活化情况。既往及我们前期基础研究发现 HIF 通路与 CRPC 的发生密切相关[7,20],因而我们推测血清中 LDH 水平可能对预测 CRPC 发生有重要意义。既往研究也发现高的 LDH 水平可能与 mCRPC 患者的整体生存密切相关[21],但与 mCRPC 接受多西他赛化疗的整体生存无关。然而,LDH 是否是 mCRPC 发生时间预测因素及其预测价值仍无相关报道。本研究通过单中心 118 例 CRPC 患者分析发现:LDH 是发生 CRPC 时间的独立影响因素,且将 LDH 纳入风险预测模型后整体预测的敏感性和特异性均得到明显提高。此外,乳酸脱氢酶在其他多种恶性肿瘤的预后模型中也有相关报道,包括胆管癌、肺癌、肾细胞癌和黑色素瘤等[22]。FALOPPI 等[23]发现 LDH 的高表达与晚期胆管癌一线化疗患者的临床结局有关;DENG 等[24]发现较高的 LDH 浓度预示着肺癌患者的总体生存率较差。更重要的是,循环血中的 LDH 在临床上易于测定,可作为临床诊治中有用的生物标志物[22]。

综上所述,本研究结果发现前列腺癌骨转移患者经 ADT 之后,PSA 最低值、PSA 降到最低值时间、骨转移数目、乳酸脱氢酶是其快速进展为 mCRPC 的主要危险因素,将这 4 个因素构建指数方程模型后,AUC 值为 0.812,为临床提供了一个转移性前列腺癌是否早期进展为 mCRPC 的指数方程模型,对指导临床治疗有一定的指导意义。不过本研究属回顾性分析,存在一定的局限性和不足,样本量少,需要进行进一步的前瞻性研究、基础研究和获取更多的临床数据来验证转移性前列腺癌进展到 mCRPC 模型的可靠性。

参考文献:

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING SAUER A, *et al*. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA A Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164. DOI: 10.3322/caac.21601.

[2] 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.
MA C G, YE D W, LI C L, *et al*. Epidemiology of prostate cancer from three centers and analysis of the first-line hormonal therapy for the advanced disease[J]. Chin J Surg, 2008, 46(12): 921-925.

[3] PERERA M, ROBERTS M J, KLOTZ L, *et al*. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2020, 17(8): 469-481. DOI: 10.1038/s41585-020-0335-7.

[4] KATZENWADEL A, WOLF P. Androgen deprivation of prostate cancer: Leading to a therapeutic dead end[J]. Cancer Lett, 2015, 367(1): 12-17. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.021.

[5] XU X S, RYAN C J, STUYCKENS K, *et al*. Correlation between prostate-specific antigen kinetics and overall survival in abiraterone acetate-treated castration-resistant prostate cancer patients[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(14): 3170-3177. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-1549.

[6] PEREZ-LOPEZ R, MATEO J, MOSSOP H, *et al*. Diffusion-weighted imaging as a treatment response biomarker for evaluating bone metastases in prostate cancer: a pilot study[J]. Radiology, 2017, 283(1): 168-177. DOI: 10.1148/radiol.2016160646.

[7] POON D, WONG K, CHAN T W, *et al*. Survival outcomes, prostate-specific antigen response, and tolerance in first and

later lines of enzalutamide treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: A real-world experience in Hong Kong[J]. Clin Genitourin Cancer, 2018, 16(5): 402-412. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.008.

[8] LV W, SHANG H X, PEI X Q, *et al*. A simple prognostic model involving prostate-specific antigen, alkaline phosphatase and albumin for predicting the time required to progress to castration-resistant prostate cancer in patients who received androgen deprivation therapy[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(1): 61-67. DOI:10.1007/s11255-016-1456-z.

[9] MOTTET N, BELLMUNT J, BOLLA M, *et al*. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent[J]. Eur Urol, 2017, 71(4): 618-629. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.

[10] 蔡芳震,高瑞林,张建育,等.老年前列腺癌内分泌治疗后早期去势抵抗的危险因素分析[J].解放军医学杂志,2019,44(7): 600-604. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.07.11.
CAI F Z, GAO R L, ZHANG J Y, *et al*. Analysis of independent risk factors for early castrate-resistant after endocrine therapy in elderly patients with prostate cancer [J]. Med J Chin PLA, 2019, 44(7): 600-604. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.07.11.

[11] BEHESHTI M, MANAFI-FARID R, GEINITZ H, *et al*. Multiphasic Ga-PSMA PET/CT in the detection of early recurrence in prostate cancer patients with a PSA level of less than 1 ng/mL: A prospective study of 135 patients[J]. J Nuclear Med, 2020, 61(10): 1484-1490. DOI: 10.2967/jnumed.119.238071.

[12] YU E Y, GULATI R, TELESCA D, *et al*. Duration of first off-treatment interval is prognostic for time to castration resistance and death in men with biochemical relapse of prostate cancer treated on a prospective trial of intermittent androgen deprivation[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(16): 2668-2673. DOI:10.1200/jco.2009.25.1330.

[13] KIM Y, PARK Y H, LEE J Y, *et al*. Discovery of prostate specific antigen pattern to predict castration resistant prostate cancer of androgen deprivation therapy[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2016, 16(S1): 63. DOI: 10.1186/s12911-016-0297-0.

[14] TEOH J Y, TSU J H, YUEN S K, *et al*. Association of time to prostate-specific antigen nadir and logarithm of prostate-specific antigen velocity after progression in metastatic prostate cancer with prior primary androgen deprivation therapy[J]. Asian J Androl, 2017, 19(1): 98-102. DOI: 10.4103/1008-682x.164921.

[15] HUANG S P, BAO B Y, WU M T, *et al*. Impact of prostate-specific antigen (PSA) nadir and time to PSA nadir on disease progression in prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy[J]. Prostate, 2011, 71(11): 1189-1197. DOI:10.1002/pros.21334.

[16] HUANG S P, BAO B Y, WU M T, *et al*. Significant associations of prostate-specific antigen nadir and time to prostate-specific antigen nadir with survival in prostate cancer patients treated with androgen-deprivation therapy [J]. Aging Male, 2012, 15(1): 34-41. DOI:10.3109/13685538.2011.580398.

[17] AGUS D B, CORDON-CARDO C, FOX W, *et al*. Prostate cancer cell cycle regulators: response to androgen withdrawal and development of androgen independence[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(21): 1869-1876. DOI:10.1093/jnci/91.21.1869.

[18] SUREKA S K, MAHESHWARI R, AGNIHOTRI S, *et al*. Predictors for progression of metastatic prostate cancer to castration-resistant prostate cancer in Indians[J]. Indian J Med Res, 2016, 143: S68-S73. DOI: 10.4103/0971-5916.191783.

[19] 宋刚,纪光杰,张雷,等.前列腺癌患者年龄与病理分级关系的研究(附2929例报告)[J].中华泌尿外科杂志,2017,38(2): 106-109. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.02.008.
SONG G, JI G J, ZHANG L, *et al*. Pathological characteristics according to age at diagnosis in 2 929 men with prostate cancer[J]. Chin J Urol, 2017, 38(2): 106-109. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.02.008.

[20] TONG D, LIU Q, LIU G, *et al*. The HIF/PHF8/AR axis promotes prostate cancer progression[J]. Oncogenesis, 2016, 5(12): e283. DOI:10.1038/oncsis.2016.74.

[21] YAMADA Y, SAKAMOTO S, RII J, *et al*. Prognostic value of an inflammatory index for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Prostate, 2020, 80(7): 559-569. DOI:10.1002/pros.23969.

[22] ZHANG J, YAO Y H, LI B G, *et al*. Prognostic value of pretreatment serum lactate dehydrogenase level in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. Sci Rep, 2015, 5: 9800. DOI:10.1038/srep09800.

[23] FALOPPI L, DEL PRETE M, GARDINI A C, *et al*. The correlation between LDH serum levels and clinical outcome in advanced biliary tract cancer patients treated with first line chemotherapy[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24136. DOI: 10.1038/srep24136.

[24] DENG T B, ZHANG J, MENG Y, *et al*. Higher pretreatment lactate dehydrogenase concentration predicts worse overall survival in patients with lung cancer[J]. Medicine, 2018, 97(38): e12524. DOI: 10.1097/md.0000000000012524.

(收稿:2020-09-10;修回:2020-12-01)
(编辑 汪勤俭)