

前列腺癌内分泌治疗现状

杨 翌 王 毅 秦国庆 李建军 魏建华 钱 坤 蒋鸿涛 周 浩

(南华大学附属第二医院泌尿外科 湖南 衡阳 421001)

摘要:前列腺癌(prostate cancer PC)是欧美国家男性发病率最高的恶性肿瘤,近年来其在我国的发病率也逐年升高。雄激素在 PC 的发生、发展过程中扮演着重要的角色,所以内分泌治疗一直是前列腺癌研究领域的重点,但是其可能诱发激素非依赖型 PC 这也是临床医学面临的一大问题。本文就前列腺癌内分泌治疗的分类、作用机制、用药策略及临床效果等作一综述。

关键词:前列腺癌;激素抵抗;激素依赖;内分泌治疗

中图分类号:R737.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)02-371-04

The status of endocrine therapy on prostate cancer

YNAG Yi, WANG Yi, QIN Guo-qing, LI Jian-jun, WEI Jian-hua, QIAN Kun, JIANG Hong-tao, ZHOU Hao

(Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China)

ABSTRACT: Prostate cancer (PC) is the most common malignancy of male in Europe and American. The incidence increased in recent years in our country. Steroid hormones play an important role in occurrence and development of prostate cancer, so endocrine therapy for prostate cancer has been the focus in this field. It may induce the hormone refractory prostate cancer, which is one of the major difficulties of clinical medicine. Classification, mechanism, administration strategy and clinical effects of endocrine therapy on prostate cancer are reviewed in this article.

Key words: prostate cancer; hormone refractory; hormone dependent; endocrine therapy

Chinese Library Classification: R 737. 25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)02-371-04

前言

早在 1941 年,芝加哥大学 Ben May 癌症研究实验室研究员 Huggins 和 Hodges 证实了前列腺细胞在无雄激素持续刺激时将会发生凋亡,开创了肿瘤内分泌治疗的先河。Huggins 也因此 1966 年被授予诺贝尔生理学或医学奖。随着多种治疗手段及方法的出现以及对肿瘤病理生理学的进一步认识,前列腺癌内分泌治疗已由早期的姑息治疗,发展为临床的主要治疗手段之一。

雄激素生成及作用途径主要有下丘脑、腺垂体、睾丸及前列腺癌细胞 4 个阶段,故临床内分泌治疗的方法主要包括:①去势治疗(castration);②雄激素受体(AR)拮抗治疗(Androgen receptor antagonist therapy);③最大限度雄激素阻断(maximal androgen blockade, MAB);④间歇内分泌治疗(intermittent hormonal therapy, IHT);⑤根治术前新辅助内分泌治疗(neoadjuvant hormonal therapy, NHT);⑥辅助内分泌治疗(adjuvant hormonal therapy, AHT);⑦根治术后辅助内分泌治疗。

1 内分泌治疗的适应证^[1]

1) 晚期 PC,包括 N1 和 M1 期(castration、MAB、IHT)。2) 局限性早期 PC 或局限性进展期 PC,无法行根治性前列腺切除术或放疗(castration、MAB、IHT)。3) 根治性前列腺切除术或根治性放疗前的新辅助内分泌治疗(castration、MAB)。4) 配合放

疗的辅助内分泌治疗(castration、MAB)。5) 根治性治疗后局部复发,但无再行局部治疗条件(castration、MAB、IHT)。6) 根治性治疗后远处转移(castration、MAB、IHT)。7) 雄激素非依赖期的雄激素持续抑制(castration)。

2 去势治疗(castration)

去势治疗是为了减少或阻断体内雄激素的分泌量,从而抑制 PC 细胞生长。去势治疗包括药物去势及手术去势两种方法。通常,血清中睾酮含量降至治疗前的 90%~95%以下即可达到去势效果。

手术去势多为双侧睾丸切除术,近年来,白膜下睾丸实质剝出术逐渐成为国内外 PC 雄激素阻断治疗的标准手段。双侧睾丸切除后,患者血清雄激素量短期内即降低至 10 ng/mL 以下。但肾上腺皮质网状带细胞仍会分泌少量雄激素,进而影响 PC 患者手术去势疗效。研究表明,手术去势并双侧肾上腺切除并不能更明显的改善预后,且肾上腺切除风险大、并发症多,故目前手术去势一般不合并切除肾上腺。手术去势主要的不良反应是对患者的心理影响。

药物去势是指保留睾丸,应用药物使血清雄激素浓度下降,从而抑制 PC 细胞的生长。常用药物有雌激素及其类似物、黄体生成素释放激素(LHRH)类似物(LHRH-a)及 LHRH 拮抗剂等。

雌激素及其类似物有以下三种作用途径:首先,抑制下丘脑分泌 LHRH,减少黄体生成素(LH)的释放量,进而减少睾丸间质细胞产生睾酮;其次,血液中的过量雌激素还能与雄激素受体结合,阻断雄激素对 PC 细胞的作用;再次,研究表明,雌激

作者简介:杨翌(1981-),男,硕士研究生,主要研究方向:泌尿系统肿瘤,电话:15173440770, E-mail:yang81125yia@sohu.com

(收稿日期:2010-08-30 接受日期:2010-09-23)

素还可触发 PC 细胞的凋亡机制,并对前列腺细胞有细胞毒性作用^[2]。临床上最常应用的雌激素是己烯雌酚。口服己烯雌酚 1mg/d、3mg/d 或 5 mg/d,副作用是明显增加心血管并发症的发生机率。故在临床应用时应权衡利弊。但雌激素仍是经典的内分泌治疗方法之一。

LHRH-a 是人工合成药物,LHRH-a 可下调垂体的 LHRH 受体水平,抑制 LHRH 对腺垂体释放 LH 的激动作用,进而使血清睾酮浓度降低。临床使用的制品有:戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuporelin)、曲普瑞林(triptorelin)。LHRH-a 已成为药物去势治疗的标准方法之一。由于首次应用 LHRH-a 时可能出现睾酮一过性升高,故应在注射前 2 周或当日开始,给予抗雄激素药物至注射后 2 周,以对抗睾酮一过性升高所导致的病情加剧^[3]。对于已有骨转移脊髓压迫的患者,可选择迅速降低睾酮水平的手术去势,应慎用 LHRH-a。

LHRH 拮抗剂直接抑制腺垂体释放 LH,达到去势目的。研究表明,采用 LHRH-a 药物去势与手术去势治疗晚期 PC 疗效相同^[4]。另有多项临床回顾性研究显示,LHRH-a 与己烯雌酚药物去势及手术去势三者的疗效无显著差异。另一项研究比较 LHRH 拮抗剂阿巴瑞克(abarelix)的临床疗效优于 LHRH-a 亮丙瑞林^[5],且前者无睾酮一过性升高的副作用。

3 雄激素受体(AR)拮抗治疗(Androgen receptor antagonist therapy)

AR 拮抗药分类固醇类及非类固醇类两种,类固醇类 AR 拮抗药有生理活性,而非类固醇类 AR 拮抗药则无生理活性,仅通过与 AR 竞争性结合,抑制雄激素发挥作用。不推荐 AR 拮抗单药治疗,多与其他方案联用。

3.1 类固醇类 AR 拮抗药

欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)通过研究^[6],比较了醋酸甲羟孕酮、雌激素和醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate,CPA)对晚期 PC 的疗效,结果示:在 OS、TTP 上,CPA 组与雌激素组疗效类似,CPA 组的心血管副作用为 10%,雌激素组为 34%。Thorpe 等^[7]对比了单用 CPA、单用戈舍瑞林、戈舍瑞林联合 CPA 治疗转移性 PC 三种方案的临床疗效,结果表明:戈舍瑞林单药组和联合用药组中位 TTP 无统计学差别,但戈舍瑞林单药组中位 TTP 为 346 天,CPA 单药组中位 TTP 为 225 天,有统计学差别($P=0.016$)。

3.2 非类固醇类 AR 拮抗药

该类药物在竞争性抑制双氢睾酮(DHT)对 PC 细胞 AR 结合的同时,同时也竞争性抑制雄激素对下丘脑的负反馈,促使垂体 LH 及下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)分泌增多,刺激睾丸睾酮分泌增多而降低疗效。

现有非类固醇类 AR 拮抗药(Nonsteroidal Antiandrogens, NSAA)都是口服药,使用方便,停药即可逆。副作用有:潮热、男性乳房发育等,停药后可自行缓解。2000 年 Seidenfeld 等统计对比了 ADTs 与单用 AR 拮抗药的效果。8 项研究共统计了 2717 个病例,结果表明:单用 NSAA 治疗或者 ADTs 在 OS 上无明显的统计学差别,但单用 GnRH-a 治疗的患者因药物副作用而中断治疗的发生率为 0%~4%,而单用 NSAA 治疗的患者因药物副作用而中断治疗的发生率为 4%~10%。

4 最大限度雄激素阻断(maximal androgen blockade, MAB)

MBA 又称为雄激素完全阻断治疗(CAB),是去势治疗与 AR 拮抗治疗联合应用,以尽可能降低雄激素对 PC 的作用。

MBA 方法:临床常用方法为去势并加用 AR 拮抗药物。

据统计,到 2000 年为止,共有 31 项前瞻性随机对照 MAB 治疗研究,其中包括 8000 多例晚期 PC 病例,多数有远处转移。PC 合作临床工作实验组(PCTCG)^[8]综合分析了 27 项研究数据,其中 20 项包含了 1688 名应用非类固醇类抗雄激素药物尼鲁米特治疗的患者和 4803 名应用氟他胺治疗的患者。有 12 项研究数据显示 CAB 方案比单纯去势治疗效果更好,但其中仅 3 项有统计学意义(氟他胺 2 项,尼鲁米特 1 项);另外 8 项研究显示 CAB 方案对比单纯去势治疗疗效类似或者稍差,但均无统计学意义。该 20 项研究中统计总生存期最长可延长 7.3 个月,无进展生存达 12 个月,平均 5 年生存率从 24.7%升高至 27.6%。7 项共包括 1784 个例的应用孕酮的研究中示,平均 5 年生存率下降 2.8%。应用 CAB 方案 6.5 年以上的患者,PSA 复发率仅为 10%^[9]。合用比卡鲁胺的 CAB 疗法,相对于单独去势治疗可使死亡率减少 20%^[10]。合用非类固醇类 AR 拮抗药物的 CAB 方法,较单纯去势方案相比可延长总生存期 3~6 个月,平均 5 年生存率升高 2.9%,对于局限 PC,应用 CAB 方案的时间长短与 PSA 复发率成反比^[11]。

MBA 不良反应:主要来自 AR 拮抗药物,较多见的不良反应为性欲和性功能下降,其他还有体重改变、乏力、肝功能损害、血栓形成、乳房女性化、潮热、乳房疼痛、腹泻。

5 间歇内分泌治疗(intermittent hormonal therapy, IHT)

使机体处于间断性雄激素缺如或低水平状态,在雄激素恢复期,存活的 PC 细胞能继续生长,从而延长其进展到激素非依赖期的时间。

IHT 方法:多用 MAB 方法,也可单用 LHRH-a,如甾体类醋酸环丙孕酮(CPA)、buserelin 和 goserelin 或 leuprolide。

IHT 适应证:局限性 PC,无根治性手术或放疗条件;根治术后病理切缘阳性;转移性 PC;根治术或局部放疗后复发;局部晚期患者(T3~T4 期)。

IHT 禁忌证:症状较重和病变进展迅猛者;激素非依赖性 PC 患者。

IHT 停止治疗时机:PSA $\leq$ 0.2ng/ml 后,持续 3~6 个月^[14]。

间歇性停止治疗后重新开始治疗的标准:PSA $>$ 4ng/ml 后即可开始下一轮治疗^[12]。IHT 需要监测指标:(1)睾酮浓度:血清睾酮回复至正常水平常需要 8~14 周,与此相反,大多数患者血清 PSA 的水平则成缓慢升高趋势^[13]。(2)血清 PSA:PSA 浓度对 IHT 治疗的监测来说是非常有意义的,这一点已为大多数学者所公认。多项研究分析示 PSA 对早期 PC 诊断及早期 PC 治愈后的检测均有较大价值,因为血清 PSA 升高一般比临床症状出现得早得多^[15]。

IHT 方案药物副作用较小,能提高患者生活质量,多数患者能在间歇期恢复性功能并有全身状况改善;延迟肿瘤非激素依赖状态的出现;节省费用。但是其存在五方面的问题:(1)间歇

期,病情可能发展;(2)对部分患者来说,IHT有可能加速雄激素非依赖PC细胞的增生;(3)需要更为精确的肿瘤检测指标;(4)少数患者性欲及性功能不能恢复;(5)IHT与长期的AR拮抗治疗疗效对比还需大量的临床统计研究。

6 根治术前新辅助内分泌治疗(neoadjuvant hormonal therapy, NHT)

在前列腺根治性切除术前,对PC患者进行内分泌治疗,以缩小肿瘤体积、创造手术条件、降低临床分期、降低手术切缘病检阳性率及局部复发率,最终提高患者的生存率。

NHT方法:临床多采用LHRH-a和MAB方案,也可单用LHRH-a、AR拮抗药物或雌二醇炔苯,以MAB方案疗效最为显著。持续3至9个月。

NHT疗效:(1)提高无PSA复发生存率和肿瘤特异性生存率:目前研究统计的随机NHT最长随访时间为4年,其中1项研究显示,持续应用MAB方案5个月后,自第3年开始,接受NHT的患者无PSA复发生存率提高^[16]。(2)降低肿瘤局部复发率:欧洲一项包括402例的前瞻性随机研究表明,T2期患者应用NHT方案局部复发率为3%,而仅行手术者为11%($P=0.03$)^[17]。(3)降低淋巴结浸润:5项持续3个月NHT方案治疗的前瞻性随机研究表明,其中1项T2期患者在治疗后淋巴结浸润减少,而其他研究统计无明显差异^[20]。(4)降低肿瘤切缘阳性率:在11项持续3个月NHT治疗的前瞻性随机研究中,有10项的数据有统计学意义,总肿瘤切缘阳性率从37.1%~64.8%降为7.8%~27.7%;其中有7项统计了T2期的肿瘤切缘阳性率,降幅达48.5%~81.6%^[18-21];有5项统计了T3期的肿瘤切缘阳性率,从61%~64%降至26%~42%($P=0.01$);只有2项统计T3期及1项统计T1期的研究表明NHT治疗组肿瘤切缘阳性率虽有降低,但无统计学意义^[19]。国内研究数据则显示应用NHT方案治疗后,肿瘤切缘阳性率可降至6.5%^[22]。(5)降低临床分期:欧洲一项402例前瞻性随机研究表明,持续3个月NHT治疗,临床分期降低率可达30%,病理学分期降低率达15%,其中T2期的降低有统计学意义,而T3期则无统计学意义^[19]。意大利的一项303例前瞻性随机研究表明,持续3个月的NHT治疗,病检证实B期和C期病例临床分期降低达20%^[20]。

Ohori等^[23]统计了单纯行根治性前列腺切除术的580例患者的临床资料,结果显示术后病检证实切缘阴性的患者PSA复发率明显低于切缘阳性者。同样,Iselin等^[24]统计了根治性前列腺切除术后20年的随访数据,切缘阳性患者平均生存期是12.7年,而切缘阴性者15年生存率达82%。由于NHT治疗可以明显降低前列腺肿瘤切缘阳性率。故NHT对延长患者无PSA复发生存期和总的生存期是显而易见的。

7 辅助内分泌治疗(adjuvant hormonal therapy, AHT)

AHT是指局限性PC患者,在根治性放疗之前、期间、之后或根治性切除术后进行内分泌治疗。目的是治疗转移病灶、手术未彻底清除的残余病灶及残余淋巴结,提高长期存活率。

AHT适应证为①根治术后病理证实切缘阳性;②术后病理淋巴结阳性(pN+);③T3期(pT3)或≤T2期但伴高危因素

(Gleason>7,PSA>20ng/ml);④局限性PC伴高危因素(Gleason>7,PSA>20ng/ml),根治性放疗后;⑤局部晚期PC放疗后。

AHT方式为①MAB;②去势;③AR拮抗治疗。

有多项研究比较放疗加AHT与单纯放疗的疗效^[25-28],数据如下:(1)471例患者行RTOG86210方案(辅助治疗2个月后行放疗,LHRH2a+氟他胺持续4个月),平均随访6.7年,无进展生存率为33%,单独放疗组为21%,总生存率为70%,单独放疗组为52%;(2)977例患者行RTOG85231方案(放疗最后1周开始AHT,LHRH2a持续至复发),平均随访5.6年,无进展生存率为53%,单独放疗组为20%,高分级PC(Gleason评分8~10分)患者总生存率较单独放疗有延长;(3)173例D1期患者行RTOG85231方案,平均随访6.5年,无进展生存率为54%,单独放疗组为33%,总生存率为72%,单独放疗组为50%;(4)415例患者行EORTC22863方案,平均随访5.5年,无进展生存率为74%,单独放疗组为40%,总生存率为78%,单独放疗组为62%。

据此可以认为:(1)放疗之前或放疗期间行AR拮抗治疗,可以提高无复发生存率;(2)放疗期间或放疗之后行AR拮抗治疗可以提高总生存率。

8 根治术后辅助内分泌治疗

根治性前列腺切除术后,针对特定患者进行内分泌治疗,以减少术后复发及远处转移。它的适应证:组织学检查证实为淋巴结转移或局限性晚期。Messing等^[29]对比淋巴结转移的患者术后去势治疗组,和观察性等待组,前者复发率降低、生存期延长。Zincke等^[30]总结了文献报道得出,对于T3b期(精囊浸润)者根治术后即刻开始辅助内分泌治疗,可以延长生存期、降低远处转移率和死亡率。对于局限性晚期而淋巴结无转移的患者,根治术后应用抗雄激素药物,可延长无PSA复发生存期。

9 展望

随着医疗水平的提高及对肿瘤认识的深入,内分泌治疗在PC综合治疗中的地位日益突出。但仍有多个问题尚需解决。首先,寻找最佳药物联用时间及顺序,使其在联合治疗的过程中发挥更大的作用,在追求最佳疗效的同时尽可能降低毒副作用,提高生活质量;其次,深入研究激素不敏感型PC发病的分子机制,寻找新的高敏感性、高特异性靶点,使激素不敏感型PC的有效内分泌治疗成为可能。鉴于此,PC内分泌治疗道路曲折而前景光明。

参考文献(References)

- [1] Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations for Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer[J]. Clin Oncol, 2004, 22:2927-2941
- [2] Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer [J]. Clin Prostate Cancer, 2002, 1:81-89
- [3] Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, et al. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign pro-

- static hypertrophy [J]. BJU Int, 2000, 85:690-695
- [4] Seidenfeld J, Samson D J, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2000, 132 (7):566-577
- [5] Mcleod D, Zinner N, Tomera K, et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer[J]. Urology, 2001, 58 (5):756-761
- [6] Pavone MM, de Voogt HJ, Viggiano G, et al. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: Final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group[J]. J Urol, 1986, 136:624
- [7] Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, et al. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma [J]. Eur Urol, 1996, 29:47
- [8] Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group[J]. Lancet, 2000, 355:1491-1498
- [9] Labrie F, Candas B, Gomez JL, et al. Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? [J]. Urology, 2002, 60:115-119
- [10] Klotz L, Schellhammer P, Carroll K A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer [J]. BJU Int, 2004, 93:1177-1182
- [11] Labrie F, Candas B, Gomez JL, et al. Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? [J]. Urology, 2002, 60:115-119
- [12] Crook JM, Szn macher E, et al. Intermittent Androgen Suppression in the management of prostate cancer[J]. Urology, 1999, 56:530-534
- [13] Van CPJ, Tom bal B, Gala JL. Intermittent endocrine treatment[J]. World J Urol, 2000, 18:183-189
- [16] Meyer F, Bairati I, Bedard C, et al. Duration of neoadjuvant androgen deprivation therapy before radical prostatectomy and disease-free survival in men with prostate cancer[J]. Urology, 2001, 58:71-77
- [17] Bono AU, Pagano F, Montironi R, et al. Effect of complete androgen blockade on pathologic stage and resection margin status of prostate cancer: progress pathology report of the Italian prosit study [J]. Urology, 2001, 57:117-121
- [18] Monfette G, Dupont A, Labrie F, et al. Multiple advantages of prior and post-radical prostatectomy with combined endocrine therapy[J]. Eur Urol, 1990, 18 Suppl: 97-98
- [19] Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, et al. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer [J]. Eur Urol, 2000, 38:706-713
- [20] Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? [J]. Urol, 2000, 164:1465-1472
- [21] Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects [J]. Urol, 2001, 166:500-506
- [22] 高江平, 石怀银, 张建勇, 等. 前列腺癌根治术前新辅助治疗[J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30:731-734
- Gao Jiang-ping, Shi Huai-ying, Zhang Jian-yong, et al. Neoadjuvant Hormonal Ablative Therapy before Radical Prostatectomy[J]. Chinese Journal Of Clinical Oncology, 2003, 30:731-734
- [23] Ohori M, Abbas F, Wheeler TM, et al. Pathological features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology[J]. Urol, 1999, 161:161-500
- [24] Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF. Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period [J]. Urol, 1999, 161:163-168
- [25] Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50:1243-1252
- [26] Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49:937-946
- [27] Lawton CA, Winter K, Grignon D, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31[J]. Clin Oncol, 2005, 23:800-807
- [28] Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial[J]. Lancet, 2002, 360:103-106
- [29] Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer [J]. N Engl J Med, 1999, 341(24):1781-1788
- [30] Zincke H, Lau W, Bergstralh E, et al. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer [J]. Urol, 2001, 166:2208-2215