

前列腺癌睾酮管理中国专家共识(2017 版)

中华医学会泌尿外科学分会 中国前列腺癌联盟

睾酮是男性最主要的雄激素,虽然其与前列腺癌发生、发展之间的关系尚未完全阐明,但早在 1941 年 Huggins 和 Hodges 报道前列腺癌具有雄激素依赖性,降低雄激素水平可抑制前列腺癌的生长^[1]。根据以上理论提出的雄激素去除治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 是局部进展期和转移性前列腺癌的标准治疗方案^[2]。

监测血清睾酮可客观、动态地反映睾酮水平的变化情况,对 ADT 治疗具有重要的指导价值。鉴于 NCCN 指南(2017 版)^[3]、EAU 指南(2017 版)^[2] 及 CUA 指南(2014 版)中关于血清睾酮的规范监测尚无具体推荐意见,我们组织有关专家,基于循证医学原则编写本共识,旨在强调睾酮管理在前列腺癌诊疗中的重要性,为临床医师科学规范地进行血清睾酮监测提供依据。

一、睾酮的生成与代谢

睾酮是以胆固醇为原料合成的含 19 个碳原子的类固醇激素,主要在肝脏内降解和灭活。男性 95% 的睾酮产生于睾丸小叶曲细精管之间的间质细胞;此外,肾上腺分泌少量睾酮,约占 5%。

睾酮在血浆中以结合和游离两种形式存在。①结合形式:44%~60% 的睾酮与性激素结合蛋白结合,38%~54% 与白蛋白及其他蛋白结合;②游离睾酮 (free testosterone, FT): 占总睾酮的 1%~3%, 是体内发挥生物活性作用的主要形式^[4]。睾酮的检测一般是指检测血清总睾酮 (total testosterone, TT) 水平。

睾酮入血后由于扩散作用透入靶组织,通过直接与前列腺组织中的睾酮受体结合,或者经 5 α -还原酶作用先变为双氢睾酮,再与睾酮受体结合,刺激 mRNA 形成,合成蛋白质,进而发挥调节前列腺生长与功能的作用^[5]。

血清睾酮水平与年龄有着密切的关系,随年龄的增长血清 TT 无明显变化,而 FT 水平则逐渐下降,FT 最高水平是在 20~29 岁,40 岁以后显著下

降,70~80 岁时达最低水平。TT 未出现增龄变化的原因可能与性激素结合蛋白水平的逐渐增高有关,健康状况和肥胖亦是重要的影响因素^[6-6]。

二、血清睾酮的检测方法

目前常用的血清睾酮检测方法是快速自动放射免疫测定法 (radioimmunoassays, RIAs) 和化学发光免疫分析法 (chemiluminescence immunoassay, CLIA), 其原理是一种竞争结合的酶联免疫检测。但 RIAs 存在放射性防护和同位素污染问题,且试剂价格昂贵,保质期短,基层医院开展困难;CLIA 继承了 RIAs 的优点,同时克服了放射免疫和酶联免疫的缺点,是临床免疫检测的理想方法,但其灵敏度仍待进一步提高。国际上推荐改进的睾酮检测方法为采用具有更好的敏感性、精确性及稳定性的液相色谱-质谱联用法测定睾酮水平^[8],但受实验室条件的限制,该方法在国内临床实验室还未能普及。

血清睾酮每天不同时间有一定波动,通常清晨高于下午,青春期这种差异更大,为便于比较,一般要求取血时间标准化。血液标本采集时间窗:因为人体血清睾酮水平上午可达到峰值,故推荐在上午 8:00~10:00 时进行,同一患者应尽量在同一实验室检测,采血前 24 h 避免性激素相关的活动(如剧烈体育活动、性生活、心理应激等)^[9]。针对特定的老年前列腺癌患者,因机体代谢减慢,昼夜节律延长,可适当延长至 8:00~11:00 时^[10]。

三、前列腺癌患者睾酮监测的临床意义

血清睾酮水平是判定 ADT 治疗后的去势水平及去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC) 的重要指标。其检测贯穿前列腺癌的发病、进展、治疗及预后整个过程,具有重要的临床意义,具体体现在以下几个方面。

1. 睾酮与前列腺癌发病风险:多项研究结果显示,睾酮与前列腺癌发病风险的确切关系至今尚未明确。

部分研究结果显示低血清睾酮 (TT) 能增加前列腺癌的发病风险。Mearini 等^[11] 的一项前瞻性研究结果显示,前列腺癌患者血清基线睾酮水平显著低于良性前列腺增生患者,血清基线睾酮中位数分

别为 336 ng/dl(原文为 3.36 ng/ml)、444 ng/dl(原文为 4.44 ng/ml) ($P < 0.001$); 多因素分析结果显示: 基线睾酮 < 240 ng/dl(原文为 2.4 ng/ml) 是前列腺癌发病的独立预测因子 (OR 0.134; 95% CI 0.04 ~ 0.45; $P = 0.001$)。Shin 等^[12]发现, 在 568 例接受前列腺穿刺的患者中, 基线睾酮低于 385 ng/dl(原文为 3.85 ng/ml) 者比高水平者的前列腺癌发病率更高, 但差异无统计学意义 (38.9% 与 29.5%, $P = 0.18$)。

在诊断明确的前列腺癌患者中, 部分研究结果表明低血清睾酮 (TT) 与高危肿瘤相关。Imamoto 等^[13]通过回顾性分析 82 例前列腺癌患者根治术前睾酮水平 (TT), 发现非器官局限性肿瘤组 (T_{3-4} , N_1) 显著低于器官局限性肿瘤组 (T_2) (344 ng/dl 与 433 ng/dl, $P = 0.008$)。Isom-Batz 等^[14]进一步扩大样本量 (326 例接受根治性前列腺切除术患者) 研究发现术前血清睾酮 (TT, 以 300 ng/dl 分组) 与根治标本 Gleason 评分呈显著负相关 ($P = 0.01$; OR 2.40; 95% CI 1.23 ~ 4.79)。

另一方面, Roddam 等^[15]对 19 项已发表的前瞻性研究数据进行荟萃分析, 其中包括 3 886 例前列腺癌患者, 6 438 例对照者, 结果显示血清基线睾酮 (包括 TT、FT、双氢睾酮等) 水平与前列腺癌发生之间无统计学意义。但是该研究仅纳入晨起空腹抽血患者, 并且是将上述分析参数转换为等级变量代入模型, 因此仅能说明内源性雄激素水平与前列腺癌发生风险无线性相关性。Salonia 等^[16]分析 724 例根治性前列腺切除术患者的资料, 结果显示血清睾酮 (TT) 与高危前列腺癌 (NCCN 指南定义) 存在非线性的“U 型”相关性。即队列中血清睾酮 (TT) 最低 ($< 10\%$) 及最高 ($> 90\%$) 者高危前列腺癌的风险均显著增高。

上述结果表明, 睾酮与前列腺癌发病风险的关系尚有争议。这可能与血清睾酮受多种因素的影响有关, 故需要更多大样本的前瞻性研究来验证血清睾酮与前列腺癌发病风险之间的相关性。

2. 睾酮与生化复发: 生化复发是指在根治性治疗手段实施后, 血清 PSA 值再次升高。生化复发是前列腺癌进展发生临床局部复发和远处转移的前兆。研究结果显示, 术前低睾酮水平 (< 3 ng/ml) 与根治性前列腺切除术后较高的病理分期、分级显著相关^[17]。因此, 一些临床研究探讨了术前睾酮水平与根治性治疗后生化复发之间的相关性。Kim 等^[18]的回顾性研究结果显示, 术前 $TT \leq 300$ ng/dl

(原文为 3.0 ng/ml) 意味着生化复发风险的增加 (OR 13.64, 95% CI 1.66 ~ 2.4, $P = 0.015$); Roder 等^[19]进行的前瞻性研究结果显示术前 $TT > 11$ nmol/L(引自原文) 是低生化复发风险的独立预测因子 (HR 0.53, 95% CI 0.31 ~ 0.90, $P = 0.02$)。日本 Yamamoto 等^[20]的研究也证实术前 $TT > 300$ ng/dl 的患者生化复发风险较低 (HR 0.364, 95% CI 0.17 ~ 0.85, $P = 0.021$)。但也有研究得出了不同的结果: Kelly 等^[21]的研究结果显示 TT 水平 > 500 ng/dl 的前列腺癌患者 5 年生化复发率显著高于 $TT \leq 500$ ng/dl 的患者 (73% 与 57%, $P = 0.009$)。这些研究结果的差异可能与入种差异、样本量小、随访时间相对较短等因素有关, 针对同一人种的前瞻性、多中心、大样本的随访研究会增加结果的一致性和精确性。

3. 睾酮水平指导 ADT 治疗

(1) ADT 治疗与去势标准: ADT 治疗是目前治疗局部进展性和转移性前列腺癌的标准方案, 其治疗的基本目标是使患者达到去势水平即血清睾酮 < 50 ng/dl 或更低 (< 20 ng/dl)。EAU 指南 (2016 版) 曾提出是否可将睾酮水平 < 20 ng/dl 作为判断去势水平的新标准。但鉴于目前没有足够的高级循证医学证据支持, EAU 指南 (2017 版)、NCCN 指南 (2017 版)、St Gallen 会议 (2015 年)^[23] 和 CUA 指南 (2014 版) 均继续沿用睾酮水平 < 50 ng/dl 作为评判去势的标准。

国内外指南均推荐应用黄体生成素释放激素 (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 类似物为 ADT 治疗的主要方法。目前常用的 LHRH 类似物如曲普瑞林或睾丸切除术可使 90% 的前列腺癌患者睾酮水平降至 20 ng/dl 以下, 甚至更低。

Blumberg 等^[22]研究了不同 ADT 给药方案对治疗效果的影响, 结果显示: 在按日期给药 (每 3 个月)、监测睾酮水平给药 (睾酮 > 50 ng/dl)、间歇给药 (根据 PSA 水平) 3 组病例中, 监测睾酮水平指导用药可显著降低治疗失败风险 ($HR = 0.65$, $P = 0.02$)。所以在 ADT 治疗过程中长期规范地监测睾酮水平可以给患者带来更多的获益。

(2) CRPC 的判定: 尽管 ADT 治疗对转移性前列腺癌初始治疗效果良好, 但几乎所有患者在 ADT 治疗后均不可避免地出现病情进展, 中位进展时间甚至不足 12 个月, 患者最终进入去势抵抗阶段^[24]。

CRPC 的诊断标准如下: ①血清睾酮 < 50 ng/dl; ②生化进展, 每隔 1 周, 连续 3 次检测血清 PSA

持续上升超过最低值的 50% 以上,且 PSA 绝对值 > 2 ng/ml;③影像学进展,出现 2 个或以上新的骨病灶,或按实体瘤疗效评价标准(RECIST)标准评价软组织转移病灶进展^[25]。

ADT 治疗前,较低的 FT 水平可能是患者进展为 CRPC 的重要预测因子。一项前瞻性非随机干预试验结果显示:基线 FT 水平 < 150 ng/dl 的患者发生 CRPC 的机会比 FT 水平 > 150 ng/dl 的患者高 3.5 倍(*OR* 3.5, 95% *CI* 1.01 ~ 12.76)^[26]。

ADT 治疗后睾酮维持去势水平较低者,即使进展为 CRPC,其生存时间仍相对更长^[27]。研究结果显示,ADT 治疗 9 ~ 12 个月血清睾酮水平 < 32 ng/dl 者进展为 CRPC 的时间延长,中位 PFS 为 20.6 个月^[28]。Klotz 等^[29]对 PR-7 研究进行二次分析后结果显示,ADT 治疗第 1 年睾酮最低值 < 20 ng/dl 者死亡风险降低,进展为 CRPC 的时间延长。

基于 COU-AA-301 研究数据显示^[30],93% 的 CRPC 患者睾酮去势水平维持在 10 ng/dl 以下,但接受阿比特龙治疗前的去势水平越低,患者疗效越差,这提示 CRPC 患者治疗前的睾酮水平可能是预测新型抗雄药物疗效的临床指标之一。

四、前列腺癌患者睾酮监测在临床中的应用

1. 国内外指南有关血清睾酮监测的推荐:EAU 指南(2017 版)和 NCCN 指南(2017 版)关于血清睾酮的监测周期及节点没有详细说明,但都指出血清睾酮是药物去势治疗后的必要检测指标,可在治疗后 3 ~ 6 个月进行检测以了解 ADT 治疗后是否达到和维持去势水平,并且可同时行血清 PSA 检测,以判断前列腺癌有无存在去势抵抗或疾病进展。中国前列腺癌指南(2014 版)指出,目前尚无规范化的睾酮监测方案,建议使用 LHRH 药物 1 个月后检测睾酮,6 个月后复查睾酮可进一步明确药物去势的有效性;若不能维持去势状态可换用其他 LHRH 药物或手术去势;血清 PSA 升高和/或出现疾病进展症状时必须复查睾酮以明确去势状态^[31]。

2. 推荐规范化的血清睾酮监测方案:前列腺癌患者存在以下情况时应行血清睾酮检测并调整治疗措施。

(1) 治疗前:应在各种治疗前(包括手术、放疗及内分泌治疗)检测睾酮,了解基线睾酮水平,治疗前后的睾酮水平可以预测前列腺癌疾病的进展和预后^[32]。

(2) ADT 治疗敏感期

① ADT 治疗后 1 个月,监测睾酮水平以确定是

否达到去势治疗目标。患者首次注射 LHRH 激动剂后 1 周左右睾酮会出现一过性升高,可以出现骨痛加重、急性尿路梗阻及高凝状态导致的心血管不良事件等。这种现象临床称为“反跳现象”。处理措施为治疗前 2 周或治疗当日开始,给予抗雄药物至治疗后 2 ~ 4 周,以减少临床“反跳现象”的发生^[33]。

② 在初次 ADT 时,监测睾酮水平每月 1 次,同时检测血清 PSA 以证实治疗效果。

③ 如病情平稳,即连续 6 个月的睾酮水平稳定维持在去势水平,则延长监测周期,每 3 ~ 6 个月检测 1 次睾酮水平,可与 PSA 的监测同步进行。

④ 如睾酮水平 > 50 ng/dl,可判定为治疗未达去势水平,需调整治疗如更换 LHRH 类似物或手术去势;之后继续监测睾酮水平直至达到去势水平(在判定此种情况前,要核实患者用药的依从性、是否采用规范正确的注射方式、是否注射合适的剂量等)^[34]。

(3) CRPC 期

① 如睾酮水平 < 50 ng/dl,PSA 连续 3 次上升,需行影像学检查,证实有无疾病进展或转移病灶,如出现以上情况应诊断为 CRPC^[25]。

② 诊断为 CRPC 后仍需要监测睾酮水平,病情平稳时可每月监测 1 次或与 PSA 检测同步进行;维持去势状态可以使 CRPC 患者获得更长的生存期^[35-36];在维持去势水平的同时,根据有无转移及临床症状调整治疗方案^[37]。

③ 在 CRPC 治疗前需检测基线睾酮水平,在行阿比特龙治疗睾酮水平 < 20 ng/dl 的患者中睾酮水平更高的患者总生存期更长^[32],因此 CRPC 患者基线睾酮水平可作为预测患者预后及阿比特龙疗效的指标。

(4) 其他情况

① 去势治疗有效的前列腺癌患者,仍有约 24% 的患者出现睾酮水平增高(> 50 ng/dl),称为“突破效应”或“去势逃逸”,机制不明^[38]。对于此类患者睾酮监测频率应更为密集,建议每月 1 次。

② 对于部分不能耐受持续内分泌治疗的患者,间歇内分泌治疗(intermittent androgen deprivation therapy, IADT)可作为一种治疗选择。

目前 IADT 治疗的起始时间多由医生的临床经验判定,一般为 6 ~ 9 个月或待 PSA 回升至一定界值时重新开始内分泌治疗^[39]。推荐此期间的睾酮水平监测应与 PSA 监测同步^[40]。

③ 需重新调整 ADT 治疗或改变治疗方案前均

需检测睾酮水平,调整后继续按以上方案检测。

④同一患者应尽量在同一实验室接受检测,并遵守同一采血时间窗及同一检测方法的要求。由于 FT 的临床意义更大,最好能同时检测血清 TT 和 FT。

⑤本共识推荐睾酮水平 20 ng/dl 可以作为判断前列腺癌治疗预后及生存获益的观察点。

结语

1. 基线及治疗后的睾酮水平与前列腺癌的预后及疗效密切相关。

2. 临床医生应关注并规范前列腺癌患者的睾酮水平监测,并建立睾酮的科学管理模式。

执笔专家(按执笔段落排序):高旭、韩从辉、董柏君、虞巍、胡志全、曾浩、齐琳、何卫阳

参与讨论和审定专家(按单位汉语拼音排序):北京大学第一医院泌尿外科(周利群、虞巍),重庆医科大学附属第一医院泌尿外科(苟欣、何卫阳),第二军医大学长海医院泌尿外科(孙颖浩、高旭、任善成),第三军医大学大坪医院泌尿外科(江军),第三军医大学西南医院泌尿外科(周占松、陈志文),复旦大学附属华东医院泌尿外科(徐骏),复旦大学附属中山医院泌尿外科(郭剑明),华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科(叶章群、胡志全),江苏省人民医院(王增军),上海市第一人民医院(郑军华),上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科(薛蔚、董柏君),上海交通大学医学院附属第九人民医院(王忠),四川大学华西医院泌尿外科(魏强、曾浩),徐州中心医院(韩从辉),浙江大学医学院附属邵逸夫医院泌尿外科(李恭会),中南大学湘雅医院泌尿外科(齐琳),中山大学附属第三医院泌尿外科(高新),中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科(林天歆)

参 考 文 献

[1] Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer; I. the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate [J]. *Cancer Res*, 1941, 1, 293-297. DOI: 10.3322/canclin.22.4.232.

[2] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. The EAU guidelines prostate cancer 2017 [EB/OL]. [2017-04-28]. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.

[3] Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline): prostate cancer. Version 2.2017 [EB/OL]. [2017-04-28]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

[4] Govier FE, McClure RD, Kramer-levien D, et al. Endocrine screening for sexual dysfunction using free testosterone determinations [J]. *J Urol*, 1996, 156: 405-408. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)65861-0.

[5] Kaarbo M, Klok T, Saatcioglu F. Androgen signaling and its interactions with other signaling pathways in prostate cancer [J]. *Bioessays*, 2007, 29: 1227-1238. DOI: 10.1002/bies.20676.

[6] 李江源, 李小鹰, 李明, 等. 血清游离睾酮水平和睾酮分泌指数随年龄老化而降低 [J]. *中华男科学杂志*, 2006, 12, 555-558. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2006.06.022.

[7] 刘太华, 杨瑞峰, 孔祥斌, 等. 不同年龄段男性血清总睾酮和游

离睾酮水平分析 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2014, 6: 17-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2014.09.05.

[8] Salameh WA, Redor-Goldman MM, Clarke NJ, et al. Validation of a total testosterone assay using high-turbulence liquid chromatography tandem mass spectrometry total and free testosterone reference ranges [J]. *Steroids*, 2010, 75: 169-175. DOI: 10.1016/j.steroids.2009.11.004.

[9] Rove KO, Debruyne FM, Djavan B, et al. Role of testosterone in managing advanced prostate cancer [J]. *Urology*, 2012, 80: 754-762. DOI: 10.1016/j.urology.2012.05.006.

[10] Crawford ED, Poage W, Nyhuis A, et al. Measurement of testosterone: how important is a morning blood draw? [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31: 1911-1914. DOI: 10.1185/03007995.2015.1082994.

[11] Mearini L, Zucchi A, Nunzi E, et al. Low serum testosterone levels are predictive of prostate cancer [J]. *World J Urol*, 2013, 31: 247-252. DOI: 10.1007/s00345-011-0793-x.

[12] Shin BS, Hwang EC, Im CM, et al. Is a decreased serum testosterone level a risk factor for prostate cancer? A cohort study of Korean men [J]. *Korean J Urol*, 2010, 51: 819-823. DOI: 10.4111/kju.2010.51.12.819.

[13] Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy [J]. *Eur Urol*, 2005, 47: 308-312. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.11.003.

[14] Isom-Batz G, Bianco FJ Jr, Kattan MW, et al. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer [J]. *J Urol*, 2005, 173: 1935-1937. DOI: 10.1097/01.ju.0000158040.33531.e7.

[15] Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100: 170-183. DOI: 10.1093/jnci/djm323.

[16] Salonia A, Abdollah F, Capitanio U, et al. Serum sex steroids depict a nonlinear u-shaped [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 3648-3657. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2799.

[17] Xylinas E, Ploussard G, Durand X, et al. Low pretreatment total testosterone (< 3 ng/mL) predicts extraprostatic disease in prostatectomy specimens from patients with preoperative localized prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2011, 107: 1400-1403. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09816.x.

[18] Kim HJ, Kim BH, Park CH, et al. Usefulness of preoperative serum testosterone as a predictor of extraprostatic extension and biochemical recurrence [J]. *Korean J Urol*, 2012, 53: 9-13. DOI: 10.4111/kju.2012.53.1.9.

[19] Roder MA, Christensen IJ, Berg KD, et al. Serum testosterone level as a predictor of biochemical failure after radical prostatectomy for localized prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2012, 109: 520-524. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10335.x.

[20] Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy [J]. *Eur Urol*, 2007, 52: 696-701. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.052.

[21] Kelly JF, Pollack A, Zagars GK. Serum testosterone is not a correlate of prostate cancer lymph node involvement, but does predict biochemical failure for lymph node positive disease [J]. *Urol Oncol*, 2000, 578-84. DOI: 10.1016/S1078-1439(99)00028-9.

[22] Blumberg JM, Kwon EO, Cheetham TC, et al. Early development of castrate resistance varies with different dosing regimens of luteinizing hormone releasing hormone agonist in primary hormonal therapy for prostate cancer [J]. *Urology*, 2011, 77: 412-416. DOI: 10.1016/j.urology.2010.08.037.

[23] Gillissen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with

- advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26:1589-1604. DOI: 10.1093/annonc/mdv257.
- [24] James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the "Docetaxel Era": data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019) [J]. *Eur Urol*, 2015, 67:1028-1038. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.032.
- [25] 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: 630-642. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.011
- [26] Mandhani A, Agnihotri S, Singh R, et al. Impact of free testosterone levels on the outcome of androgen deprivation therapy in metastatic prostate cancer [J]. *Eur Urol Suppl*, 2016, 15:e847. DOI: 10.1016/S1569-9056(16)60849-7.
- [27] Shiota M, Fujimoto N, Yokomizo A, et al. The prognostic impact of serum testosterone during androgen-deprivation therapy in patients with metastatic prostate cancer and the SRD5A2 polymorphism [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19: 191-196. DOI:10.1038/pcan.2016.2.
- [28] Dason S, Allard CB, Tong J, et al. Defining a new testosterone threshold for medical castration: Results from a prospective cohort series [J]. *Can Urol Assoc J*, 2013, 7:E263-267. DOI:10.5489/auaj.471.
- [29] Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33:1151-1156. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.2973.
- [30] Ryan CJ, Molina A, Li J, et al. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31:2791-2798. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.4595.
- [31] 那彦群, 孙颖浩, 曹登峰, 等. 前列腺癌诊断治疗指南 [M] // 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南. 2014 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 77-78.
- [32] Song W, Soni V, Khera M. Combined tests of prostate specific antigen and testosterone will improve diagnosis and monitoring the progression of prostate cancer [J]. *Asian J Androl*, 2015, 17:807-810. DOI: 10.4103/1008-682X.148721.
- [33] Tsushima T, Nasu Y, Saika T, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist [J]. *Urol Int*, 2001, 66: 135. DOI: 10.1159/000056592.
- [34] Koo V, Young M, O'Brien A. Pitfalls of hormonal injection therapy in prostate cancer [J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63:820-822. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01978.x.
- [35] Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report [J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12:1868-1875. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.9.1868.
- [36] Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11:2167-2172. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.11.2167.
- [37] 朱耀等. 中国去势抵抗性前列腺癌诊治专家共识 [J]. *浙江医学*, 2016, 38: 1133-1136. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.07.001.
- [38] Morote J, Planas J, Salvador C, et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy [J]. *BJU Int*, 2009, 103: 332. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08062.x.
- [39] Schulman CC. Intermittent hormone therapy: what is its place in clinical practice? [J]. *Eur Urol Suppl*, 2009, 8:852-856. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.005.
- [40] Shaw G, Oliver RT. Intermittent hormone therapy and its place in the contemporary endocrine treatment of prostate cancer [J]. *Surg Oncol*, 2009, 18:275-282. DOI: 10.1016/j.suronc.2009.02.003.

(收稿日期: 2017-05-20)

(本文编辑: 霍红梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》, 本刊对论文中有关实验动物的描述, 要求写清楚以下事项: (1) 品种、品系及亚系的确切名称; (2) 遗传背景或其来源; (3) 微生物检测状况; (4) 性别、年龄、体重; (5) 质量等级及合格证书编号; (6) 饲养环境和实验环境; (7) 健康状况; (8) 对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级: 一级为普通级; 二级为清洁级; 三级为无特定病原体 (SPF) 级; 四级为无菌级 (包括悉生动物)。卫生部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

本刊编辑部