

## 去势抵抗性前列腺癌的治疗进展

周世豪<sup>1</sup> 陈国俊<sup>1△</sup>

**[摘要]** 前列腺癌经传统的雄激素剥夺治疗后,常转归为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer,CRPC),从而影响患者的生活质量。目前,关于CRPC的治疗是研究热点之一,本文就细胞毒性化疗药物、新型雄激素受体拮抗剂、免疫治疗、骨转移靶点治疗以及新型分子靶向治疗方面,对CRPC的治疗研究进行综述,为临床对患者行个性化治疗提供参考。

**[关键词]** 前列腺癌;去势抵抗性前列腺癌;治疗方式

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.03.020

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标识码]** A

### Progress in the treatment of castration-resistant prostate cancer

ZHOU Shihao CHEN Guojun

(Department of Urology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining, 810000, China)

Corresponding author: CHEN Guojun, E-mail: 309057853@qq.com

**Abstract** Prostate cancer treated with traditional androgen deprivation therapy often resulted in castration-resistant prostate cancer (CRPC), so the quality of patients' life was affected. The treatments of CRPC become one of the hotspots in current researches. In this paper we summarized the studies about the treatment in the cytotoxic chemotherapy drugs, the novel androgen receptor antagonist, immune therapy, bone transfer therapeutic targets and novel molecular targeted therapy, aiming at providing the reference for the clinical individualized treatment for patients.

**Key words** prostate cancer; castration-resistant prostate cancer; treatment

在美国,前列腺癌是最常见的非上皮恶性肿瘤,占全美男性恶性肿瘤发病率第二位。2015年,据估约有22 000新发病例,并有超过27 000患者死亡<sup>[1]</sup>。我国前列腺癌发生率也逐步攀升,全球前列腺癌死亡患者中我国约占5%<sup>[2]</sup>。前列腺癌传统的治疗方式为雄激素剥夺治疗,利用药物或手术阻断患者的雄激素水平,从而起到抑制前列腺癌的作用。遗憾的是,在经历12~18个月的中位时间后,多数患者最终转归为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC),CRPC患者面临内分泌治疗无效后生活质量降低、生存期缩短等一系列影响<sup>[3]</sup>。因此,提高前列腺癌患者的生活质量,延长患者的总生存期已成为当务之急。近年来,随着许多CRPC治疗新药的涌现,CRPC的系统治疗发生了很大变化,本文将对相关药物进行综述。

### 1 细胞毒性化疗药物

#### 1.1 米托蒽醌

米托蒽醌是最早用于CRPC的化疗药物,此药是一种半合成蒽环类药物。两项平行的前瞻性随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)研究对比了米托蒽醌联合类固醇和类固醇单独治疗CRPC之间的差异,结果显示米托蒽醌联合类固醇可明显改善患者疼痛等临床症状<sup>[4]</sup>。1997年美国

食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)据此批准米托蒽醌联合强的松用于改善CRPC患者的临床症状及提高生活质量。即便现阶段疗效更显著的多西他赛及卡巴他赛已成为一线用药,但米托蒽醌仍作为卡巴他赛难治性CRPC的临床替代用药。用法:米托蒽醌12 mg/m<sup>2</sup>,每3周1次,静脉用药,同时联合泼尼松治疗,可在一定程度上控制疾病进展,提高生活质量,特别是减轻患者的疼痛<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 多西他赛

多西他赛是一种紫杉烷类药物,它是继米托蒽醌治疗CRPC后的又一重大发现。多西他赛通过阻碍癌细胞有丝分裂,诱导细胞凋亡。2004年FDA批准多西他赛用于治疗转移性CRPC(metastatic CRPC, mCRPC),多西他赛是首个试验证实可提高mCRPC患者总生存率的药物,可使mCRPC患者生存期延长2.4个月(HR=0.76)<sup>[6]</sup>。以多西他赛为基础的化疗方案是目前mCRPC的标准一线化疗方案。用法:多西他赛75 mg/m<sup>2</sup>,每3周1次,静脉用药,加用泼尼松5 mg,2次/d,口服,共10个周期。

#### 1.3 卡巴他赛

卡巴他赛是继多西他赛之后新一代半合成紫杉烷类药物。与多西他赛不同,卡巴他赛可以通过血脑脊液屏障,并且半衰期较多西他赛更长,作用更持久。2010年,FDA批准卡巴他赛为多西他赛化疗失败后CRPC的二线化疗方案。卡巴他赛在

<sup>1</sup>青海大学附属医院泌尿外科(西宁,810000)

<sup>△</sup>审校者

通信作者:陈国俊,E-mail:309057853@qq.com

患者的总体生存率要优于米托蒽醌(15.1 个月 vs. 12.7 个月,  $P < 0.01$ )<sup>[7]</sup>, 但是卡巴他赛容易引起中性粒细胞减少症导致患者死亡, 因此高风险的患者应预防性给予集落刺激因子。一项 III 期临床试验 (FIRSTANA) 尝试比较 20 mg/m<sup>2</sup> 卡巴他赛联合强的松与 25 mg/m<sup>2</sup> 卡巴他赛联合强的松时的治疗有效性和毒性。此外, 另一项 II 期临床试验 (TAXYNERGY) 研究评估多西他赛和卡巴他赛谁更适合作为 mCRPC 的一线治疗方案。这项试验中 CRPC 患者可在经历早期 4 个疗程多西他赛治疗后, PSA 下降率未达到 30%, 可更换卡巴他赛作为一线治疗方案<sup>[8]</sup>。

## 2 新型雄激素受体拮抗剂

### 2.1 醋酸阿比特龙

醋酸阿比特龙是一种新型的选择性细胞色素 P450 17- $\alpha$  脱氢酶 (CYP17) 抑制剂。研究表明, 去势手术后, 肾上腺激素引起瘤内雄激素产生释放和重新合成, 是导致前列腺癌进展为 CRPC 的重要因素<sup>[9]</sup>。而 CYP17 正是雄激素再合成的关键酶。阿比特龙通过作用于 CYP17 抑制其活性, 降低体内雄激素水平, 从而抑制前列腺癌细胞生长的作用, 从而达到抗肿瘤作用 (67% mCRPC 患者 PSA 下降  $\geq 50\%$ , 37.5% 患者出现部分缓解)<sup>[10]</sup>。III 期临床试验 (COU-AA-301) 评估了阿比特龙 + 泼尼松 vs. 安慰剂 + 泼尼松应用在多西他赛治疗后 mCRPC 患者中的疗效, 结果显示阿比特龙显著改善了患者总体生存期。2011 年, 醋酸阿比特龙与泼尼松联合被 FDA 批准用于化疗后无效的 mCRPC 患者。在随后的一项临床试验 (COU-AA-302) 表明, 对于未经化疗的无症状 mCRPC 患者, 阿比特龙可显著地延缓影像学进展的时间, 并且可显著改善患者生存期<sup>[11]</sup>, FDA 现已批准阿比特龙用于化疗前的 CRPC 患者。

### 2.2 恩杂鲁胺

恩杂鲁胺是一种新型雄激素受体 (androgen receptor, AR) 拮抗剂, 其对 AR 亲和力较传统抗雄激素高 5~8 倍。其通过作用于雄激素通路阻断其活化, 降低核转位、DNA 结合效率而发挥作用<sup>[12]</sup>。一项名为 AFFIRM 的临床 III 期试验结果表明恩杂鲁胺可以延长生存期, 延缓肿瘤进展并提高 CRPC 患者的生活质量<sup>[13]</sup>。2012 年, 美国 FDA 据此批准恩杂鲁胺应用于化疗后的 mCRPC 患者。此后, 临床试验 (PREVAIL) 表明恩杂鲁胺对未经化疗 mCRPC 患者的疗效明显, 可以显著降低患者 PSA 并抑制肿瘤发展<sup>[14, 15]</sup>。FDA 进而批准其用于未经化疗的 mCRPC 患者。恩杂鲁胺较阿比特龙的优点是不需使用类固醇类药物, 从而避免了应用类固醇类药物的不良反应。

## 3 免疫治疗

### 3.1 Sipuleucel-T

Sipuleucel-T 是一种来源于树突状细胞 (dendritic cell, DC) 的免疫调节疫苗, 在 IMPACTL 临床 III 期试验中, Sipuleucel-T 对于改善 CRPC 患者生存期有显著疗效<sup>[16]</sup>。Sipuleucel-T 据此成为首个获 FDA 批准用于治疗 mCRPC 的免疫调节剂。但是该疗法受制于对前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA)、症状改善及影像学进展无明显疗效, 故 Sipuleucel-T 现仅适用于无症状或症状轻微的 mCRPC 患者<sup>[17]</sup>。Sipuleucel-T 的优点是体外培养提高 DC 的活性, 且重复应用可维持持久的免疫反应<sup>[18, 19]</sup>。但是该疫苗制备工艺复杂, 制约了其临床应用。

### 3.2 ProstVac-VF

ProstVac-VF 是一种将肿瘤抗原整合至病毒骨架的病毒疫苗。这种疫苗有大批量生产、便于临床大规模应用的优势, 但是由于其易产生免疫反应, 故该疫苗尚处于临床试验阶段, 一项评估其疗效的多中心、随机 III 期临床试验 (NCT01322490) 正在进行中, 该试验将 1 200 例未经化疗的或无症状 mCRPC 患者随机分为三组: ProstVac VF 组、ProstVac VF+GM-CSF 组和安慰剂组, 这项试验的主要研究终点为总生存期<sup>[20]</sup>。相关结果有待进一步研究。

### 3.3 免疫检查点抑制剂

免疫检查点是人体免疫系统中防止 T 细胞过度激活的一类分子, 肿瘤细胞通过过度表达此类分子, 从而抑制人体免疫系统的杀伤作用, 进而不断增殖。免疫检查点抑制剂, 如细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡受体 1 (Programmed Death 1, PD-1) 等通过抑制免疫检查点分子, 重新激活 T 细胞的杀伤免疫作用, 起到抑制肿瘤细胞的作用<sup>[21]</sup>。全人源单克隆抗体易普利姆玛 (Ipilimumab) 是最早获得 FDA 批准并用于临床的免疫检查点抑制剂, 它通过阻滞 CTLA-4 与其配体结合进而激活 CD8<sup>+</sup> 细胞介导的细胞免疫效应。一项 I 期临床试验提示 GVAX 疫苗联合 Ipilimumab 治疗 CRPC 患者不但耐受良好, 而且 12 例患者有 5 例 PSA 水平下降 50% 以上, 并持续超过 6 个月, 其中 4 例患者骨转移病灶稳定 12~21 个月<sup>[22]</sup>。该试验联合应用两种免疫治疗方法, 初步表现出良好的临床效果和耐受性, 值得进一步临床验证。与其相关的多项临床研究试验正在进行, 但远期疗效等尚未明确, 故还需进一步的临床研究来检验<sup>[23]</sup>。

## 4 骨转移靶点治疗

相关统计资料表明, 约 90% 左右的 CRPC 患

者最终发生骨转移,骨转移是CRPC治疗过程中难以避免的问题<sup>[24]</sup>。CRPC骨转移治疗的目的在于缓解骨痛,防止及降低骨相关事件(skeletal related events, SREs)的发生<sup>[25,26]</sup>。

#### 4.1 双膦酸盐

作为焦磷酸盐类似物,双膦酸盐对骨细胞有着高度亲和性,它通过与骨细胞结合从而抑制破骨细胞对骨小梁的破坏,达到缓解骨痛的目的<sup>[27]</sup>。在众多种类膦酸盐类药物中,唑来膦酸是目前唯一mCRPC患者可临床获益的品种,也是目前抑制骨转移和抗骨吸收的作用最强的双膦酸盐类药物<sup>[28,29]</sup>。一项Ⅲ期临床研究显示,mCRPC患者唑来膦酸静脉用药与安慰剂组相比降低36%的SREs<sup>[30]</sup>。近些年来,相关研究表明唑来膦酸与化疗、内分泌治疗等方案联合用于mCRPC患者,有明显协同作用且并不增加不良反应风险<sup>[31,32]</sup>。

#### 4.2 放射治疗

mCRPC患者往往合并多处骨转移,单纯体外放射治疗效果不理想,现多采用放射性同位素治疗方案。现已有多项相关临床试验表明,镭-89和钐-153可有效缓解mCRPC患者骨痛症状,减少镇痛药物用量<sup>[33]</sup>。这两种放射性同位素现已应用于治疗mCRPC,临床使用过程中应注意其骨髓抑制作用<sup>[34,35]</sup>。镭-223也是一种用于前列腺癌骨转移的放射性同位素。一项随机双盲多中心试验(ALSYMP-CA)显示,镭-223可有效延长骨转移CRPC患者的总生存率(OS)<sup>[36]</sup>。一项名为NCT01106352的临床试验正在进行中,该试验研究镭-223联合多西他赛用于CRPC患者,相关结果还需进一步证实<sup>[37]</sup>。

#### 4.3 RANKL抑制剂

核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)是骨代谢主要调节因子,RANKL直接参与破骨细胞的成熟活化过程。狄诺塞麦(denosumab)是美国安进公司(Amgen)生产的一种RANKL抑制剂,2010年11月18日FDA批准用于防止已扩散到骨的癌症所造成的骨相关事件。该药通过阻止RANKL和其受体结合,抑制破骨细胞活化和发展,减少骨吸收,增加骨密度。一项针对CRPC骨转移患者的Ⅲ期临床试验表明,狄诺塞麦较唑来膦酸相比,首次发生SER延迟了3.6个月,它是目前在延缓SER方面唯一优于唑来膦酸的药物<sup>[38]</sup>。此外,狄诺塞麦使用过程中无需监测肾功能损害。狄诺塞麦常见不良反应包括疲劳、恶心、低磷血症、低钙血症等<sup>[39]</sup>。

#### 5 分子靶向治疗

分子靶向治疗现已成为新的肿瘤治疗研究热点,主要通过对肿瘤特异性分子靶点给予选择性抑制,避免对正常细胞的损伤,目前针对CRPC较为

有研究前景的靶向治疗机制有PI3 K-AKT-mTOR信号转导通、血管生成信号通路、MET信号通路、细胞凋亡途径等<sup>[39]</sup>,相关研究均处于试验阶段,目前仍面临药物特异性、穿透性以及机体对靶向药物的耐药性等诸多问题亟待解决<sup>[40]</sup>。

#### 6 结语

目前,CRPC是多数前列腺癌患者的最终转归。相关治疗药物也层出不穷,这也对CRPC治疗提出了新的挑战,如何为不同患者提供个体化治疗方案及策略是当前临床医师面临的重大问题。事实上,新型的分子靶向药物也在积极的相应研究中,可预见,随着分子生物等相关技术的不断发展,CRPC的治疗必将进入一个新的时代,越来越多的患者将因此获益。

#### [参考文献]

- 1 Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- 2 叶定伟, 朱耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示 [J]. 中华外科杂志, 2015, 53(4): 249-252.
- 3 Lassi K, Dawson N A. Emerging therapies in castrate-resistant prostate cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2009, 21(3): 260-265.
- 4 Tannock I F, Osoba D, Stockler M R, 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(6): 1756-1764.
- 5 Petrylak D P. Practical guide to the use of chemotherapy in castration resistant prostate cancer [J]. Can J Urol, 2014, 21(2 Supp 1): 77-83.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Suzman D L, Antonarakis E S. Castration-resistant prostate cancer: latest evidence and therapeutic implications [J]. Ther Adv Med Oncol, 2014, 6(4): 167-179.
- 9 Waltering K K, Urbanucci A, Visakorpi T. Androgen receptor (AR) aberrations in castration-resistant prostate cancer [J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 360(1-2): 38-43.
- 10 Attard G, Reid A H, A'hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(23): 3742-3748.
- 11 Ryan C J, Smith M R, de Bono J S, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy [J]. N Engl J Med, 2013, 368(2): 138-148.

- 12 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.
- 13 Ferlay J, Shin H R, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- 14 Mukherji D, Pezaro C, De-Bono J. MDV3100 for the treatment of prostate cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21(2): 227-233.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 Di Lorenzo G, Ferro M, Buonerba C. Sipuleucel-T (Provenge ©) for castration-resistant prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2012, 110(2 Pt 2): E99-104.
- 18 Drake C G. Update on prostate cancer vaccines[J]. *Cancer J*, 2011, 17(5): 294-299.
- 19 Gabrilovich D. Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(12): 941-952.
- 20 Gulley J L, Arlen P M, Madan R A, et al. Immunologic and prognostic factors associated with overall survival employing a poxviral-based PSA vaccine in metastatic castrate-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(5): 663-674.
- 21 许标波, 贺毅憬, 王伟力, 等. 肿瘤免疫检查点抑制剂临床研究的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(2): 218-224.
- 22 Gulley J L, Arlen P M, Bastian A, et al. Combining a recombinant cancer vaccine with standard definitive radiotherapy in patients with localized prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(9): 3353-3362.
- 23 Gerritsen W R, Sharma P. Current and emerging treatment options for castration-resistant prostate cancer: a focus on immunotherapy[J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(1): 25-35.
- 24 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.
- 25 Suva L J, Washam C, Nicholas R W, et al. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(4): 208-218.
- 26 Spencer S, Marini B L, Figg W D. Novel approaches in the pharmacotherapy of skeletal-related events in metastatic castrate-resistant prostate cancer[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(7): 2391-2398.
- 27 Stopeck A T, Lipton A, Body J J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35): 5132-5139.
- 28 Henneman Z J, Nancollas G H, Ebetino F H, et al. Bisphosphonate binding affinity as assessed by inhibition of carbonated apatite dissolution in vitro[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2008, 85(4): 993-1000.
- 29 Gnani M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: a brief review of published literature[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(5): 407-415.
- 30 Smith M R, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer[J]. *N Eng J Med*, 2009, 361(8): 745-755.
- 31 Wirth M, Tammela T, Cicalese V, et al. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the zometa European Study (ZEUS)[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(3): 482-491.
- 32 Morgan C, Lewis P D, Jones R M, et al. The in vitro anti-tumor activity of zoledronic acid and docetaxel at clinically achievable concentrations in prostate cancer[J]. *Acta Oncol*, 2007, 46(5): 669-677.
- 33 Petersen L J, Lund L, Jønler M, et al. Samarium-153 treatment of bone pain in patients with metastatic prostate cancer[J]. *Dan Med Bull*, 2010, 57(6): A4154.
- 34 Finlay I G, Mason M D, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(6): 392-400.
- 35 Nilsson S, Larsen R H, Fosså S D, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(12): 4451-4459.
- 36 Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan J M, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1397-1406.
- 37 Cox H, Hames M, Benrashid M, et al. Radium-223 for the Management of Bone Metastases in Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. *J Adv Pract Oncol*, 2015, 6(6): 565-570.
- 38 Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study[J]. *Lancet*, 2011, 377(9768): 813-822.
- 39 Dellis A, Papatsoris A, et al. Cost-effectiveness of denosumab as a bone protective agent for patients with castration resistant prostate cancer[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2016, 16(1): 5-10.
- 40 田俊波, 董自强, 曾文, 等. 分子靶向治疗在前列腺癌中的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(10): 1984-1986.