

• 综述 •

恩杂鲁胺在晚期前列腺癌患者中的应用

张鑫¹ 武进峰^{2△} 康云鹏¹

【摘要】 通过搜索 Pubmed 以及 ClinicalTrials.gov 数据库,包括 ASCO 会议摘要,回顾恩杂鲁胺的前瞻性临床试验及其结果;恩杂鲁胺对于去势抵抗性前列腺癌是一种有效的口服药,在化疗前和化疗后患者中均生存期获益,毒性温和,并获得 NICE 最终指南推荐用于治疗多西他赛化疗后的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者。本文就其有关方面情况作一综述。

【关键词】 恩杂鲁胺;雄激素受体;转移性前列腺癌;去势抵抗;多西他赛耐药性

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2014.09.030

【中图分类号】 R737.25 【文献标识码】 A

Use of enzalutamide in the patients with advanced prostate cancer

ZHANG Xin¹ WU Jinfeng² KANG Yunpeng¹

(¹Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China; ²Department of Urology, Shanxi Dayi Hospital of Shanxi Medical University)

Corresponding author: WU Jinfeng, E-mail: wujf005@126.com

Abstract By searching Pubmed and ClinicalTrials.gov databases, including ASCO (American Society of Clinical Oncology) meeting abstract, prospective clinical trials and results of enzalutamide were reviewed. Enzalutamide is an effective oral therapy for castration-resistant prostate cancer. It may offer survival benefit before and following chemotherapy, and toxicity is mild. Moreover, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) issues final draft guidance recommends enzalutamide should be used for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) after docetaxel chemotherapy. This review briefly introduces latest progress of enzalutamide for advanced prostate cancer.

Key words enzalutamide; androgen receptor; metastatic prostate cancer; castration-resistant; docetaxel resistance

前列腺癌在西方是最常见的恶性肿瘤,在癌症导致的死亡中排第三位。当前列腺癌发生转移后,一线治疗方案仍是去势疗法,然而,大部分晚期前列腺癌最终不可避免地进入去势抵抗状态,导致病情复发。恩杂鲁胺是 Medivation 公司研发的二代抗雄激素类药物,是一种针对雄激素受体(AR)信号传导通路的新药,在临床试验中表现出卓越的结果和较小的不良反应,并于 2012 年 8 月被美国 FDA 批准用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。本文综述了恩杂鲁胺最近完成的和正在进行的临床试验,并讨论新型抗雄激素类药物的临床疗效以及应用前景。

1 研究背景

在西方,前列腺癌仍是最常见的恶性肿瘤。根据最新的统计数据,2012 年单在美国估计有大约 242 000 例新发患者,其中 28 000 例患者因前列腺癌死亡^[1]。而近年来,我国前列腺癌的发病率也有明显上升。前列腺癌的进展主要是由雄激素(主要

是睾酮)以及雄激素信号转导通路主导^[2]。Huggins 和 Hodges 因为该发现获得了 1941 年的诺贝尔奖,因而去势疗法被深入研究,1963 年研究证明大多数前列腺癌细胞对雄激素去势治疗(ADT)是敏感的^[3],这使得 ADT 成为晚期前列腺癌患者的一线治疗方法^[4,5]。ADT 的应用使得前列腺癌患者睾酮的生物合成减少,血清 PSA 下降,肿瘤体积缩小,症状减轻,患者生存期延长^[6~8]。然而,有研究指出 ADT 只是轻微提高了患者生存率^[9];三分之一的患者会复发并最终发展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)^[10,11]。被诊断出患有 CRPC 的患者往往接受紫杉类化疗药物治疗,如多西他赛或卡巴他赛联合强的松^[12~14]。然而,这些治疗方法被报道只能延长患者 2 个月的生存期^[15],并且通常导致紫杉类化疗药物的耐药性^[16]。此外,这种非特异性细胞毒性剂,临床疗效往往局限于某些亚群患者的治疗^[17]。因此,研发抗癌药物最重要的就是改变肿瘤细胞中特定的靶点及其传导通路,由于 AR 信号传导通路对前列腺癌细胞的生存和生长极为重要,甚至可使癌细胞在最小的雄激素水平下继续生长^[18,19],故 AR 信号传导通路是研发新型抗

¹山西医科大学(太原,030001)

²山西医科大学附属山西大医院泌尿外科

△审校者

通信作者:武进峰, E-mail: wujf005@126.com

前列腺癌药物的理想靶点。

2 恩杂鲁胺的发展

恩杂鲁胺以前称为 MDV3100, 是 Medivation 公司研发的第二代抗雄激素类药物。作为一种口服强效雄激素受体抑制剂, 功能包括抑制配体与受体结合, AR 核移位以及 DNA 的相互作用^[20]。相比于传统的抗雄激素药物如比卡鲁胺, 恩杂鲁胺与雄激素受体的亲和力高 5~8 倍, 同时不伴有严重并发症^[21]。在前列腺癌动物模型中表现出对肿瘤组织生长和进展有明显抑制作用, 更重要的是, 恩杂鲁胺可以降低肿瘤细胞中 AR 过表达的水平^[20]。因此, 恩杂鲁胺得以最终进入临床试验阶段。

3 恩杂鲁胺的临床试验

为了更深入了解恩杂鲁胺已完成和正在进行的临床试验, 我们搜索了 ClinicalTrials.gov 数据库。关于恩杂鲁胺治疗晚期前列腺癌共得到 51 个结果, 其中 5 个已经完成, 11 个仍在进行中, 其中包括 I-II 期和 III 期临床试验。由于关于恩杂鲁胺的数据非常有限, 因此, 我们将重点评估少数几个已经发表的经典临床试验。

3.1 I-II 期临床试验

Scher 等于 2010 年发表第一个临床试验 (NCT00510718), 根据最新数据, 研究共纳入了 140 例进展期前列腺癌 (CRPC) 患者^[22]。该研究计划于今年年底最终结束, 他们同时开展了另外一个 II 期临床试验 (NCT01565928)。在 NCT00510718 中, 纳入的 140 例 CRPC 患者按要求均满足睾酮水平小于 500 ng/L, 同时伴有 PSA 持续升高, 而转移性病灶则并不是必须的, 患者根据使用剂量的不同分成不同的亚组, 起始治疗剂量为 30 mg, 通过口服给药, 具体每天剂量包括 30 mg (3 人)、60 mg (27 人)、150 mg (28 人)、240 mg (29 人)、360 mg (28 人)、480 mg (22 人) 以及 600 mg (3 人), 其中除了 30 mg 以及较高剂量 (480 mg 和 600 mg) 的亚组外, 均包含了未化疗患者和多西他赛化疗难治性患者; 而 NCT01565928 中则包含 120 例 CRPC 患者, 其中 73 例分别接受每天 60、150、240 mg 的恩杂鲁胺治疗, 随访 24 周, 试验临床结果由 PCWG2 标准评价, 而软组织疾病的反应则由实体肿瘤的疗效评价标准 (RECIST) 参数来描述。最终, NCT00510718 中对于总体人群 PSA 进展时间中位数 (TTP) 为 32 周, 尚未化疗过的患者 TTP 相比于化疗过的患者 TTP 有轻微延长 (32 周 vs 21 周), 影像学进展时间中位数 (TTRP) 在总体人群中为 47 周, 同样的在尚未化疗过的患者中有轻微延长 (NR vs 29 周, $P=0.01$), I 期临床试验 NCT01565928 有类似的积极结果, 42 例未化疗的患者中有 22 例 (55%)、31 例

化疗患者中的 13 例 (42%) PSA 下降达到或超过 50%^[23]。这些研究表明, 恩杂鲁胺具有较强的抗肿瘤效应。

3.2 III 期临床试验

到目前为止, 仅有一个关于恩杂鲁胺的 III 期临床试验发表。Scher 等报道了 AFFIRM 研究 (NCT00974311) 中 1 199 例 mCRPC 患者使用恩杂鲁胺和安慰剂的比较^[24]。该研究的入选标准包括手术或药物去势 (睾酮 < 500 ng/L), 根据 PCWG2 标准伴有 PSA 的升高或者影像学进展。患者还必须曾经接受过多西他赛化疗, 患者按 2:1 的方式被随机分到每天 160 mg 恩杂鲁胺组和安慰剂组, 研究的主要终点是总体生存率 (OS), 次要终点包括基于 PSA、影像学、骨骼相关时间和生活质量等评估, 研究 2012 年达到主要终点, 总体生存率恩杂鲁胺组为 18.4 个月 (95% CI, 17.3~NA), 安慰剂组为 13.6 个月 (95% CI, 11.3~15.8)。此外, 研究中恩杂鲁胺组的次要终点也显示出巨大的优势, 包括 PSA 下降 (54% vs 2%), 软组织反应率 (29% vs 4%, $P<0.001$), 生活质量反应率 (43% vs 18%, $P<0.001$), PSA 进展时间 (8.3 个月 vs 3.0 个月, $P<0.001$), 首次骨骼相关事件时间 (16.7 个月 vs 13.3 个月, $P<0.001$) 以及影像学无进展生存期 (8.3 个月 vs 2.9 个月, $P<0.001$)^[24]。因此, 该研究表明, 对于多西他赛化疗后的 mCRPC 患者, 恩杂鲁胺能明显延长患者的生存期。

尽管恩杂鲁胺组患者治疗时间长于安慰剂组, 但两组的不良反应率相似。恩杂鲁胺治疗组最常见的不良反应是疲劳 (4.6%), 其他不良反应有腹泻、感染、高血压及精神症状。值得注意的是, 尽管 AFFIRM 研究设立了严格的标准来排除使用任何可能引起癫痫发作的药物 (例如氟哌利多、利多卡因、安非他酮、胰岛素、锂等) 或者有癫痫危险因素的患者 (例如癫痫前期、晕厥发作、头部外伤), 但仍有 5 例 (0.9%) 患者出现明确癫痫症状, 1 例患者在癫痫发作前曾无意接受使用利多卡因, 2 例患者有脑转移瘤, 另外还有 1 例患者为酒精中毒致癫痫发作。因为 AFFIRM 研究排除了相当多的一些常用的治疗心血管病、神经和精神类药物, 而 mCRPC 患者多为老年人, 并可能合并有显著相关并发症, 这可能会限制恩杂鲁胺的应用。

4 恩杂鲁胺在未化疗前列腺癌中的应用

经典的 AFFIRM 研究表明恩杂鲁胺在化疗后晚期前列腺癌患者中具有明显生存优势, 而在 NCT01302041 这个 II 期临床试验中, 纳入 67 例未行化疗的前列腺癌患者, 其中 39% 患者已发生转移, 给予口服恩杂鲁胺每天 160 mg, 25 周后有 93% 患者 PSA 下降超过 80%^[25]。III 期临床试验

PREVAIL(NCT01212991)研究将没有接受过多西他赛化疗的 1 717 例 mCRPC 患者随机分为恩杂鲁胺组(160 mg/d)和安慰剂组,2013 年,该试验中期分析显示出巨大优势,独立数据监察委员会提前终止了试验,并为所有安慰剂对照组患者提供恩杂鲁胺治疗。2014 年胃肠癌研讨会上公布了该试验的全部试验数据^[26],分析显示恩杂鲁胺组的死亡率减小了 19%,而影像学进展风险减少了 81%,总缓解率为 59%。更重要的是,恩杂鲁胺可使患者对化疗的需要平均推迟 17 个月,恩杂鲁胺治疗组和安慰剂组分别有 97%和 93%的患者出现至少一种不良事件,恩杂鲁胺治疗组和安慰剂组分别有 43%和 37%的患者出现 3 级及以上不良事件,这说明恩杂鲁胺的耐受性良好。这项研究将对于未进行化疗患者尤其是缺乏 1 级证据的患者的合理治疗提出巨大挑战,如果阿比特龙和恩杂鲁胺在它们各自的 III 期试验中拥有相同的临床受益和安全性,那么恩杂鲁胺因为其无需伴随使用强的松及限制饮食,可能会被优先选择。同时,一项名为 PLATO 的临床 IV 期试验已宣布启动,该试验将评估使用恩杂鲁胺与阿比特龙、强的松三联配方的有效性和安全性,并与只使用阿比特龙和强的松的疗效作比较,研究对象为对化疗无效且使用恩杂鲁胺后癌症仍有发展的转移性前列腺癌患者。

5 结论

2014 年 5 月 8 日,英国国立临床疗效研究所(NICE)最终指南推荐恩杂鲁胺用于前列腺癌的治疗,但因为阿比特龙用药之后再使用恩杂鲁胺的有效性证据不足,NICE 并未推荐恩杂鲁胺用于已应用阿比特龙治疗过的患者人群^[27]。

现有的数据表明,恩杂鲁胺是一种强效雄激素受体抑制剂,其疗效明显优于第一代抗雄激素类药物,同时伴有较少的不良反应。其临床试验表明,这种新型药物是治疗去势抵抗性前列腺癌患者的新手段,同时说明 AR 信号传导通路在晚期前列腺癌的进展中仍扮演关键角色。此外,随着 PREVAIL 研究的公布,恩杂鲁胺在未进行化疗的 mCRPC 患者的应用亦可能代替阿比特龙的地位,更多关于恩杂鲁胺的临床试验正在进行中,包括与其他药物的联合使用及顺序使用,而这些试验结果可能将进一步推动恩杂鲁胺在 mCRPC 患者中的合理应用。

[参考文献]

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10—29.
- 2 Huggins C, Hodges C V. 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]. 1941. *J Urol*. 2002, 167(2 Pt 2): 948—951; discussion 952.
- 3 Huggins C. The hormone-dependent cancers[J]. *JAMA*, 1963, 186: 481—483.
- 4 Perlmutter M A, Lepor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer[J]. *Rev Urol*, 2007, 9(Suppl 1): S3—S8.
- 5 Harris W P, Mostaghel E A, Nelson P S, et al. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion[J]. *Nat Clin Pract Urol*, 2009, 6(2): 76—85.
- 6 Crawford E D, Eisenberger M A, McLeod D G, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(7): 419—424.
- 7 Eisenberger M A, Blumenstein B A, Crawford E D, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(15): 1036—1042.
- 8 Crawford E D. Combined androgen blockade[J]. *Urology*, 1989, 34(4 Suppl): 22—26; discussion 46—56.
- 9 Walsh P C. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group [J]. *J Urol*, 1997, 158(4): 1623—1624.
- 10 Messing E M, 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.
- 11 [No authors listed]. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group[J]. *Lancet*, 2000, 355(9214): 1491—1498.
- 12 Petrylak D P, Tangen C M, Hussain M H, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004;351(15): 1513—1520.
- 13 Tannock I F, de Wit R, Berry W R, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1502—1512.
- 14 de Bono J S, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment; a randomised open-label trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9747): 1147—1154.
- 15 Berthold D R, Pond G R, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(2): 242—245.
- 16 Berrieman H K, Lind M J, Cawkwell L. Do beta-tubulin mutations have a role in resistance to chemotherapy [J]? *Lancet Oncol*, 2004, 5(3): 158—164.

- 17 Sharma S V, Haber D A, Settleman J. Cell line-based platforms to evaluate the therapeutic efficacy of candidate anticancer agents[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(4): 241—253.
- 18 Metzger E, Wissmann M, Yin N, et al. LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription [J]. *Nature*, 2005, 437(7057): 436—439.
- 19 Kahl P, Gullotti L, Heukamp L C, et al. Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(23): 11341—11347.
- 20 Tran C, Ouk S, Clegg N J, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer[J]. *Science*, 2009, 324(5928): 787—790.
- 21 Massard C, Fizazi K. Targeting continued androgen receptor signaling in prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(12): 3876—3883.
- 22 Scher H I, Beer T M, Higano C S, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study [J]. *Lancet*, 2010, 375(9724): 1437—1446.
- 23 Scher H I, Beer T M, Higano C S, et al. Phase I -II study of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer (CRPC)[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: abstract 151.
- 24 Scher H I, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(13):1187—1197.
- 25 Smith M R, Borre M, Rathenborg P, et al. Efficacy and safety of enzalutamide (ENZA) monotherapy in hormone-naïve prostate cancer (HNPC) [J]. *ASCO Meeting Abstracts*, 2013, 31(15 Suppl): 5001.
- 26 Beer T M, Armstrong A J, Sternberg C N, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2014, Jun 1. [Epub ahead of print]
- 27 Final appraisal determination-enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen[J]. *National Institute for Health and Care Excellence Issue date: April 2014.*

(收稿日期:2014-05-14)

原发性醛固酮增多症的诊疗进展

郑华¹

【摘要】 原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是由于肾上腺皮质球状带功能紊乱导致的醛固酮分泌增加所引起的一类内分泌系统疾病。目前,PA已被公认为继发性高血压的最常见形式。PA患者体内过高的醛固酮水平可导致相应的靶器官损害,其严重心血管事件的发生率远高于原发性高血压患者。因此,对PA患者的早期发现和诊断、治疗尤为重要。本文就近年来PA的最新诊疗进展作一综述。

【关键词】 原发性醛固酮增多症;继发性高血压;诊断;治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2014.09.031

【中图分类号】 R586.2 【文献标识码】 A

Progress in diagnosis and treatment of primary aldosteronism

ZHENG Hua

(Department of Urology, 458th Hospital of PLA, Guangzhou, 510602, Chian)

Corresponding author: ZHENG Hua, E-mail: zhenghua88849@126.com

Abstract Primary aldosteronism (PA) is an endocrine system disease caused by increasing secretion of aldosterone in the adrenal zona glomerulosa (ZG). At present, PA is considered as the most common form of secondary hypertension. The high level of plasma aldosterone is associated with increased target organ damage and it had a higher incidence of cardiovascular events in comparison with primary hypertension. Therefore, early and correct detection, diagnosis and treatment is particularly important in patients with PA. This review briefly introduces latest progress in diagnosis and treatment of PA.

Key words primary aldosteronism; secondary hypertension; diagnosis; treatment

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是由于肾上腺皮质球状带功能紊乱导致的醛

固酮分泌增加所引起的一类内分泌系统疾病^[1]。目前,PA已被公认为继发性高血压的最常见形式,在所有的继发性高血压中其发病率高达10%^[2]。PA患者体内过高的醛固酮水平可导致相

¹解放军第458医院泌尿外科(广州,510602)

通信作者:郑华, E-mail: zhenghua88849@126.com