

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.1152

• 综述 •

醋酸阿比特龙与多西他赛治疗转移性激素敏感性前列腺癌患者的真实世界研究进展

马东升¹, 安恒庆^{1,2}, 王玉杰^{1,2}**Progress in A Real-world Study of Abiraterone Acetate Versus Docetaxel in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer**MA Dongsheng¹, AN Hengqing^{1,2}, WANG Yujie^{1,2}

1. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. Xinjiang Clinical Medical Research Center for Male Germline Diseases, Urumqi 830054, China

Corresponding Author: WANG Yujie, E-mail: Wangyj-mr@vip.sina.com

Abstract: The safety and survival benefits of abiraterone acetate and docetaxel in the treatment of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer have been confirmed by randomized controlled trials and clinical studies abroad. However, real-world studies remain lacking. In this article, we review the progress of real-world studies of abiraterone acetate and docetaxel in the treatment of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer and the problems faced in clinical practice against the background of differentiated real-world studies. Further research is needed to address clinically important issues, such as individualized dosing, combination dosing, and monitoring of adverse effects.

Key words: Prostate cancer; Abiraterone acetate; Docetaxel; Real-world study; Drug evaluation

Funding: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (No. 2020D01C158); Key Project of the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (No. 2022D01D39); Construction Project of Xinjiang Clinical Medical Research Centre for Urogenital Diseases in Male Genital System

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 应用醋酸阿比特龙和多西他赛治疗转移性激素敏感性前列腺癌患者的安全性和生存获益已经被国外多项随机对照试验和临床研究所证实, 但真实世界研究尚缺乏, 归纳本文通过回顾醋酸阿比特龙与多西他赛在治疗转移性激素敏感性前列腺癌患者国内外相关研究, 以差异化的真实世界为背景, 综述醋酸阿比特龙和多西他赛在临床实践的真实研究进展及所面临的临床问题。其在个体化给药、联合用药、不良反应监测等临床热点问题还需进一步研究。

关键词: 前列腺癌; 醋酸阿比特龙; 多西他赛; 真实世界研究; 药物评价

中图分类号: R737.25

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

随着前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 早期筛查的大力推行, 我国前列腺癌的发病率逐年升

高, 其中转移性前列腺癌 (metastatic prostate cancer, mPCA) 占比较大, 是严重影响前列腺癌患者预后阶段和药物治疗关键窗口期。但迄今为止在真实世界中应用醋酸阿比特龙 (AA) 和多西他赛 (DOC) 治疗转移性激素敏感性前列腺癌 (mH-SPC) 的研究较少, 因此本文结合最新国内外研究进展, 对醋酸阿比特龙和多西他赛治疗转移性激素敏感性前列腺癌的真实世界长期应用现状及治疗前景进行综述, 希望为后期联合治疗等前列腺癌治疗理念迭代提供一定参考。

1 前列腺癌真实世界研究背景

1.1 前列腺癌的流行病学特征

前列腺癌是威胁男性生殖健康的高发恶性肿

收稿日期: 2022-09-30; 修回日期: 2022-12-29

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目资助 (2020D01C158); 新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目 (2022D01D39); 新疆泌尿男生殖系疾病临床医学研究中心建设项目

作者单位: 1. 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院泌尿外科; 2. 830054 乌鲁木齐, 新疆泌尿男生殖系疾病临床医学研究中心

通信作者: 王玉杰 (1962-), 男, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事泌尿系疾病及器官移植研究, E-mail: wangyj-mr@vip.sina.com, ORCID: 0000-0001-7246-2990

作者简介: 马东升 (1996-), 男, 硕士在读, 住院医师, 主要从事男性泌尿生殖系肿瘤及男科学、尿控方向的规范诊疗工作, ORCID: 0000-0003-4823-6082

瘤, 世界卫生组织2020年数据统计, 全球前列腺癌发病人数达141万, 死亡人数达38万, 在男性常见恶性肿瘤中发病率与死亡率分别位居第2位和第5位^[1]。据2020年全球癌症数据显示, 我国前列腺癌发病率和死亡率与其他恶性肿瘤类似, 快速持续上升和日趋年轻化特点明显, 几乎在各个可发病年龄段都以惊人的速度快速增长^[2-4]。前列腺癌的患病易感因素复杂, 目前主要因素包括年龄、代谢综合征、饮食摄入过多胆固醇等, 与家族遗传也密切相关^[5]。新疆医科大学第一附属医院泌尿外科单中心近年来的数据也反映, 不同年龄段发病率及患病人数逐年升高, 同时年轻化趋势逐年突出, 但也往往提示预后不佳, 治疗窗口时间较短, 相较其余人群较快进展到去势抵抗阶段, 后期临床用药受限。

1.2 转移性激素敏感性前列腺癌特征

由于前列腺癌起病隐匿, 多为体检或在院检查时发现, 早期缺乏典型的临床表现, 因此相当一部分患者在确诊时已处于中晚期, 出现远处转移, 即区域外淋巴结、骨骼或脏器转移。目前前列腺癌治疗手段也因疾病所处时期不同而有较多选择, 局限性前列腺癌以腹腔镜下或者机器人辅助下的前列腺癌根治术为主, 但由于确诊时常伴有骨转移或脏器转移, 因此很多患者不具备手术条件, 而选用以醋酸阿比特龙为代表的新型内分泌治疗药物或者多西他赛规范化疗。转移性前列腺癌早期确诊或者未曾接受内分泌治疗往往对激素敏感, 被称为转移性激素敏感性前列腺癌, 而在经一段时间的雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT)、其他新型内分泌治疗或者化疗后, 大都会进展到下一阶段, 即转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)。这一时期并不是特定的, 以治疗药物耐药出现、治疗的不敏感为特征, 同时治疗方案不断更换可反复出现。mHSPC患者的初始治疗大多有效, mHSPC即指ADT治疗模式下存在疗效的有效应答, 也包括在临床或者病理确诊后从未接受过ADT治疗的转移性前列腺癌, 即初始治疗的转移性前列腺癌。虽然mCRPC患者的个体差异性较大, 但总体特征是中位生存期短, 因此如何最大程度延缓mHSPC阶段进展到mCRPC阶段是改善预后、延缓肿瘤进展的关键, 也是使患者获益的核心问题。与此同时, 对于高危、高肿瘤负荷的mHSPC患者而言, 由于疾病预后更差, 因此

如何确诊后制定合理的治疗方案及早期的治疗药物选择至关重要。但是目前在真实世界下前列腺癌药物的临床研究较少, 主要表现在随访的不充分、不完整以及真实世界数据收集困难, 混杂因素较多, 难以客观、公正及全面反映真实世界下药物应用的安全性及疗效。

1.3 醋酸阿比特龙和多西他赛在前列腺癌的基础研究

在前列腺癌的发生发展、演变侵袭等疾病进展过程中, 雄激素 (androgen, AR) 及雄激素信号轴 (androgen signaling axis, ASA) 所起到的作用至关重要。研究表明转移性前列腺癌患者中可以通过非ASA途径如肾上腺或转移肿瘤病灶产生AR, 醋酸阿比特龙能高选择性地抑制这一过程, 全面抑制ASA基础上, 阻断雄激素的产生, 从而使转移性前列腺癌患者的生存获益^[6-7]。多西他赛在mHSPC患者中的疗效确切, 尤其是高肿瘤负荷前列腺癌患者总生存期获益明显延长^[8], ADT治疗与多西他赛联合可抑制原先对雄激素受体并不敏感的肿瘤细胞生长, 促使肿瘤细胞凋亡^[9]、抑制雄激素受体信号通路^[10], 这一研究发现也提示多西他赛在杀伤肿瘤细胞以外, 诸如在内分泌性腺激素轴或信号转导通路等方面, 是否存在其他潜在作用机制或旁路途径。

1.4 真实世界的临床研究意义

将真实世界证据 (real world evidence, RWE) 和真实世界数据 (real world data, RWD) 两者关联结合的真实世界研究 (real world study, RWS) 越来越受到临床医生和科研工作者的关注。真实世界是以真实证据和真实数据为基础, 结合真实用药人群, 与传统研究建立严苛纳入排除标准不同, 真实世界研究数据及收集途径来源多种多样, 不局限于临床诊疗和科研教学活动, 还包括社区服务, 乃至个体自我健康监测数据, 同时也弥补了临床研究的人群单一、代表性尚可而多样化不足等缺点^[11-12]。与传统循证医学金字塔尖、循证支持等级最高的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 相比, 真实世界研究所面临的特定环境复杂, 人群内部差异化较大、混杂因素较多, 人群构成复杂且开放^[13]。RCT研究对象多是入组条件严苛, 专一为单一或有限的几个研究目的而纳入, 时间跨度较短, 研究的后续随访尤其是长时间的随访数据通常不严谨、不充分, 忽视现实诸多重要影响因素, 如多疾病下的联合用药、合并肝肾功能不全的用药监测等^[14]。

2 在RCT和真实世界背景下的醋酸阿比特龙和多西他赛临床研究

2.1 RCT背景下的醋酸阿比特龙和多西他赛研究结果

多项RCT临床试验使醋酸阿比特龙及多西他赛的安全性和有效性均得到证实，随着临床实践的日益增多及更多临床试验结果的宣布，更多适应证与规范用药意见也陆续提出。真实世界下的证据与数字健康统一^[15]，类推到真实世界的研究是要在RCT为背景下的临床试验结合客观实际^[16]。

2.2 真实世界研究下的醋酸阿比特龙和多西他赛研究结果

2.2.1 国内外研究进展 对于高肿瘤负荷和低肿瘤负荷的mHSPC患者治疗方案，目前在醋酸阿比特龙和多西他赛治疗选择上存在一定分歧。多项临床前试验证实，在ADT治疗基础上早期联合多西他赛化疗和醋酸阿比特龙可显著提高患者的OS及PFS^[17-19]，目前较为统一的认识是高肿瘤负荷高危的mHSPC患者尽早应用多西他赛可以有更好的生存获益。同时新疆医科大学第一附属医院泌尿中心临床研究发现多西他赛的临床应用个体化差异显著，由于患者多为老年人，合并基础疾病较多，因此标准的多西他赛化疗周期只有一定比例的患者可以完成。同时就单中心的前列腺癌患者化疗数据而言，相当一部分患者化疗中及化疗后48小时以内的不良反应较大，且在化疗后期多见，部分患者因多方面考虑中止化疗方案。mHSPC患者应在持续而非间断应用ADT治疗的

基础上选择联合醋酸阿比特龙及多西他赛，或尽早应用阿帕他胺、恩扎卢胺、奥拉帕利等新型药物或卡铂等化疗^[20-22]，且不沿用传统治疗模式的抗雄激素CAB治疗和ADT治疗联合。

随着临床药物的迭代日益加快和多学科联合诊疗模式的不断推广应用，对于mHSPC治疗模式也在悄然改变，国外的指南附带也提到了其他关联性研究，诸如早期双联或者三联药物联合治疗模式等。希望今后能看到更多中国不同地区的真实世界研究去扩展国内外指南，延伸药物的适应证，推广规范化、具体化、合理化用药。也希望更多的中国人群纳入临床新药的研究，提升药物前置研究的参与度，为后续研究及国内上市提供重要的参考依据。

2.2.2 结合两者不同研究背景下临床研究的差异与共性 醋酸阿比特龙和多西他赛等治疗药物的安全性及有效性研究大多基于STAMPEDE、CHAARTED、LATITUDE等国外多中心、大样本、纳入标准严格的大型随机对照研究，见表1。真实世界研究可以在随机对照研究中获得更加贴近真实世界的的数据，得到更高的循证医学证据，这种证据建立在各国不同地区及人种差异基础之上。随机对照试验后在真实世界的应用，会反馈到临床试验，倒推药企和临床双方不断优化药物制作工艺流程和治疗方案。简而言之，治疗方案选自指南，而又高于指南，但不局限于指南。PEACE-1和ARASENS研究预示着mHSPC治疗已经进入了三联治疗时代。

表1 2018—2022年醋酸阿比特龙和多西他赛治疗前列腺癌患者RCT研究项目汇总

Table 1 Summary of RCT research projects for abiraterone acetate and docetaxel for prostate cancer patients (2018–2022)

Name of study	Patient groups	Publish time	Experimental group regimen	Control group regimen	Study conclusion
CHAARTED ^[18]	mHSPC	April, 2018	ADT+DOC	ADT	At a median follow-up of 53.7 months, the median OS for ADT+DOC vs. ADT was 57.6 vs. 47.2 months, and the benefit of high tumor load from DOC was significant
LATITUDE ^[19]	mHSPC	May, 2019	AA+ADT	PBO+ADT	AA significantly prolonged OS
STAMPEDE cohort C ^[23]	mHSPC	December, 2019	DOC+ADT	ADT	DOC's clinically significant benefit in terms of survival persisted at longer follow-up
STAMPEDE cohort G ^[17,24]	Advanced local or mPCa	December, 2019	AA+ADT	ADT	AA significantly prolonged OS and FFS
STAMPEDE cohort F ^[25]	M0PCa	January, 2022	ADT+AA± Enzalutamide	ADT	ADT+AA±enzalutamide showed better efficacy but increased adverse effects and failed to improve prognosis
ARASENS ^[26]	mHSPC	March, 2022	Darotamide+DOC+ADT	PBO+DOC+ADT	OS benefitted the ADT+Darotamide+DOC group with significantly prolonged time to CRPC
PEACE-1 ^[27]	mHSPC	April, 2022	ADT/ADT+DOC	ADT+AA+DOC	ADT+AA+DOC prolonged OS

Notes: as several of the studies were not single studies but long-term phased research with different findings due to different study population and study objectives, the above data were updated to August 2022. FFS: failure-free survival; AA: abiraterone acetate; DOC: docetaxel; PBO: placebo.

3 讨论

真实世界中前列腺癌的靶向精准治疗现状日益严峻，无论是药物研发还是治疗选择都面临巨大的挑战，这种挑战同时也是机遇。真实世界研究相比传统临床试验，不仅可以突破传统研究的纳入与排除标准对研究对象及研究目的的各种束缚，还可以较为真实地反映药物疗效、不良反应以及患者用药的依从性等，不再局限于药物本身，而是更多的考虑建立以疗效为基础，兼顾患者社会需求、人格健全及行为心理等诸多方面。真实世界研究进一步为临床药物选择决策提供客观而真实的数据对比依据，为临床诊疗活动提供现实参考，还能平衡患者的临床疗效和生存获益以及经济负担。RCT研究由于多方面原因往往导致研究结果优先于研究过程，研究对象的安慰剂设计和退出研究标准存在一定不合理性及滞后性，这也在医学伦理上得不到充分肯定。值得一提的是，现有的临床研究往往建立于指南或者专家共识、长期的临床经验，数据的真实性、有效性、合理性可能存在一定问题，而真实世界的研究贵在研究真实、数据记录翔实，结果全面客观、反馈一目了然，不仅仅是对患者、也是对临床一线工作者治疗方案最直观的信息反馈。

关于醋酸阿比特龙与多西他赛在真实世界的治疗方案仍有几个未回答的问题：（1）不同时期的最优选择治疗方案？（2）如何选择调整综合序贯治疗序列，可以获得最大收益及减少不必要的不良反应？以恩扎卢胺、阿帕他胺和奥拉帕利等为代表的新一代前列腺癌治疗药物，与目前新型内分泌治疗和放化疗之间是否存在不合理用药冲突？双联或者三联用药是否可以及早应用获取尽可能大的生存获益？联合治疗是否尽可能避免或减少不良反应？（3）醋酸阿比特龙与多西他赛治疗人群的先天性耐药和后天获得性耐药是否可以最小化，后期的耐药如何在临床中解决或尽可能延缓去势抵抗进展速度？（4）醋酸阿比特龙与多西他赛不同时期的治疗剂量调整有无必要性及参考数据？转移部位的不同，即远处淋巴结转移和骨转移是否在用药选择及治疗模式上存在差异？（5）药物治疗是否可以减缓或者抑制骨相关事件的发生？

3.1 真实世界研究的耐药性

真实世界研究的药物耐药性往往是临床医师所关注的重点问题，醋酸阿比特龙与多西他赛两

者均是治疗mHSPC的临床推荐等级最高的临床一线治疗药物，但是随着大规模的临床应用，后期实验室研究发现了耐药的诸多可能机制^[28]。有意思的是，醋酸阿比特龙和多西他赛耐药机制可能存在一定耦合，这也是为什么后期序贯用药过程中，对醋酸阿比特龙耐药的患者在接受多西他赛的治疗效果不佳，往往被不良反应掩盖治疗效果而选择放弃或中断治疗。面对耐药问题的出现及后续治疗的“无药可用”，提示临床医师是否可以从用药顺序上及早干预，尽可能延长药物治疗的窗口时间。这一点也体现了前列腺癌独特的交叉耐药性和药物治疗序贯性^[29]。

3.2 真实世界研究的规范化给药、个体化给药

临床实践过程中给药不规范问题主要体现在患者治疗方案的药物选择与药物剂量问题上，面对前列腺癌特殊的患者群体，高龄化、基础疾病较多、肝肾功能不全、肿瘤用药不良反应显著、不同疾病同时混杂用药等问题，临床医师往往根据自身经验选择给药顺序、给药时间等，存在一定的不规范用药问题。在转移性前列腺癌中应用醋酸阿比特龙和多西他赛，需要联合多学科讨论，这也体现出前列腺癌治疗模式的全程参与、联合治疗的趋势。

3.3 真实世界研究的不良反应监测和人群用药随访

由于作用机制不同，醋酸阿比特龙及多西他赛的主要不良反应表现差异较大，两者的用药说明书显示：醋酸阿比特龙的不良反应主要集中于肝肾损害及低钾血症，多西他赛主要体现在心脏毒性及低白细胞血症，这也符合临床工作的客观实际情况，单中心的肿瘤用药不良反应监测记录也很好地印证了这一点。因此在用药前对患者的评估及多次用药不良反应记录尤为重要，尽早预防、及早干预，缓解患者的临床症状，平稳度过用药期。多西他赛临床治疗的安全性得到相关研究的肯定，但值得注意的是，研究^[30]发现多西他赛会导致骨髓抑制，在转移性前列腺癌尤其是初始诊断骨转移时，在接受内分泌治疗联合多西他赛后偶尔会出现三系降低的危险，而即使停药或者大量输注血制品，短期之内仍无法逆转这一现象。另一方面诸多研究往往更关注患者在院症状，忽视了出院后的用药监测，即社区用药监测，醋酸阿比特龙与多西他赛治疗mHSPC患者存在诸多不良反应及复杂的用药相关注意事项，面对后期院外延续性的随访和用药指导，结合多学科诊疗模式认为临床药师应该参与其中，积极

处置相关问题。这些状况在以往的研究中很难得到反馈而被忽视。因此建议患者如实记录用药后的不适症状、用药诉求等，及时向医护人员反馈。对用药人群的监测更多希望基于肿瘤心脏病学、癌性疼痛、肿瘤心理等方面对患者疾病不同时期的认知理解和角色属性进行强化。

3.4 “三联疗法”治疗模式

目前尚不完全清楚治疗mHSPC的最佳给药顺序及联合用药差异。现在许多临床试验集中靶点选择和扩大患者的适应证范围，潜在的基因靶点探索是一个重要的药物研究方向和研究热点。同时对醋酸阿比特龙和多西他赛耐药的具体机制尚未完全清楚，但有一些导致耐药的因素已被确定。最佳的序贯治疗药物使用次序路径是未知的，这一问题无形之中加剧了原发性和获得性耐药的问题。醋酸阿比特龙和多西他赛是否可以交替用药，两者先后顺序是否存在效果差异或者缓解耐药问题？三联疗法或许可以解决以上问题。联合治疗已悄然改变mHSPC的治疗格局，随着“Hit hard, Hit early”（早期足量）治疗理念的深入，临床上很快就在讨论三联疗法的方案选择，也许将来可能还会讨论四联疗法的选择^[31]。这也有赖于阿帕他胺、达罗他胺为代表的前列腺癌抗肿瘤药物研发的突飞猛进，使得治疗也更加趋向于个体化、精准化和规范化。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 付振涛, 郭晓雷, 张思维, 等. 2015年中国前列腺癌发病与死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(9): 718-722. [Fu ZT, Guo XL, Zhang SW, *et al.* Statistical analysis of incidence and mortality of prostate cancer in China, 2015[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2020, 42(9): 718-722.]
- [3] 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. [Gu XY, Zheng RS, Zhang SW, *et al.* Analysis on the trend of prostate cancer incidence and age change in cancer registration areas of China, 2000 to 2014[J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2018, 52(6): 586-592.]
- [4] 李星, 曾晓勇. 中国前列腺癌流行病学研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(1): 98-102. [Li X, Zeng XY. *Advances in Epidemiology of Prostate Cancer in China*[J]. *Zhong Liu Fang zhi yan jiu*, 2021, 48(1): 98-102.]
- [5] Xu Y, Huang D, Wu Y, *et al.* Family history is significantly associated with prostate cancer and its early onset in Chinese population[J]. *Prostate*, 2019, 79(15): 1762-1766.
- [6] Kichenadasse G, Karapetis C. Abiraterone in metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(15): 1457.
- [7] Hoy SM. Abiraterone acetate: a review of its use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Drugs*, 2013, 73(18): 2077-2091.
- [8] Beca J, Majeed H, Chan KKW, *et al.* Cost-effectiveness of docetaxel in high-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer[J]. *Can Urol Assoc J*, 2019, 13(12): 396-403.
- [9] Ahmed M, Li LC. Adaptation and clonal selection models of castration-resistant prostate cancer: current perspective[J]. *Int J Urol*, 2013, 20(4): 362-371.
- [10] Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, *et al.* Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(18): 6019-6029.
- [11] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, *et al.* Real-World Evidence- What Is It and What Can It Tell Us?[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2293-2297.
- [12] 王雯, 谭婧, 任燕, 等. 重新认识真实世界数据研究: 更新与展望[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(11): 1241-1246. [Wang W, Tan J, Ren Y, *et al.* Real-world data studies: update and future development[J]. *Zhongguo Xun Zheng Yi Xue Za Zhi*, 2020, 20(11): 1241-1246.]
- [13] Monti S, Grosso V, Todoerti M, *et al.* Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 57(57 Suppl 7): vii54-vii58.
- [14] 赵云霞, 邵明义, 陈晓琦, 等. 真实世界数据的真实性及其影响因素探讨[J]. *中医杂志*, 2021, 62(4): 303-306. [Zhao YX, Shao MY, Chen XQ, *et al.* Validity of Real-World Data and the Risk Factors[J]. *Zhong Yi Za Zhi*, 2021, 62(4): 303-306.]
- [15] Khosla S, Tepie MF, Nagy MJ, *et al.* The Alignment of Real-World Evidence and Digital Health: Realising the Opportunity[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2021, 55(4): 889-898.
- [16] Liu M, Qi Y, Wang W, *et al.* Toward a better understanding about real-world evidence[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2022, 29(1): 8-11.
- [17] Sydes MR, Spears MR, Mason MD, *et al.* Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(5): 1235-1248.
- [18] Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, *et al.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(11): 1080-1087.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, *et al.* Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1992-2003.
- [24] Hoyle AP, Ali A, James ND, *et al.* Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(6): 719-728.
- [25] Attard G, Murphy L, Clarke NW, *et al.* Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol[J]. *Lancet*, 2022, 399(10323): 447-460.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 陈波, 郭建兵, 柳良仁, 等. 去势抵抗性前列腺癌新型内分泌治疗耐药机制研究进展[J]. *中华男科学*, 2021, 27(2): 167-171. [Chen B, Guo JB, Liu LR, *et al.* Mechanisms of drug resistance in endocrinotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2021, 27(2): 167-171.]
- [29] Buck SAJ, Koolen SLW, Mathijssen RHJ, *et al.* Cross-resistance and drug sequence in prostate cancer[J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 56: 100761.
- [30] Mager R, Savko O, Böhm K, *et al.* Comparative assessment of docetaxel for safety and efficacy between hormone-sensitive and castration-resistant metastatic prostate cancer[J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(12): 999-1005.
- [31] Thomas C, Baunacke M, Erb HHH, *et al.* Systemic Triple Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Ready for Prime Time or Still to Be Explored?[J]. *Cancers*, 2022, 14(1): 8.

[编辑: 邱颖慧; 校对: 杨卉]

作者贡献:

马东升: 查阅资料并撰写文章

安恒庆: 提出文章修改意见并修改

王玉杰: 提出研究主题、文章审校