

^{223}Ra 治疗去势抵抗性前列腺癌骨转移患者预后的影响因素分析

佟正灏 张建华 康磊 孙宏伟 吴胜楠 瓮晓丹 赵光宇 范岩

北京大学第一医院核医学科, 北京 100034

通信作者: 范岩, Email: fanyan@bjmu.edu.cn

【摘要】 目的 分析接受 ^{223}Ra 治疗的骨转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者生存预后的影响因素。**方法** 该研究为回顾性队列研究, 纳入2020年12月至2023年8月在北京大学第一医院行 ^{223}Ra 治疗的45例伴有骨转移、无已知内脏转移的mCRPC患者[^{223}Ra 治疗开始时年龄(66.51 ± 7.92)岁]。以总生存(OS)为研究终点, 采用Kaplan-Meier法分析生存情况, 应用Cox比例风险模型分析影响预后的因素。**结果** 45例患者的随访时间为8.74(4.02, 16.31)个月。随访期间, Kaplan-Meier法预估的 ^{223}Ra 治疗后中位OS为10.97个月。Cox多因素分析显示, 完成 ^{223}Ra 足疗程治疗(6次)[风险比(HR)=0.125(95% CI : 0.024~0.642), $P=0.013$]、 ^{223}Ra 治疗前Hb ≥ 100 g/L [$HR=0.250$ (95% CI : 0.083~0.755), $P=0.014$]、 ^{223}Ra 治疗期间联合骨保护剂 [$HR=0.295$ (95% CI : 0.114~0.765), $P=0.012$]是接受 ^{223}Ra 治疗的骨mCRPC患者OS的独立保护因素; 而 ^{223}Ra 治疗前碱性磷酸酶(ALP) >140 U/L [$HR=2.773$ (95% CI : 1.031~7.464), $P=0.043$]、 ^{223}Ra 治疗前美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 ≥ 2 分 [$HR=3.096$ (95% CI : 1.175~8.158), $P=0.022$]是患者治疗后OS的独立危险因素。**结论** ^{223}Ra 治疗次数、 ^{223}Ra 治疗前ECOG评分、 ^{223}Ra 治疗前Hb及ALP水平、 ^{223}Ra 治疗期间是否联合骨保护剂是接受 ^{223}Ra 治疗的骨mCRPC患者生存预后的影响因素。

【关键词】 前列腺肿瘤, 去势难治性; 肿瘤转移; 骨骼; 近距离放射疗法; 镭; 治疗结果; 预测

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助(北京大学第一医院青年临床研究专项)(2022CR112); 北京大学第一医院交叉临床研究专项(2021CR32)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250725-00263

Analysis of prognostic factors of bone metastatic castration-resistant prostate cancer in patients treated with ^{223}Ra

Tong Zhenghao, Zhang Jianhua, Kang Lei, Sun Hongwei, Wu Shengnan, Weng Xiaodan, Zhao Guangyu, Fan Yan

Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Fan Yan, Email: fanyan@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the factors affecting the prognosis of bone metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in patients treated with ^{223}Ra . **Methods** This study was a retrospective cohort study, selecting the data of 45 patients (age at start of ^{223}Ra therapy: (66.51 ± 7.92) years) who had received ^{223}Ra therapy because of bone mCRPC between December 2020 and August 2023 in Peking University First Hospital. Visceral metastases were not found in these patients. Overall survival (OS) was considered as the primary endpoint, and the survival was evaluated by Kaplan-Meier method. Cox proportional hazards model was used to identify the factors affecting the OS of patients. **Results** The follow-up time of 45 patients was 8.74 (4.02, 16.31) months. The median OS estimated by Kaplan-Meier analysis was 10.97 months. Multivariable Cox proportional hazards models indicated that having received a complete course of ^{223}Ra (6 cycles) (hazard ratio (HR)=0.125, 95% CI : 0.024–0.642, $P=0.013$), baseline Hb levels ≥ 100 g/L ($HR=0.250$, 95% CI : 0.083–0.755, $P=0.014$) and use of bone modifying agents during ^{223}Ra therapy ($HR=0.295$, 95% CI : 0.114–0.765, $P=0.012$) were independent protective factors of OS, whereas baseline alkaline phosphatase (ALP) >140 U/L ($HR=2.773$, 95% CI : 1.031–7.464, $P=0.043$) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status score ≥ 2 ($HR=3.096$, 95% CI : 1.175–8.158, $P=0.022$) were independent risk factors. **Conclusion** The cycles of ^{223}Ra , ECOG score, Hb and ALP before ^{223}Ra therapy, and using bone modifying agents during ^{223}Ra therapy perform as prognostic influence factors on survival of patients treated with ^{223}Ra because of bone mCRPC.

【Key words】 Prostatic neoplasms, castration-resistant; Neoplasm metastasis; Skeleton; Brachytherapy; Radium; Treatment outcome; Forecasting

Fund program: National High Level Hospital Clinical Research Funding (Youth Clinical Research Project of Peking University First Hospital) (2022CR112); Interdisciplinary Clinical Research Project of Peking University First Hospital(2021CR32)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250725-00263

前列腺癌是男性常见的恶性肿瘤之一。对转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者而言,骨转移较为常见。骨转移可引起骨相关不良事件(skeletal related event, SRE),如骨痛、病理性骨折、脊髓压迫。发射 α 粒子的 ^{223}Ra 已被美国食品与药品监督管理局批准用于治疗伴症状性骨转移且无已知内脏转移的 mCRPC 患者^[1-3]。2020 年,该药在我国获批上市。

在 2013 年的 III 期临床试验 ALSYMPCA 研究中,与安慰剂组相比, ^{223}Ra 改善了 mCRPC 患者的总生存(overall survival, OS),推迟了首次出现 SRE 的时间并改善了生活质量^[4]。然而,自 ALSYMPCA 研究以来,针对 mCRPC 的治疗情况已发生很大变化。在 ALSYMPCA 研究时期,新型内分泌药物尚未在临床实践中广泛应用;而现在, ^{223}Ra 作为单药治疗或联合新型内分泌药物在内的其他疗法已被应用于多线治疗^[5],患者有了更多的治疗方法和选择。本研究旨在探讨近年本院收治的伴骨转移的 mCRPC 患者 ^{223}Ra 治疗预后情况,以期改善患者治疗和预后提供有价值的参考,优化生存获益。

资料与方法

1.研究对象。本研究为回顾性队列研究,已通过北京大学第一医院生物医学研究伦理审查委员会审批(伦理审查编号:2023 研 421-001),并豁免患者知情同意。研究对象为 2020 年 12 月至 2023 年 8 月北京大学第一医院采用 ^{223}Ra 治疗的伴有骨转移的 mCRPC 患者。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;伴有骨转移的 mCRPC 患者(经组织病理确诊);无已知内脏转移。排除标准:合并其他恶性肿瘤;临床或随访资料不全。

根据以上标准,经过全面的评估和筛选,回顾性收集了 45 例接受 ^{223}Ra 治疗的伴有骨转移的 mCRPC 患者 ^{223}Ra 治疗开始时年龄(66.51 ± 7.92)岁。患者均通过影像学检查(骨显像/CT/MRI/PET)确定存在 >1 处的骨转移灶; ^{223}Ra 治疗方案:接受标准剂量 ^{223}Ra 治疗(按体质量 55 kBq/kg),每 4 周注射 1 次,计划用 6 个周期(6 次),如出现疾病进展、不能耐受不良反应或患者拒绝继续用药,则终止治疗。

2.观察指标及判断标准。(1)临床资料。收集

患者的年龄、Gleason 评分、既往治疗方式等一般临床、病理资料;前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC)、Hb、PLT 等初次治疗前实验室检查结果;治疗前骨显像/CT/MRI/PET 显像等影像学检查资料;治疗前美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分。

(2)治疗后随访及生存情况。末次随访截至 2025 年 6 月 25 日,随访方法主要为电话或门诊复诊,记录患者 ^{223}Ra 治疗次数及治疗期间合并的其他治疗方法,以及生存数据。研究终点为 OS,OS 是自 ^{223}Ra 开始治疗时间至死亡,或至末次随访的时间。

3.统计学分析。采用 IBM SPSS Statistics 29.0 和 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计学分析。对符合正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料使用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。采用 Kaplan-Meier 法分析生存情况,并行 log-rank 检验。采用 Cox 比例风险回归模型进行预后单因素分析,并将 $P < 0.200$ 的影响因素进一步纳入 Cox 多因素分析。 $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

结 果

1.患者基本资料。45 例 mCRPC 患者的 ANC 为 $3.98(2.78, 5.23) \times 10^9/\text{L}$;Hb 为 $116.00(103.50, 128.00) \text{ g/L}$;ALP($n=39$)为 $163.00(91.00, 215.10) \text{ U/L}$,6 例数据缺失;PSA 最小为 $0.08 \mu\text{g/L}$,最大 $> 5000 \mu\text{g/L}$ (部分患者检查结果显示 > 100 或 $> 5000 \mu\text{g/L}$,未见具体数值);Gleason 评分为 7 分的有 5 例, >7 分的有 32 例,余 8 例数据缺失;ECOG 评分 <2 分者 30 例, ≥ 2 分者 15 例。 ^{223}Ra 治疗次数为 4(2,5)次,有 10 例完成足疗程治疗(6 次); ^{223}Ra 作为一线、二线、三线及三线以上治疗的患者数分别为 3、13 和 29 例; ^{223}Ra 治疗前化疗 22 例,放疗 17 例,新型内分泌治疗 41 例,其他核素治疗 7 例; ^{223}Ra 治疗期间联合放疗 2 例,联合新型内分泌治疗 22 例,联合免疫治疗 5 例,联合靶向治疗 5 例,联合骨保护剂治疗 29 例,联合口服镇痛药治疗 24 例。

2. Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 分析结果。45 例患者的随访时间为 $8.74(4.02, 16.31)$ 个月,范围:0.89~

36.70 个月。随访期间死亡 30 例,失访 12 例,通过 Kaplan-Meier 分析预估的²²³Ra 治疗后患者中位 OS 为 10.97 个月。

参考既往文献报道^[5-8]或依据本组患者指标中位数,本研究对²²³Ra 治疗开始时年龄[≤66 岁(27 例)/>66 岁(18 例)]、²²³Ra 治疗次数(1~5 次/6 次)、²²³Ra 治疗前 Hb[<100 g/L(9 例)/≥100 g/L(36 例)]、PSA[≤10 μg/L(12 例)/>10 μg/L(33 例)]及 ALP 水平[≤140 U/L(18 例)/>140 U/L(21 例)]、ECOG 评分(<2 分/≥2 分)、既往治疗情况(有/无)、²²³Ra 治疗期间合并用药(有/无)等因素进行(分组)分析。单因素 Cox 分析结果提示,²²³Ra 治疗次数、²²³Ra 治疗前 Hb、PSA 及 ALP 水平、²²³Ra 治疗前 ECOG 评分、²²³Ra 治疗前接受化疗、²²³Ra 治疗期间联合骨保护剂与预后有关(均 $P<0.200$);多因素 Cox 分析结果显示,完成²²³Ra 足疗程治疗(6 次)、²²³Ra 治疗前 Hb≥100 g/L、²²³Ra 治疗期间联合骨保护剂是 OS 的独立保护因素,²²³Ra 治疗前 ALP>140 U/L、²²³Ra 治疗前 ECOG 评分≥2 分是 OS 的独立危险因素(表 1)。各组患者的生存曲线见图 1。

讨 论

mCRPC 患者骨转移可引起骨痛、病理性骨折、

脊髓压迫等 SRE,因此,骨转移的治疗及其预后一直备受关注。本研究通过对 45 例接受²²³Ra 治疗的骨 mCRPC 患者进行回顾性分析,得出了一些有意义的结果。

Kaplan-Meier 分析结果显示,本研究患者的中位 OS 为 10.97 个月,略低于 ALSYMPCA 试验(14.9 个月)^[4]。其可能的原因有:(1)本研究患者接受 6 次²²³Ra 治疗的占比(22.22%)低于 ALSYMPCA 试验(58%)^[4];(2)本研究有 48.89%(22/45)的患者在²²³Ra 治疗前曾接受化疗,91.11%(41/45)的患者曾接受新型内分泌药物治疗,以及部分患者曾接受放疗等其他治疗,而且大多数患者在²²³Ra 治疗期间也联合了其他治疗,²²³Ra 用于各种治疗线,治疗情况与 ALSYMPCA 研究不同;(3)其他原因,如样本量小、选择偏倚等。

对于接受²²³Ra 治疗的 mCRPC 患者的联合用药及预后,目前仍存在争议。有研究显示,²²³Ra 联合新型内分泌治疗药物恩扎卢胺与改善 mCRPC 患者 OS 无关,仅治疗前 PSA<30 μg/L、治疗前 ECOG 评分<2 分与 OS 改善相关^[7]。而另一项研究显示,²²³Ra 联合恩扎卢胺治疗在体内、体外增强了抗肿瘤疗效^[9]。本研究未发现²²³Ra 联合新型内分泌治疗药物与改善骨 mCRPC 患者的 OS 有关。后续需要纳入较大的样本量来进一步研究²²³Ra联合其他治疗方

表 1 45 例骨 mCRPC 患者²²³Ra 治疗后总生存的影响因素

变量	单因素 Cox 回归分析		多因素 Cox 回归分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
²²³ Ra 治疗次数				
1~5	1	—	1	—
6	0.122(0.028~0.524)	0.005	0.125(0.024~0.642)	0.013
²²³ Ra 治疗前 Hb 水平(g/L)				
<100	1	—	1	—
≥100	0.341(0.142~0.819)	0.016	0.250(0.083~0.755)	0.014
²²³ Ra 治疗前 PSA 水平(μg/L)				
≤10	1	—	1	—
>10	3.424(1.279~9.163)	0.014	1.323(0.371~4.720)	0.666
²²³ Ra 治疗前 ALP 水平(U/L)				
≤140	1	—	1	—
>140	2.699(1.205~6.048)	0.016	2.773(1.031~7.464)	0.043
²²³ Ra 治疗前 ECOG 评分(分)				
<2	1	—	1	—
≥2	2.016(0.939~4.331)	0.072	3.096(1.175~8.158)	0.022
²²³ Ra 治疗前化疗				
无	1	—	1	—
有	1.886(0.866~4.108)	0.110	1.592(0.593~4.274)	0.356
²²³ Ra 治疗期间联合骨保护剂				
无	1	—	1	—
有	0.442(0.209~0.937)	0.033	0.295(0.114~0.765)	0.012

注:mCRPC 为转移性去势抵抗性前列腺癌,PSA 为前列腺特异抗原,ALP 为碱性磷酸酶,ECOG 为美国东部肿瘤协作组,HR 为风险比;—表示无数据

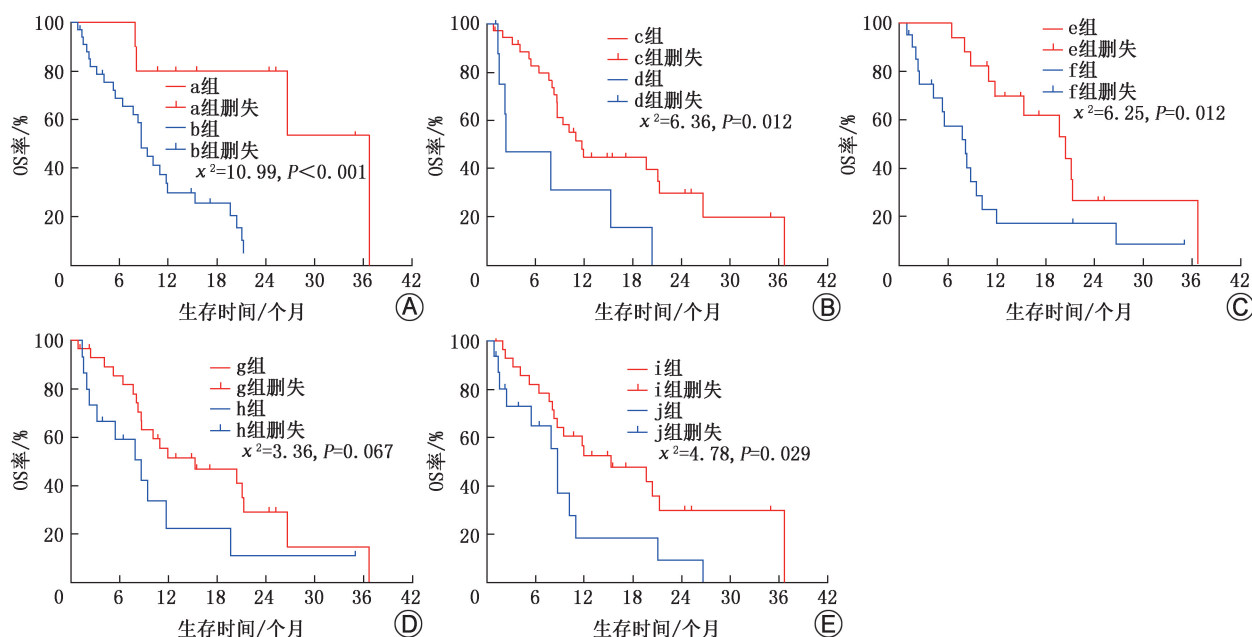


图1 骨转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者 ^{223}Ra 治疗后生存曲线 A. ^{223}Ra 治疗次数为6次(10例;a组)和1~5次(35例;b组)患者的生存曲线,中位总生存(OS)分别为36.70和8.64个月;B. ^{223}Ra 治疗前 $\text{Hb} \geq 100 \text{ g/L}$ (36例;c组)和 $<100 \text{ g/L}$ (9例;d组)患者的生存曲线,中位OS分别为11.76和2.43个月;C. ^{223}Ra 治疗前碱性磷酸酶(ALP) $\leq 140 \text{ U/L}$ (18例;e组)和 $>140 \text{ U/L}$ (21例;f组)患者的生存曲线,中位OS分别为20.40和8.08个月;D. ^{223}Ra 治疗前美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 <2 分(30例;g组)和 ≥ 2 分(15例;h组)患者的生存曲线,中位OS分别为15.31和8.67个月 E. ^{223}Ra 治疗期间联用(29例;i组)与未联用(16例;j组)骨保护剂患者的生存曲线,中位OS分别为15.31和8.71个月

法的效果,并优化序贯应用,以使患者得到最大生存获益^[10]。

既往有研究提示,与 ^{223}Ra 治疗后生存期 <2 年的患者相比,生存期 ≥ 2 年的患者更为年轻、体力状况更好、疾病负荷更低、既往SRE发生率略低、既往接受化疗率更低、基线ALP水平更低、基线Hb水平更高^[4]。也有研究显示, ^{223}Ra 治疗周期短、基线PSA水平高、基线Hb水平低、基线ALP水平高、既往有SRE、存在内脏转移是提示预后较差、影响生存期的因素,而早期给予 ^{223}Ra 可能与更好的生存预后相关^[6,11-14]。本研究结果显示:接受足疗程 ^{223}Ra 治疗(治疗次数=6)、 ^{223}Ra 治疗前更高的Hb水平(基线水平 $\geq 100 \text{ g/L}$)、更好的体力状况(ECOG评分为0~1分)与更长的OS有关。需要注意的是,部分因素间存在关联,比如Hb水平降低可能反映了骨髓毒性倾向,为公认的影响预后的不良因素,而这些患者相对不能接受 ^{223}Ra 足疗程治疗^[13]。此外,本研究的一些患者身体虚弱、ECOG评分高、处于疾病晚期或既往已接受多种治疗方法,这些因素都在一定程度上限制了患者完成足疗程 ^{223}Ra 治疗。

血清总ALP(total ALP,t-ALP)是一种骨转换标志物,其水平反映前列腺癌骨转移的生长,被认为是

接受 ^{223}Ra 治疗患者的预后生物标志物^[15]。既往研究显示, ^{223}Ra 治疗后12周时ALP水平下降与更长的OS相关,治疗期间监测ALP的变化可能对 ^{223}Ra 治疗的管理有一定帮助^[16]。本研究Kaplan-Meier分析显示, ^{223}Ra 治疗前ALP水平 $\leq 140 \text{ U/L}$ 的患者比 $>140 \text{ U/L}$ 的患者具有更长的OS(图1);Cox分析显示,ALP升高是患者 ^{223}Ra 治疗后生存的独立危险因素,这进一步强调了ALP在预后评估中的重要性,因此对ALP升高的患者,临床医师应给予更多关注。

本研究中大多数患者在 ^{223}Ra 治疗期间同时接受骨保护剂[地舒单抗(简称单抗)、双膦酸盐]治疗,联用骨保护剂的患者比未联用的患者具有更长的OS(图1)。这与既往一项研究结果类似^[8]:该研究显示,联用 ^{223}Ra 与地舒单抗的患者较未用地舒单抗的患者OS更长,而在接受 ^{223}Ra +双膦酸盐治疗的患者中未见类似差异。鉴于本研究样本量小,笔者未对使用地舒单抗和双膦酸盐的亚组进行分析。

本研究存在一些不足之处。首先,本研究为单中心、回顾性临床研究,样本量相对有限,部分数据缺失。此外,存在部分患者失访的情况。

综上所述,本研究探讨了影响接受 ^{223}Ra 治疗的骨 mCRPC 患者预后的危险因素,结果提示 ^{223}Ra 治疗次数、 ^{223}Ra 治疗前 ECOG 评分、ALP 及 Hb 水平、 ^{223}Ra 治疗期间是否联合骨保护剂对患者预后具有一定预测价值,为后续临床管理提供了参考。未来需进行更多的探索和研究,以帮助明确 ^{223}Ra 最佳应用时机、与其他治疗的组合及应用顺序,这可能有助于改善治疗方案并最终优化患者的预后。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 佟正灏:数据收集、统计学分析、论文撰写;张建华:研究指导;康磊、孙宏伟、吴胜楠、瓮晓丹、赵光宇:研究实施;范岩:研究设计与指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Den RB, George D, Pieczonka C, et al. Ra-223 treatment for bone metastases in castrate-resistant prostate cancer: practical management issues for patient selection[J]. *Am J Clin Oncol*, 2019, 42(4): 399-406. DOI:10.1097/COC.0000000000000528.
- [2] 杨卫东,汪静. α 射线肿瘤核素靶向治疗新进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(9): 558-561. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200407-00139.
Yang WD, Wang J. Progress of α ray labeled probes in tumor targeted radionuclide therapy[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(9): 558-561. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200407-00139.
- [3] Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(5): 824-845. DOI:10.1007/s00259-017-3900-4.
- [4] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3): 213-223. DOI:10.1056/NEJMoa1213755.
- [5] George DJ, Agarwal N, Sartor O, et al. Real-world patient characteristics associated with survival of 2 years or more after radium-223 treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer (EPIX study) [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022, 25(2): 306-313. DOI:10.1038/s41391-021-00488-0.
- [6] Sasaki D, Hatakeyama S, Kawaguchi H, et al. Effects of six-cycle completion and earlier use of radium-223 therapy on prognosis for metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world multicenter retrospective study[J]. *Urol Oncol*, 2022, 40(2): 64.e1-64.e8. DOI:10.1016/j.urolonc.2021.11.005.
- [7] Ahmed ME, Joshi VB, Badawy M, et al. Radium-223 in the third-line setting in metastatic castration-resistant prostate cancer: impact of concomitant use of enzalutamide on overall survival (OS) and predictors of improved OS[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2021, 19(3): 223-229. DOI:10.1016/j.clgc.2020.12.009.
- [8] Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1306-1316. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
- [9] Suominen MI, Knuuttila M, Schatz CA, et al. Enhanced antitumor efficacy of radium-223 and enzalutamide in the intratibial LNCaP prostate cancer model[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2189. DOI:10.3390/ijms24032189.
- [10] Caffo O, Frantellizzi V, Monari F, et al. Sequencing radium 223 and other life-prolonging agents in castration-resistant prostate cancer patients[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(7): 807-815. DOI: 10.2217/fon-2020-0391.
- [11] Cheng S, Arciero V, Goldberg H, et al. Population-based analysis of the use of radium-223 for bone-metastatic castration-resistant prostate cancer in ontario, and of factors associated with treatment completion and outcome[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9307-9319. DOI:10.2147/CMAR.S213051.
- [12] Sartor O, Appukkuttan S, Weiss J, et al. Clinical outcomes, management, and treatment patterns in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223 in community compared to academic settings[J]. *Prostate*, 2021, 81(10): 657-666. DOI:10.1002/pros.24143.
- [13] Parimi S, Tsang E, Alexander A, et al. A population-based study of the use of radium 223 in metastatic castration-resistant prostate cancer: factors associated with treatment completion[J]. *Can Urol Assoc J*, 2017, 11(10): 350-355. DOI:10.5489/cuaj.4415.
- [14] van der Doelen MJ, Stockhaus A, Ma Y, et al. Early alkaline phosphatase dynamics as biomarker of survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with radium-223[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(10): 3325-3334. DOI: 10.1007/s00259-021-05283-6.
- [15] van der Zande K, Oyen WJG, Zwart W, et al. Radium-223 treatment of patients with metastatic castration resistant prostate cancer: biomarkers for stratification and response evaluation[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4346. DOI:10.3390/cancers13174346.
- [16] Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, et al. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5): 1090-1097. DOI: 10.1093/annonc/mdx044.

(收稿日期:2025-07-25)