

10-year longitudinal cost study[J]. J Urol, 2001, 165(1): 104–107.

23 Morrison B F, Aiken W D, Reid M E. Impact of the National Health Fund policy on hormone treatment for prostate cancer in Jamaica[J]. Rev Panam Salud Publica, 2011, 29(6): 404–408.

24 Chen C D, Welsbie D S, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy[J]. Nat Med, 2004, 10(1): 33–39.

25 Calais da Silva F, Calais da Silva F M, Gonçalves F, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Uroncological Group[J]. Eur Urol, 2014, 66(2): 232–239.

26 Kang Y J, Kim K H, Lee K S. Efficacy of Bicalutamide 150-mg Monotherapy Compared With Combined Androgen Blockade in Patients With Locally Advanced Prostate Cancer[J]. Korean J Urol, 2014, 55(5): 315–320.

27 Bourke L, Kirkbride P, Hooper R, et al. Endocrine therapy in prostate cancer: time for reappraisal of risks, benefits and cost-effectiveness [J]? Br J Cancer, 2013, 108(1): 9–13.

(收稿日期:2016-06-19)

转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗顺序与策略

龚玉雯¹ 庞阳阳¹ 景锁世¹ 彭程¹ 田跃军¹ 王志平^{1△}

〔摘要〕 我国前列腺癌发病率呈逐年上升趋势,且大多数在发现时已处于中晚期,去势治疗(ADT)是目前治疗进展期前列腺癌的标准治疗方法,但在经历 18~24 个月的中位有效期之后,几乎所有患者都会激素抵抗大多数患者发展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC),并且多数患者伴有骨转移以及远处脏器转移。虽然多西他赛一直作为一线治疗方案,但对于转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的治疗仍然是一大难点。近几年一些新药物的出现,一些大型临床研究的支持,使得对 mCRPC 的治疗有了很大的突破,但合适的治疗策略、治疗顺序仍有很大争论。在此篇综述中将对 mCRPC 的治疗进展做一个探讨,并提出合理的治疗策略。

〔关键词〕 转移性去势抵抗性前列腺癌;化疗;靶向治疗;免疫治疗;核素治疗

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.10.026

〔中图分类号〕 R737.25 〔文献标识码〕 A

Optimal sequence and combination strategies of metastatic castration-resistant prostate cancer

GONG Yurwen PANG Yangyang JING Suoshi PENG Cheng
TIAN Yuejun WANG Zhiping

(Research Institute of Urology, Second Hospital of Lanzhou University, Key Laboratory of Urological Disease of Gansu Province, Gansu Nephro-Urological Clinical Center, Lanzhou, 730030, China)

Corresponding author: WANG Zhiping, E-mail: erywzp@lzu.edu.cn

Abstract The incidence of prostate cancer shows a rising trend and most patients are diagnosed at an advanced stage in China. Androgen deprivation therapy is regarded as the standard treatment for advanced disease, but nearly all of the patients will finally reach a state of castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone and visceral metastasis. Although docetaxel has been used as first-line therapy, the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) remains a challenge. In recent years, several new therapeutic drugs show a survival benefit in large trials. However, optimal sequence and combination strategies remain controversial. In this review, we summarize the recent progress of the therapy and clinical trials of mCRPC as well as discuss the rational strategies for mCRPC.

Key words metastatic castration-resistant prostate cancer; chemotherapy; targeted therapy; immunotherapy; radionuclide therapy

¹ 兰州大学第二医院泌尿外科研究所,甘肃省泌尿系疾病研究重点实验室,甘肃省泌尿系疾病临床医学中心(兰州, 730030)
[△] 审校者
通信作者:王志平, E-mail: erywzp@lzu.edu.cn

前列腺癌目前是男性中第二常见的癌症,是导致男性死亡的第五大癌症(占男性死亡人数的 6.6%)。近年来,发达地区的死亡率呈降低的趋势,

一些中等及低发展地区呈上升趋势^[1]。中国是前列腺癌发病及死亡较低的国家之一,但我国前列腺癌的发病率在近年来呈现持续快速增长趋势^[2],发病率已超过膀胱癌成为中国男性泌尿生殖系统发病率最高的肿瘤^[3]。去势治疗(androgen deprivation therapy, ADT)是目前治疗进展期前列腺癌的标准治疗方法,用手术或者药物治疗抑制睾酮分泌,降低 PSA(prostate specific antigen)水平,减轻症状,抑制肿瘤进展,然而这种治疗是不持久的,在经历 18~24 个月的中位有效期之后,几乎所有患者都会激素抵抗,转变为去势抵抗性前列腺癌(castation-resistant prostate cancer, CRPC)^[4],此时血清睾酮虽然在去势水平($<50 \text{ ng} \cdot \text{dl}^{-1}$ 或 $<1.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$),但血清 PSA 上升(间隔 1 周,连续 3 次血清 PSA 较最低值升高 50% 以上,且 PSA 值应 $>2 \text{ ng/ml}$)或者骨扫描会发现 ≥ 2 个骨病灶或 RECIST(实体瘤疗效评价标准)评估软组织病灶增大;并且多数患者伴有骨转移以及远处脏器转移,即转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。mCRPC 是前列腺癌的主要致死因素,进展至 mCRPC 者平均中位生存时间少于 2 年^[5],而且 CRPC 一直是晚期前列腺癌治疗的难点,目前对 CRPC 的治疗有许多新的药物及方式,但最合适的治疗顺序、组合策略一直有争论。

1 化学疗法

2004 年,多西他赛在美国的获批刷新了一直以来对前列腺癌被认为是一种对化疗不敏感的恶性肿瘤的认识。两项大型的随机对照研究都证实了多西他赛治疗的生存获益。TAX-327 试验(多西他赛联合强的松 vs. 米托蒽醌联合强的松)共纳入 1 006 例激素抵抗性前列腺癌患者, KPS 评分(Karnofsky performance status) $\leq 60\%$ 。结果表明多西他赛疗法的中位总体生存期比米托蒽醌疗法延长 2.9 个月(HR 0.79, 95% CI 0.67~0.93, $P=0.004$)^[6]; SWOG-9916 试验(多西他赛联合雌二醇氮芥 vs. 米托蒽醌对转移性激素非依赖性前列腺癌的治疗)表明多西他赛组的中位总体生存期比米托蒽醌组分别延长 1.9 个月(HR 0.8, 95% CI 0.69~0.97, $P=0.02$)^[7];但因多西他赛联合雌二醇氮芥的不良反应(中性粒细胞减少性发热,心血管事件等)显著多于对照组,所以一直以来以多西他赛联合泼尼松作为治疗 CRPC 的标准一线化疗方案。但这都不能说明多西他赛是否最佳应用于没有症状或者等到更多症状出现的患者^[8]。

针对多西他赛使用时机这一问题,有两项试验证实了晚期前列腺癌早期联合多西他赛化疗的益处。E3085-CHAARTED 试验(单一雄激素剥夺疗法 VS 雄激素剥夺疗法加六疗程多西他赛治疗),雄激素剥夺治疗加多西他赛组的中位总生存期与

单一雄激素剥夺治疗相比在高瘤负荷疾病组有明显改善(49.2 vs. 32.2 个月; HR 0.62, 95% CI 0.46~0.83, $P=0.0012$),但对于低瘤负荷疾病患者,两个治疗组的患者均未见中位总生存期有上述改善^[9]。高瘤负荷疾病定义为 4 处骨骼损害以及除外脊柱/骨盆之外的任何一处骨骼部位的损害。NCCN 指南 2014 年底已经将去势内分泌联合多西他赛化疗作为 1 类证据推荐用于高瘤负荷晚期前列腺癌的一线治疗。另一项大型随机对照试验 STAMPEDE, 评估了标准去势治疗(SOC standard of care)联合其他手段治疗高危局限性以及转移性前列腺癌的生存获益,共入组 2 962 例患者,按 2:1:1:1 随机接受 SOC、SOC 联合多西他赛化疗、SOC 联合唑来膦酸、SOC 联合多西他赛化疗+唑来膦酸治疗。中位随访 42 个月,去势联合多西他赛化疗显著改善了 24% 的生存(77 vs. 67 个月)和 38% 的无进展生存(FFS)(HR = 0.62),而去势基础上联合唑来膦酸未能显著提高患者的生存^[10]。这使晚期前列腺癌的治疗又向前迈进。

一直以来,对于多西他赛治疗后进展的患者一直没有合适的二线治疗方案。2010 年美国 FDA 批准了卡巴他赛作为多西他赛治疗失败后的二线化疗药物。卡巴他赛是一种新型的微管结合紫杉烷类药物,能对多西他赛和紫杉醇产生耐药性的肿瘤仍有效果。在 2010 年, TROPIC 试验共纳入 755 例多西他赛治疗后的进展的 mCRPC 患者(ECOG 评分 ≤ 2),随机分入卡巴他赛联合泼尼松组与米托蒽醌联合泼尼松组,结果显示卡巴他赛组增加了 2.4 个月的中位生存期(HR 0.7, 95% CI 0.59~0.83, $P<0.0001$),增加了 1.4 个月的中位无进展生存期(HR 0.74, 95% CI 0.64~0.86, $P<0.0001$);根据 RECIST 评估,在卡巴他赛组和米托蒽醌组肿瘤的反应率是分别为 14.4%, 4.4% ($P=0.0005$);PSA 反应率分别为 39.2%, 17.8% ($P=0.0002$);但因药物不良反应(主要是粒细胞减少症,心脏事件)引起的死亡率卡巴他赛组要高于米托蒽醌组(5% vs. 2%),并且对疼痛的缓解卡巴他赛组没有优于米托蒽醌组^[11]。虽然研究强调了对患者监测和对粒细胞减少症以及腹泻处理的重要性,但并没有特别对心脏事件做详细说明^[12]。在此前的一项 I 期研究中对卡巴他赛的推荐剂量为 20 mg/m^2 ^[13],但在此项研究中使用卡巴他赛的剂量为 25 mg/m^2 ,是基于一项卡巴他赛对患有转移性乳腺癌的年轻女性二期研究中的剂量^[14]。所以在此项研究中卡巴他赛的剂量可能并不是非常合适,这也许是发生比米托蒽醌组更多不良反应及不良反应导致的死亡率的原因。

2 靶向治疗

2.1 CYP17 酶抑制剂

CYP17 酶(17 α 羟化酶/C17,20 裂解酶)是雄激素合成的限速酶,醋酸阿比特龙能够不可逆地抑制此酶,阻断睾丸、肾上腺及前列腺内雄激素的合成,促进前列腺肿瘤细胞凋亡。2008 年 3 月~2009 年 7 月,一项全球随机对照 III 期临床试验 COU-AA-301 共纳入 1 195 例既往经 1 种或 2 种化疗方案治疗失败(含多西他赛)的 mCRPC 患者(ECOG 评分 ≤ 2),分别接受阿比特龙联合泼尼松,安慰剂联合泼尼松治疗^[15],中位总生存期(15.8 vs. 11.2 个月;HR 0.74,95% CI 0.64~0.86; $P < 0.0001$),PSA 进展时间(8.5 vs. 6.6 个月;HR 0.63,95% CI 0.52~0.78; $P < 0.0001$),影像学无进展生存期(5.6 vs. 3.6 个月;HR 0.66,95% CI 0.58~0.76; $P < 0.0001$)以及 PSA 反应率(29.5% vs. 5.5%; $P < 0.0001$)在实验组都有明显的提高^[16]。基于 COU-AA-301 试验中阿比特龙的生存益处和良好安全性的报道,一项开放性,早期访问试验(early-access protocol)在全球 23 个国家 253 个地区展开,共纳入 2 314 例既往化疗失败的 mCRPC 患者,其中 2 277 例既往接受的是多西他赛化疗方案,给予 1 000 mg 阿比特龙联合 5 mg 泼尼松或者泼尼松龙,经过了 5.7 个月的中位随访期后,没有发现新的不良反应及危险因素。此项研究包含了亚洲及拉丁美洲的几个国家及地区,阿比特龙的安全性也进一步在不同人种及地理环境下得到证实^[17]。而且阿比特龙对我国 mCRPC 患者的疗效与安全性的研究结果也已公开发表。在 PSA 进展时间(5.55 vs. 2.76 个月;95% CI 0.356~0.719; $P = 0.0001$),PSA 反应率(49.7% vs. 14.1%;相对危险度 3.525; $P < 0.0001$)以及减少疼痛进展的风险(HR 0.496;95% CI 0.320~0.769; $P = 0.0014$)方面阿比特龙组都有显著的优势。由于截止到最后分析,随访时间只有 12.9 个月,所以中位总生存期还没有达到。药物的不良反应也与 COU-AA-301 试验所述相似,主要是盐皮质激素过量以及肝脏毒性,而且 3~4 级不良事件的发生在实验组与安慰剂组都很低,没有对生存质量和生存期产生影响^[18]。2015 年 5 月,醋酸阿比特龙(泽珂)也在我国上市,为我国 mCRPC 患者带来了福音。因阿比特龙为口服用药,可极大地提高患者的依从性,在门诊即可进行方便管理;以及其优异的疗效和安全性,所以阿比特龙的应用具有非常大的意义。

为了研究阿比特龙对于未受过化疗的 mCRPC 患者的疗效,2009 年 4 月~2010 年 7 月,另一项全球随机双盲对照 III 期临床研究 COU-AA-302 共纳入 1 088 例未接受过化疗的无症状或

轻度症状 mCRPC 患者,实验组和对照组与 COU-AA-301 试验相同,中位总生存期(34.7 vs. 30.3 个月;HR 0.81,95% CI 0.70~0.93; $P = 0.003$),阿片类药物开始使用中位时间(33.4 vs. 23.4 个月;HR 0.72,95% CI 0.61~0.85; $P < 0.0001$)实验组都显著延长^[19],并且美国国立综合癌症网络(NCCN)前列腺癌临床实践指南(2013 版)以 1 类证据推荐阿比特龙用于化疗前无症状或轻度症状 mCRPC 患者一线治疗。

2.2 雄激素受体拮抗剂

恩杂鲁胺是新型雄激素受体拮抗剂,抑制雄激素受体,作用于雄激素通路阻断其活化,降低核转位、DNA 结合效率,从而抑制肿瘤细胞增殖^[20]。一项研究恩杂鲁胺对多西他赛化疗失败的去势抵抗性前列腺癌患者疗效与安全性的随机双盲对照 III 期试验(AFFIRM 试验)在 2009 年 9 月至 2010 年 11 月共纳入 1 192 名患者(ECOG 评分 ≤ 2),按 2:1 随机分配到恩杂鲁胺组和安慰剂组。结果显示,中位生存期实验组比对照组明显延长(18.4 vs 13.6 个月;HR 0.63,95% CI 0.53~0.75, $P < 0.001$)。PSA 反应率(54% vs 2%, $P < 0.001$),PSA 进展时间(8.3 vs 3.0 个月;HR 0.25, $P < 0.001$),根据 RECIST,软组织肿瘤客观缓解率(29% vs 4%, $P < 0.001$),影像学无进展生存期(8.3 vs 2.9 个月;HR 0.40; $P < 0.001$),生活质量改善率(43% vs 18%, $P < 0.001$),首次骨骼相关事件发生时间(16.7 vs. 13.3 个月;HR 0.69; $P < 0.001$),在这些方面恩杂鲁胺都显示了非常好的疗效,在安全性方面恩杂鲁胺组有 5 例发生癫痫,值得临床医生的注意^[21]。基于此项研究 2012 年美国 FDA 批准恩杂鲁胺用于化疗之后的去势抵抗性前列腺癌。

另一项多国家随机双盲对照 III 期试验(PRE-VAIL 试验)研究了恩杂鲁胺联合 ADT(抗雄激素治疗)对未化疗(也未接受过阿比特龙)的 CRPC 的疗效与安全性,共纳入 1 717 例 mCRPC 患者,ECOG 评分 ≤ 1 ,中期分析显示恩杂鲁胺组能延长总体生存期(死亡风险降低 29%;HR 0.71,95% CI 0.60~0.84, $P < 0.001$)、影像学无进展生存期(HR 0.19,95% CI 0.15~0.23, $P < 0.001$)、PSA 进展时间(11.2 vs 2.8 个月;HR 0.17,95% CI 0.15~0.20, $P < 0.001$)并延迟化疗药物开始使用的时间(28 vs. 10.8 个月;HR 0.35, $P < 0.001$);而癫痫在该试验实验组和安慰剂组各发生了 1 例,因为这 2 例患者都具有癫痫病史(纳入时并没有得知)^[22]。于是在 2014 年 10 月美国 FDA 批准恩杂鲁胺可用于未化疗的去势抵抗性前列腺癌的治疗。在 2016 年 3 月,一项对 PRE-VAIL 试验中 1 717 例患者的转移部位及范围的分

层分析显示恩杂鲁胺组对于延长总体生存和影像学无进展生存期在低瘤负荷组(骨转移 <4 处)与高瘤负荷组(骨转移 ≥ 4),无脏器转移组与有脏器转移组以及在单独淋巴结转移组都很有效;并且恩杂鲁胺对脏器转移组中低瘤负荷患者的总体生存有明显的延长,但对其中高瘤负荷患者没有明显效果(HR 1.13, 95% CI 0.69~1.86)^[23]。

2.3 抗肿瘤血管生成抑制剂

Tasquinimod 是一种口服的喹啉-3-甲酰胺,具有有效的抗血管生成和抗肿瘤生长的能力,可以有效减少内皮细胞、癌细胞、TAMs(肿瘤相关巨噬细胞)和 MDSCs(骨髓来源的抑制性细胞)中的低氧反应,因而 tasquinimod 可以抑制肿瘤血管生成,同时保留已形成的血管。I 期和 II 期临床研究表明,在有轻微 CRPC(去势抵抗性前列腺癌)症状的患者中,Tasquinimod 耐受性良好,延长无进展生存期^[24,25]。在 III 期试验中,共纳入 1 245 例有轻微症状的骨转移 CRPC 患者随机分入 Tasquinimod 组和安慰剂组,结果显示 Tasquinimod 延长了 2.6 个月中位无进展生存期(HR, 0.639; 95% CI 0.544~0.751; $P < 0.001$),但是总体生存期在实验组与对照组的差异并无统计学意义^[26]。

3 免疫治疗

3.1 特异性免疫治疗

Sipuleucel-T 是第一种 FDA 批准治疗 CRPC 的自体细胞免疫制剂,是一种有效的肿瘤疫苗,能刺激 T 细胞,提高对前列腺酸性磷酸酶(大多数前列腺癌组织特异性表达的抗原)的免疫应答,从而提高机体对肿瘤细胞的免疫应答,达到识别和杀灭肿瘤细胞的目的。Sipuleucel-T 在几项研究中都显示出其对延长总体生存的优势,但对于延长无进展生存期没有意义^[27,28],其中一项随机对照 III 期研究(IMPACT)共纳入 512 例 mCRPC 患者(ECOG 评分 ≤ 1 ,主要为无症状及有轻微症状的患者),按 2:1 随机分配到 Sipuleucel-T 组和安慰剂组;实验组相比安慰剂组增加了 4.1 个月的中位生存期,降低了 22% 的死亡风险(HR 0.78, 95% CI 0.61~0.98, $P = 0.03$);疾病进展时间在两组并没有差别;不良反应在实验组也更加常见,但总体而言耐受性较好^[29]。但因其较为复杂的制备过程限制了 Sipuleucel-T 的应用。

PROSTVAC-VF 也是一种针对前列腺癌的疫苗,目前正在进行 III 期临床试验,预计在 2017 年初公布结果。这种治疗方法是在 5 个月时间内进行 7 次注射,来激发抵抗前列腺特异性抗原(PSA)的免疫应答。首次注射的是一种改良的疫苗与 PSA 及三种能够刺激免疫系统的分子的结合物,这三种分子分别是 LFA-3, ICAM-1 和 B7.1;剩下的 6 次加强注射是将相同的 PSA 与免疫系统刺激剂混合

在改良的禽痘疫苗中进行注射;并且需注射粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)作为佐剂。这种疫苗能够激活 T 细胞对 PSA 产生有效的免疫应答。在一项 PROSTVAC-VF 对轻度症状的 mCRPC 患者的疗效与安全性的 II 期研究中,共纳入 125 例患者按 2:1 的比例随机分入实验组与安慰剂组,在进行了 3 年的随访之后显示 PROSTVAC-VF 相比于安慰剂组降低了 44% 的死亡风险,延长了 8.5 个月的中位生存期(25.1 vs. 16.6 个月; HR 0.56, 95% CI 0.37~0.85, $P = 0.006$)^[30],在延长无进展生存期方面与 Sipuleucel-T 一致,差异无统计学意义。在安全性方面,具有良好的耐受性。

3.2 非特异性免疫治疗

Ipilimumab 是一种单克隆抗体,能有效结合并阻滞细胞毒性 T 细胞抗原-4(CTLA-4)的分子,抑制了 CTLA-4 介导的 T 细胞活性的下调,从而增强机体的抗肿瘤免疫应答^[31]。Ipilimumab 对前列腺癌的疗效与安全性在一些研究中显示出了比较好的结果^[32~34],其中一项 III 期试验(CA184-043)共纳入 799 例多西他赛化疗失败的 mCRPC 患者,按 1:1 随机分到实验组(Ipilimumab 联合放疗)与对照组(安慰剂联合放疗),尽管结果显示中位生存期在两组之间差异无统计学意义(11.2 vs. 10 个月; HR 0.85, 95% CI 0.72~1.00; $P = 0.053$),但是分层分析显示 Ipilimumab 组能更有效地减少一些与不良预后的相关表现(如脏器转移、碱性磷酸酶升高正常上限的 1.5 倍以上、血红蛋白低于 11 g/dl)^[35]。另一项 Ipilimumab 应用于未接受过化疗的 mCRPC 患者的研究(CA184-095)也正在进行中。虽然 Ipilimumab 治疗引起的免疫相关的副作用比较多,但都可以通过监测和早期干预进行控制。

4 核素治疗

镭-223 是一种新型药剂,能直接靶向作用于骨转移肿瘤病灶并释放高能量的 α 粒子($<100 \mu\text{m}$)。ALSYMPCA 是一项国际多中心、随机、双盲的临床 III 期研究,共纳入 921 例 CRPC 且骨扫描至少 2 处骨转移,但无脏器转移的患者,按 2:1 随机分入镭-223 加最佳支持治疗(BSC)组和安慰剂加 BSC 治疗组,中期分期结果显示,镭-223 较安慰剂组明显提高总生存期(14.0 vs 11.2 个月; HR = 0.70, 95% CI 0.55~0.88; $P = 0.002$),且第一次骨相关事件发生时间明显延长(13.6 vs. 8.4 个月; HR 0.66; 95% CI 0.52~0.83; $P < 0.001$)。相对于对照组,在实验组发生了 1 例与药物相关的 3/4 级再生障碍性贫血,但骨髓抑制及其他不良反应发生较少且总体生存质量优于对照组。基于这些发现,在 2014 年 FDA 批准了镭-223 用于有骨转移症状

的去势抵抗性转移性前列腺癌疾病的治疗^[36]。

还有一类是能够发射 β 粒子的核素, 注射入体内后, 能很快聚集到成骨细胞中, 释放 β 射线, 杀伤肿瘤细胞, 使骨转移灶缩小或消失, 缓解疼痛, 延长患者的生命。89 锶 (氯化锶)、153 钐 (153Sm-EDTMP)、188 铼 (188Re-HEDP) 就是这一类药剂, 能减轻骨转移造成的骨痛, 达到 70% 以上的疼痛缓解, 血液毒性是最主要的副作用, 在 12 周后可恢复至正常水平^[37], 一些与化疗联合治疗的 I / II 期试验显示出联合治疗的可实施性与良好的耐受性, 能够很好的缓解骨痛, 也没有发生与治疗相关的严重不良事件^[38~42]。然而关于此类核素对于骨转移的 CRPC 患者的生存获益以及安全性尚需大型 III 期试验进一步研究。

5 小结

目前对于去势抵抗性前列腺癌的治疗涌现了一些新型有效的药物, 使治疗 mCRPC 患者充满了更多的希望与选择, 药物的组合和序贯治疗也成为了治疗的关注点。对于少数晚期对激素敏感转移性前列腺癌患者, 同时启动多西他赛化疗及 ADT 的益处已被证实, 将会成为标准治疗。

对于已发生去势抵抗的患者, 早期无症状或症状较轻的, 尽快开始免疫疗法可延长患者的生存期, 因为它需要时间来激活机体免疫抗肿瘤效应, 可改善后续治疗的功效; 而且对于此类患者恩杂鲁胺与阿比特龙能够显著延长总生存期, 但因阿比特龙需与泼尼松联用, 比恩杂鲁胺产生更多的副作用, 所以早期用恩杂鲁胺会是更好的选择; 而且 Tasquinimod 治疗使患者无进展生存期延长, 但对总体生存期无影响, 可与恩杂鲁胺或阿比特龙联用, 但尚需大型研究来进一步证实。对于有症状, 但身体状况良好的 mCRPC 患者, 多西他赛化疗联合泼尼松能带来良好的生存获益, 而且面对多西他赛 (D) 化疗失败的患者, 可以继续卡巴他赛 (C) 化疗, 或阿比特龙 (A) 或恩杂鲁胺 (E) 治疗, 但是多西他赛化疗失败后先接受卡巴他赛再进行阿比特龙治疗比先接受阿比特龙再行卡巴他赛治疗, 即 DCA 方案比 DAC 方案更具有生存优势^[43]。目前对于化疗失败后的大型研究都是基于多西他赛化疗后的方案, 阿比特龙与恩杂鲁胺不仅对于未接受化疗的 mCRPC 患者有很好的疗效, 对于化疗失败的 mCRPC 患者也具有显著的生存获益。然而对于恩杂鲁胺与阿比特龙两者的治疗次序问题, 一些回顾性研究报道显示阿比特龙治疗恩杂鲁胺治疗失败的 mCRPC 患者的中位 PFS 以及 PSA 降低都不及 COU-AA-301 试验结果^[44,45]; 而恩杂鲁胺治疗阿比特龙失败的 mCRPC 患者的试验结果同样低于 AFFIRM 试验结果^[46,47]; 提示在恩杂鲁胺与阿比特龙之间存在交叉耐药性, 所以恩杂鲁胺与阿

比特龙两者进行序贯治疗效果不佳。而且因阿比特龙对我国 mCRPC 患者的疗效与安全性的试验部分结果已公开发表, 且在 2015 年阿比特龙在我国获批, 预示着阿比特龙的应用将会进一步增多, 然而目前阿比特龙服用剂量和频次是否可以像间断性激素治疗 (IHT) 治疗晚期激素敏感性前列腺癌一样, 也可以间断性服用, 且能产生更好的效果, 更少的副作用, 仍需进一步研究。对于症状比较明显, 骨转移但无脏器转移的患者, 在 ALSYMPCA III 期试验中, 核素治疗 (镭-223) 可有效缓解骨痛, 延长生存期, 在该试验中没有评估镭-223 治疗对化疗之前和之后疗效, 并且一部分患者因身体状况 (ECOG > 2) 不适于接受化疗, 目前镭-223 与多西他赛联合治疗的试验也正在进行中。

虽然对 mCRPC 的治疗有了突破性进展, 但仍需更多的研究去探索与证实更加安全有效的药物组合, 治疗次序以及更多新型的药物。而且, 很多新型药物尚未在中国获批, 也未在中国人群做进一步研究, 所以研究对我国 mCRPC 的治疗更加任重而道远。

[参考文献]

- 1 Center M M, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(6): 1079–1092.
- 2 Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin* 2016, 66(2): 115–132.
- 3 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(4): 330–334.
- 4 Lassi K, Dawson N A. Emerging therapies in castrate-resistant prostate cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2009, 21(3): 260–265.
- 5 Cookson M S, Roth B J, Dahm P, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline [J]. *J Urol*, 2013, 190(2): 429–438.
- 6 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.
- 7 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): 1513–20.
- 8 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.
- 9 Smith M R, Sweeney C J, Corn P G, et al. Cabozantinib in chemotherapy-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer: results of a phase II nonrandomized expansion study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32

- (30):3391—3399.
- 10 James N D, Sydes M R, Clarke N W, 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*, 387(10024): 1163—1177.
 - 11 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*, 376(9747): 1147—1154.
 - 12 Shigeta K, Miura Y, Naito Y, et al. Cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer[J]. *Lancet*, 2011, 377(9760): 121.
 - 13 Mita A C, Denis L J, Rowinsky E K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(2): 723—730.
 - 14 Pivot X, Koralewski P, Hidalgo J L, et al. A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-h i. v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(9): 1547—1552.
 - 15 De Bono J S, Logothetis C J, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(21): 1995—2005.
 - 16 Fizazi K, Scher H I, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10): 983—992.
 - 17 Sternberg C N, Castellano D, Daugaard G, et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1263—1268.
 - 18 Sun Y, Zou Q, Sun Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study[J]. *Int J Urol*, 2016, 23(5): 404—411.
 - 19 Ryan C J, Smith M R, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 152—160.
 - 20 Tran C, Ouk S, Cleegg N J, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer[J]. *Science*, 2009, 324(5928): 787—790.
 - 21 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.
 - 22 Beer T M, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(18): 1755—1756.
 - 23 Evans C P, Higano C S, Keane T, et al. The PRE-VAIL study: primary outcomes by site and extent of baseline disease for enzalutamide-treated men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(4): 675—683.
 - 24 Bratt O, Häggman M, Ahlgren G, et al. Openlabel, clinical phase I studies of tasquinimod in patients with castration-resistant prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(8): 1233—1240.
 - 25 Pili R, Häggman M, Stadler W M, et al. Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of tasquinimod in men with minimally symptomatic metastatic castrate-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30): 4022—4028.
 - 26 Sternberg C, Armstrong A, Pili R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase iii study of tasquinimod in men with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(22): 2636—2643.
 - 27 Small E J, Schellhammer P F, Higano C S, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3089—3094.
 - 28 Higano C S, Schellhammer P F, Small E J, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer[J]. *Cancer*, 2009, 115(16): 3670—3679.
 - 29 Kantoff P W, Higano C S, Shore N D, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411—422.
 - 30 Kantoff P W, Schuetz T J, Blumenstein B A, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1099—1105.
 - 31 Fong L, Small E J. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(32): 5275—5283.
 - 32 Fong L, Kwek S S, O'Brien S, et al. Potentiating endogenous antitumor immunity to prostate cancer through combination immunotherapy with CTLA4

- blockade and GM-CSF[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(2): 609—615.
- 33 van den Eertwegh A J, Versluis J, van den Berg H P, et al. Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 509—517.
- 34 Madan R A, Mohebtash M, Arlen P M, et al. Ipilimumab and a poxviral vaccine targeting prostate-specific antigen in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 501—508.
- 35 Kwon E D, Drake C G, Scher H I, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomized, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 700—712.
- 36 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.
- 37 Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases[J]. *Nucl Med Commun*, 2007, 28(8): 623—630.
- 38 Tu S M, Millikan R E, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial[J]. *Lancet*, 2001, 357(9253): 336—341.
- 39 Morris M J, Pandit-Taskar N, Carrasquillo J, et al. Phase I study of samarium-153 lexidronam with docetaxel in castration-resistant metastatic prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15): 2436—2442.
- 40 Fizazi K, Beuzeboc P, Lumbroso J, et al. Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15): 2429—2435.
- 41 van Dodewaard-de Jong J M, de Klerk J M, Bloemendal H J, et al. A phase I study of combined docetaxel and repeated high activity 186Re-HEDP in castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone (the TAXIUM trial) [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(11): 1990—1998.
- 42 Tu S M, Mathew P, Wong F C, et al. Phase I study of concurrent weekly docetaxel and repeated samarium-153 lexidronam in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20): 3319—3324.
- 43 Sonpavde G, Bhor M, Hennessy D, Bhowmik D, Shen L, et al. Sequencing of Cabazitaxel and Abiraterone Acetate After Docetaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Multicenter Community-Based US Oncology Practices[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(4): 309—318.
- 44 Lloriot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100) [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(7): 1807—1812.
- 45 Noonan K L, North S, Bitting R L, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol*, 2013, 24: 1802—1807.
- 46 Schrader A J, Boegemann M, Ohlmann C H, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol*, 2014, 65(1): 30—36.
- 47 Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 50(1): 78—84.

(收稿日期:2016-07-28)