

转移性前列腺癌化疗中国专家共识(2019 版)

中华医学会泌尿外科学分会 中国前列腺癌联盟

通信作者:孙颖浩, Email: sunyhsmmu@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2019.10.001



前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,发病率高居美国男性恶性肿瘤首位,病死率居第 3 位^[1]。我国前列腺癌发病率虽远低于欧美国家,但随着人口老龄化和生活方式的改变,发病率呈显著上升趋势^[2];此外,我国前列腺特异性抗原(PSA)筛查尚未普及,高危进展性前列腺癌及转移性前列腺癌(metastatic prostate cancer, mPC)患者所占比例较高^[3-4]。从疾病发展进程上来看, mPC 患者初始治疗对于雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)大多有效,属于转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC),但随着疾病进一步进展,多数将转变为转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)^[5],而 mCRPC 是前列腺癌的主要死亡原因。

因此,研究延缓 mHSPC 进展至 mCRPC,以及 mCRPC 有效的治疗方法,是 mPC 治疗的重要方向。而化疗应用于 mCRPC 患者始于 20 世纪 90 年代,早期临床研究证实米托蒽醌能显著降低 mCRPC 患者 PSA 水平,改善生活质量,减轻疼痛,但不能延长总生存时间^[6]。2004 年报道的 TAX327 研究证实多西他赛联合泼尼松(DP)方案较米托蒽醌联合泼尼松方案可显著延长 mCRPC 患者总生存时间^[7], DP 方案因此成为此后 10 余年 mCRPC 的一线标准治疗方案。此外,以多西他赛为主的化疗在 mHSPC 患者的治疗中也获得重大进展,2016 年 STAMPEDE 研究[65 个月(ADT + 多西他赛组)与 43 个月(ADT 组), $HR = 0.73$ (0.59 ~ 0.89), $P < 0.001$]、2018 年 CHAARTED 研究[57.6 个月(ADT + 多西他赛组)与 47.2 个月(ADT 组), $HR = 0.72$ (0.59 ~ 0.89), $P < 0.001$] 结果均表明 ADT 联合多西他赛化疗较单纯 ADT 可显著延长 mHSPC 患者总生存期^[8-10]。因此,2019 版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南及欧洲泌尿外科学会(EAU)指南均推荐将 ADT 联合多西他赛化疗作为首次治疗、能耐受化疗的 mPC

患者的一线标准治疗方案^[11-12]。

鉴于多西他赛化疗在 mHSPC 及 mCRPC 治疗中的重要作用,专家组成员在大量循证医学证据的基础上,参考国内外相关指南及文献报道,在《转移性前列腺癌化疗中国专家共识(2017 版)》^[13]及《〈转移性前列腺癌化疗中国专家共识〉解读》^[14]的基础上修订并形成《转移性前列腺癌化疗中国专家共识(2019 版)》,为中国泌尿外科医师科学规范开展 mPC 化疗临床实践提供参考。

一、mPC 化疗临床实践共识

(一) mHSPC 化疗共识

1. 患者人群选择:推荐高肿瘤负荷且身体状况适合化疗的 mHSPC 患者在 ADT 治疗基础上联合使用化疗;低肿瘤负荷患者可联合使用多西他赛化疗,但其生存获益尚待进一步研究证实^[11, 15]。mHSPC 高肿瘤负荷定义:内脏转移或 ≥ 4 个骨转移灶,其中至少有 1 处骨盆或脊柱外的骨转移灶^[8]。

2. 标准治疗方案:ADT + 化疗。

(1)持续 ADT 治疗:可选择手术或者药物去势。

(2)化疗方案:以多西他赛为基础的方案,多西他赛 75 mg/m^2 , 注入 250 ml 5% 葡萄糖液或 0.9% 氯化钠注射液(多西他赛剂量超过 200 mg 时,要选用容积较大的注射容器,以使多西他赛的最终浓度不超过 0.74 mg/ml), 静脉滴注, 第 1 天; 21 d 为 1 个周期, 共 6 个周期。对存在 3 级及以上中性粒细胞减少或外周性水肿的患者可加服泼尼松 5 mg , 2 次/d, 第 1 ~ 21 天^[16]。

(3)化疗时机:建议可在 ADT 治疗开始后 3 个月内给予多西他赛。

(4)化疗预处理:患者在接受每个周期多西他赛治疗前 12 h、3 h、1 h, 口服地塞米松 $7.5 \sim 9.0 \text{ mg}$ 。其他预处理包括止吐药物等。

(二) mCRPC 化疗共识

1. 患者人群选择:①未经化疗无症状或轻微症状且身体状况良好的 mCRPC 患者可使用以多西他

赛为基础的化疗^[11]。②未经化疗有症状但身体状况良好的 mCRPC 患者推荐使用以多西他赛为基础的化疗^[11]。③既往接受过多西他赛化疗且疗效评价为完全缓解或部分缓解的患者,如目前身体状况良好可考虑重新给予多西他赛化疗^[11]。④存在内脏转移或转移负荷与 PSA 水平不匹配患者可考虑行穿刺活检,对于神经内分泌分化或小细胞癌样为主的 mCRPC 患者,推荐使用以铂类为基础的化疗方案,合并神经内分泌分化的 mCRPC 仍可选择含多西他赛的化疗方案^[12, 17-18]。⑤建议 mCRPC 患者行生物标志物检测。研究表明循环肿瘤细胞检测雄激素受体剪接变异体 7 (Androgen receptor splice variant 7, AR-V7) 阳性或阴性均不影响多西他赛化疗疗效。因此,无论 AR-V7 阴性或阳性的 mCRPC 患者均可使用多西他赛化疗^[11, 19-20]。已有大样本临床研究结果显示乳腺癌、卵巢癌中 DNA 同源重组修复基因缺陷的患者对以铂类为基础的化疗敏感性增加^[21-22],结合前列腺癌中的小样本临床研究^[23],存在 DNA 同源重组修复基因缺陷的 mCRPC 患者可选择以铂类为基础的化疗方案或参加临床试验。

2. 标准治疗方案

(1)持续 ADT 治疗:mCRPC 后续治疗中均应维持去势水平。

(2)以多西他赛为基础的方案:多西他赛 75 mg/m²,注入 250 ml 5% 葡萄糖液或生理盐水中(多西他赛剂量超过 200 mg 时,要选用容积较大的注射容器,以使多西他赛的最终浓度不超过 0.74 mg/ml),静脉滴注,第 1 天;泼尼松 5 mg,口服,2 次/d,第 1~21 天,如存在禁忌证或无化疗不良反应可不服用;21 d 为 1 个周期,共 10 个周期。对标准方案难以耐受的患者,可选择多西他赛两周方案(50 mg/m²)^[24]。

(3)化疗预处理:患者在接受每个周期多西他赛治疗前 12 h、3 h、1 h,口服地塞米松 7.5~9.0 mg。其他预处理包括止吐药物等。

(4)其他化疗方案:以铂类为基础的方案。

(5)二线及后续化疗可选药物:卡巴他赛、米托蒽醌、雌二醇氮芥、多西他赛(仅适用于之前多西他赛化疗有效的患者)等。

二、化疗疗效判断及疗效评价指标

前列腺癌化疗的评估应该将 PSA 检测、影像学检查、临床疗效三者有机结合,综合判断治疗效果。推荐患者在接受系统治疗之前,均要进行影像学检查如胸腔、腹腔和盆腔 CT 扫描以及骨扫描,推荐骨

扫描/CT 扫描证实有脊髓压迫的 mCRPC 患者行全脊柱 MRI 检查。接受多西他赛治疗患者推荐每个治疗周期检测 1 次 PSA 值;即使没有临床症状也要定期(每 2~4 个月)进行胸腔、腹腔和盆腔 CT 扫描;建议每 2~4 个月行 1 次骨扫描。

具体疗效评估指标如下。

1. 客观反应率:按实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价客观反应,需先对可测量病灶进行评价,但 mCRPC 患者中仅 10%~20% 的患者有影像学可测量的病灶,可参照 RECIST 评估疗效,因此绝大部分 mCRPC 患者不能用 RECIST 评价化疗效果。

2. PSA 反应率:PSA 反应率是广为认可的前列腺癌治疗疗效评价指标。PSA 下降 $\geq 50\%$ 并维持 4 周以上为有效;PSA 进展指 PSA 升高超过基线或化疗期间谷值的 25%,且绝对值 ≥ 2 ng/ml。

3. 骨痛缓解率:骨痛是晚期前列腺癌患者最常见并且严重影响生活质量的症状,骨痛缓解率是重要的临床疗效观察指标。

4. 生活质量改变:根据生活质量量表(functional assessment of cancer therapy-prostate, FACT-P)评定。

5. 多西他赛化疗中 PSA 闪烁现象(PSA flare phenomenon):在化疗初期出现一过性 PSA 升高,随着化疗的进程 PSA 下降至基线值以下,称为 PSA 闪烁现象^[25],PSA 闪烁现象一般出现于化疗最初的 12 周内,即化疗起始后 12 周内出现 PSA 升高不一定提示化疗无效或预示疾病进展。认识 PSA 闪烁现象的意义在于:若化疗最初 12 周内出现 PSA 升高不要停药,以免错误地停止有 PSA 闪烁现象的这部分患者的化疗;若 12 周后 PSA 继续升高则判断为 PSA 进展。

基于目前循证医学的证据,对前列腺癌化疗过程中疾病进展的判断是:在 PSA 进展、影像学进展和临床症状进展 3 项中至少有 2 项,才确定为疾病进展,应停止化疗(PCWG3 标准)^[26]。

三、mPC 化疗禁忌证

在使用多西他赛化疗前应对患者体力状况、血常规、肝肾功能、心脏功能及肿瘤负荷等进行全面评估。多西他赛化疗禁忌证:①对多西他赛过敏;②外周血中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC) $< 1.5 \times 10^9$ 个/L;③胆红素 $>$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN);④天门冬氨酸氨基转移酶(AST)或丙氨酸氨基转移酶(ALT) $> 3.5 \times$ ULN;⑤左心室射血分数 $< 50\%$ ^[13, 27]。

四、mPC 多西他赛化疗不良反应评估及其处理
由于各种化疗药物存在不同的不良反应,共识以

表 1 多西他赛用于治疗去势抵抗性前列腺癌的不良反应发生率

临床研究	治疗方案	中性粒细胞减少症(3~4级)	发热性中性粒细胞减少症(3~4级)	过敏反应(3~4级)	体液潴留(3~4级)	脱发(3~4级)	疲劳(3~4级)	神经毒性(3~4级)
TAX327 研究 ^[7]	多西他赛联合泼尼松或泼尼松龙	32.0%	-	0.6%	0.6%	-	3.9%	外周感觉:1.2%;外周运动:0
中国注册研究 ^[28]	多西他赛联合泼尼松或泼尼松龙	-	1.8%	-	-	3.6%	-	-

多西他赛为例介绍其不良反应(表 1)及处理^[7, 28], 其他药物的不良反应处理需要参考详细的药品说明书。

(一) 血液系统不良反应

包括中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症(febrile neutropenia, FN)。

1. 诊断标准:①中性粒细胞减少症,成人外周血 ANC 持续 $< 2.0 \times 10^9$ 个/L。②FN,外周血 ANC $< 0.5 \times 10^9$ 个/L 或 $< 1.0 \times 10^9$ 个/L 且在未来 48 h 会下降至 $\leq 0.5 \times 10^9$ 个/L; 单次口腔温度 $\geq 38.3^\circ\text{C}$, 或 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ 超过 1 h。

2. 特点:①多西他赛用药后 ANC 降至最低点的中位时间为 7 d,此间隔在多次治疗的患者中可缩短。②中性粒细胞减少症和 FN 呈剂量依赖性,可逆转、不蓄积。③FN 患者易发生危及生命的感染,需高度重视。

3. 监测:①对所有多西他赛治疗的患者应密切监测血常规。用药后 1 周内复查血常规,之后每 3~5 天复查,以便早期发现中性粒细胞减少症特别是 FN。②对发生过中性粒细胞减少症或 FN 的患者,需定期检查血常规(1 次/周,必要时每 3~5 天 1 次),若有不适或指标异常,应及时就诊。

4. 预防性使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)^[29]:①首次化疗时,应根据患者的风险因素评估化疗后是否需要预防性使用 G-CSF。患者风险因素包括:老年人,尤其是年龄 > 65 岁者;之前进行过化疗或放疗;已有中性粒细胞减少症或骨髓肿瘤;感染、伤口或近期手术;肝肾功能不佳;HIV 感染等。②如首次化疗后出现 FN 或剂量限制性中粒细胞减少症持续 1 周以上,在以后的化疗周期中推荐预防性应用 G-CSF, $5\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 用药时间 ≥ 5 d, 但 < 14 d。

5. 处理

①中性粒细胞减少症:分级标准见表 2。3~4 级中性粒细胞减少症必须使用 G-CSF。用药时间

≥ 5 d, < 14 d。

表 2 中性粒细胞减少症分级标准($\times 10^9$ 个/L)

分级	白细胞计数	中性粒细胞计数
1 级	3.0~3.9	1.5~1.9
2 级	2.0~2.9	1.0~1.4
3 级	1.0~1.9	0.5~0.9
4 级	< 1.0	< 0.5

②4 级中性粒细胞减少症(ANC $< 0.5 \times 10^9$ 个/L,并持续 ≥ 7 d):下一个疗程多西他赛的剂量应由 $75\text{ mg}/\text{m}^2$ 减至 $60\text{ mg}/\text{m}^2$,如患者在 $60\text{ mg}/\text{m}^2$ 剂量时仍出现 4 级中性粒细胞减少症,应停止治疗。

③FN 的处理:住院治疗。出现 FN 均应使用抗生素治疗,必要时请相关科室会诊协同治疗。给予 G-CSF, $5\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 当 ANC $\geq 5.0 \times 10^9$ 个/L 时,应停药观察。建议调整为两周方案化疗(多西他赛剂量为 $50\text{ mg}/\text{m}^2$);如在 $50\text{ mg}/\text{m}^2$ 剂量时仍出现 FN 及 4 级中性粒细胞减少症,应停止治疗。

④当 ANC 恢复至 $\geq 1.5 \times 10^9$ 个/L 时方可进行下一疗程的治疗,并按照上个周期中出现的最严重的不良事件调整多西他赛剂量。

(二) 非血液系统不良反应

1. 过敏反应

(1) 临床表现:①轻度到中度过敏反应,输液时监测患者是否有下列迹象:头晕目眩、感觉异常或恶心;皮疹;面部潮红;腰痛或腹部绞痛;支气管痉挛,呼吸困难,口腔或咽喉部肿胀、紧绷;呕吐、腹痛、大小便失禁;面色苍白,低血压,低血氧;喉咙和舌头肿胀,声音嘶哑。②重度过敏反应,当满足以下 3 个标准时则可能是重度过敏反应:症状突然发作并快速进展;危及生命的呼吸或循环问题;皮肤或黏膜变化(潮红、荨麻疹、血管性水肿)^[30]。

(2) 特点:①多发生在多西他赛开始输注的最初几分钟内,特别是在第 1 次和第 2 次输注时;②多

为轻度至中度,停药及适当治疗后多可缓解。

(3)监测:第 1 次和第 2 次输注过程中,应当在最初的至少 10 min 内对患者的一般情况、血压、心率等进行监测,给药最初的 3~5 min 应减慢滴速。准备复苏设施设备及药物,如抗组胺药、皮质激素、肾上腺素等。

(4)预防:①化疗前,应询问有无药物过敏史;②预防用药,除有禁忌证外,患者在接受多西他赛治疗前 12 h、3 h、1 h 口服地塞米松 7.5~9.0 mg;③即使接受过预防用药的患者,也可能会发生重度过敏反应,因此仍需密切观察。

(5)处理:①出现轻度到中度过敏反应时(包括皮疹、腰痛),应停止输液并保持静脉通路通畅;给予氯苯那敏 10~20 mg 肌肉注射(或缓慢静脉注射);给予氢化可的松 100~200 mg 肌肉注射(或缓慢静脉注射);对生命体征进行定时观察,包括血压、脉搏、体温、呼吸,并监测氧饱和度。②出现重度过敏反应时应立即停止输液,保持静脉通路通畅;立即皮下注射 0.1% 盐酸肾上腺素;根据病情给予升压药物,如多巴胺、间羟胺等。纠正酸中毒和应用抗组胺类药物;建议当天请肿瘤内科会诊^[30-31]。

2. 体液潴留

(1)临床表现:多表现为外周性水肿,通常开始于下肢并可能发展至全身,伴体重增加 ≥ 3 kg。偶发胸腔积液、腹水、心包积液及体重增加。

(2)特点:发生率及程度是可蓄积的,常见于化疗 3~5 个周期后(此时多西他赛的累积剂量为 395~505 mg/m²)^[32]。停药后多可缓解。

(3)监测:多西他赛化疗期间应监测体重变化。关注手指、脚踝、腹中部区域是否有体液潴留的表现。患者可能发生重度体液潴留,需密切注意胸腔积液、心包积液及腹水的发生。

(4)处理:为减少体液潴留的发生和降低其严重性,除有禁忌证外,所有患者在接受多西他赛治疗前 12 h、3 h、1 h 口服地塞米松 7.5~9.0 mg 预处理。酌情使用利尿剂治疗,补充电解质,根据患者临床耐受性、肿瘤缓解情况决定是否继续行多西他赛化疗。

3. 神经毒性

(1)临床表现:呈剂量累积性,文献报道累积剂量 >250 mg/m² 时开始出现^[33]。

(2)处理:对症处理。出现重度外周神经症状时,多西他赛剂量应由 75 mg/m² 减至 60 mg/m²。

4. 皮肤毒性

(1)临床表现:皮疹,常见于手、足,也可见于手

臂、面部和胸部。同时注意区分过敏反应的皮肤表现和皮肤毒性的皮肤表现。

(2)处理:对症处理。出现重度皮肤反应时,多西他赛剂量应由 75 mg/m² 减至 60 mg/m²。

5. 疲劳

(1)临床表现:身体虚弱,异常疲乏,缺乏激情、情绪低落、注意力不集中。疲劳呈剂量累积性,可影响患者的生活质量。癌症治疗相关的疲劳不是疾病加重的表现^[34]。

(2)预防:对症治疗可能与疲劳相关的因素,如疼痛、贫血、营养不良、睡眠障碍、功能状态低下及并发症等。患者应保持一定运动水平,避免长时间(超过 12 h)卧床。

(3)处理:按摩疗法等物理治疗可缓解疲劳感;均衡膳食,保持良好的营养状态;提高休息和睡眠质量;心理干预,如关注患者的心理需要以及社会需要。

五、前景及展望

通过对国外大型临床研究及指南的解读,我们推荐化疗作为 mPC 的标准治疗方案之一。

相信随着基础研究和转化医学研究的不断深入以及更多前瞻性临床研究的进行,mPC 患者的治疗将面临更多生存获益选择。

执笔专家:胡志全、李恭会

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(何志嵩、周利群),重庆医科大学附属第一医院(荀欣),复旦大学附属肿瘤医院(戴波),华中科技大学附属同济医院(胡志全),上海市第十人民医院(姚旭东),上海长海医院(李晶、蔡晨、孙颖浩),四川大学华西医院(曾浩),天津市肿瘤医院(姚欣),西安交通大学第一附属医院(李磊),浙江大学医学院附属第一医院(郑祥义),浙江大学医学院附属邵逸夫医院(李恭会),浙江省人民医院(董海鹰),中山大学附属肿瘤医院(周芳坚),中山大学孙逸仙纪念医院(黄健)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68:7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [2] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18:330-334. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.04.009.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66:115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [4] Qi D, Wu C, Liu F, et al. Trends of prostate cancer incidence and mortality in Shanghai, China from 1973 to 2009 [J]. Prostate, 2015, 75:1662-1668. DOI: 10.1002/pros.23046.
- [5] Sartor O, de Bono JS. Metastatic prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378:1653-1654. DOI: 10.1056/NEJMcl803343.

- [6] Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14; 1756-1764. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.6.1756.
- [7] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351;1513-1520. DOI: 10.1056/NEJMoa041318.
- [8] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373; 737-746. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
- [9] James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387;1163-1177. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- [10] 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; 1080-1087. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
- [11] Carroll PH, Mohler JL. NCCN Guidelines updates: prostate cancer and prostate cancer early detection [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16 (5S); 620-623. DOI: 10.6004/jncn.2018.0036.
- [12] 中华医学会泌尿外科学分会, 中国前列腺癌联盟. 转移性前列腺癌化疗中国专家共识 (2017 版) [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38; 161-165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.03.001.
- [13] 李恭会. 《转移性前列腺癌化疗中国专家共识》解读 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39; 85-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2018.02.002.
- [14] Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, et al. Update on systemic prostate cancer therapies: management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of precision oncology [J]. *Eur Urol*, 2019, 75;88-99. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.028.
- [15] Vale CL, Burdett S, Ryzewski L, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17; 243-256. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1.
- [16] Kongsted P, Svane IM, Lindberg H, et al. Low-dose prednisolone in first-line docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: is there a clinical benefit? [J]. *Urol Oncol*, 2015, 33; 494. e15-20. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.06.022.
- [17] Fléchon A, Pouessel D, Ferlay C, et al. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22;2476-2481. DOI: 10.1093/annonc/mdr004.
- [18] Komura K, Jeong SH, Hinohara K, et al. Resistance to docetaxel in prostate cancer is associated with androgen receptor activation and loss of KDM5D expression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113;6259-6264. DOI: 10.1073/pnas.1600420113.
- [19] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会前列腺癌学组. 中国前列腺癌患者基因检测专家共识 (2018 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28; 627-633. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.08.011.
- [20] Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, et al. Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: the PROPHECY Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37;1120-1129. DOI: 10.1200/JCO.18.01731.
- [21] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15;747-756. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3.
- [22] Tutt A, Tovey H, Cheang M, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial [J]. *Nat Med*, 2018, 24;628-637. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7.
- [23] Hager S, Ackermann CJ, Joerger M, et al. Anti-tumour activity of platinum compounds in advanced prostate cancer-a systematic literature review [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27;975-984. DOI: 10.1093/annonc/mdw156.
- [24] Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14; 117-124. DOI: 10.1016/S1470-2045 (12) 70537-5.
- [25] Du J, Yang Q, Chen XS, et al. Changes in fPSA level could discriminate tPSA flare-up from tPSA progression in patients with castration-refractory prostate cancer during the initial phase of docetaxel-based chemotherapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72;1055-1061. DOI: 10.1007/s00280-013-2291-x.
- [26] Park JC, Eisenberger MA. Advances in the treatment of metastatic prostate cancer [J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90;1719-1733. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.10.010.
- [27] 中国促会泌尿健康促进分会, 中国研究型医院协会泌尿外科分会. 前列腺癌化疗安全共识 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2018, 23; 85-92. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2018.02.002.
- [28] Zhou T, Zeng SX, Ye DW, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing the three-weekly docetaxel regimen plus prednisone versus mitoxantrone plus prednisone for Chinese patients with metastatic castration refractory prostate cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10; e0117002. DOI: 10.1371/journal.pone.0117002.
- [29] Crawford J, Becker PS, Armitage JO, et al. Myeloid growth factors, version 2. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15;1520-1541. DOI: 10.6004/jncn.2017.0175.
- [30] Uk N C G C. Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people [M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
- [31] Joerger M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 (Suppl 10); x313-x319. DOI: 10.1093/annonc/mds314.
- [32] Béhar A, Pujade-Lauraine E, Maurel A, et al. The pathophysiological mechanism of fluid retention in advanced cancer patients treated with docetaxel, but not receiving corticosteroid comedication [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 43;653-658. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.00613.x.
- [33] Apfel SC. Managing the neurotoxicity of paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere) with neurotrophic factors [J]. *Cancer Invest*, 2000, 18;564-573. DOI: 10.3109/07357900009012196.
- [34] Berger AM, Mooney K. Dissemination and implementation of guidelines for cancer-related fatigue [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14;1336-1338. DOI: 10.6004/jncn.2016.0144.

(收稿日期:2019-09-15)

(本文编辑:霍红梅)