

前列腺癌间歇性内分泌治疗进展

罗文强¹ 张心如^{1△}

[摘要] 近年来前列腺癌在中国的发病率逐年上升,尤其对于超过 60 岁的男性。世界范围内,前列腺癌发病率在男性所有恶性肿瘤中位居第二。临床上前列腺癌主要治疗方法为根治性手术或放射治疗。而对于转移性前列腺癌或无法行根治性前列腺切除术和根治放射治疗的患者,内分泌治疗为首选治疗。而且近年来前列腺癌间歇性内分泌治疗的重要性及认可度逐渐提高,本文将对前列腺癌间歇性内分泌治疗最新的研究进展作一总结,以期前列腺癌内分泌治疗提供新的思路。

[关键词] 前列腺癌;间歇性;内分泌治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.09.019

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A

Progression of intermittent androgen deprivation for prostate cancer

LUO Wenqiang ZHANG Xinru

(Department of Urology, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200233, China)

Corresponding author: ZHANG Xinru, E-mail: 13061764323@163.com

Abstract In recent years, the morbidity of prostate cancer in China has increased year by year, especially for old men above 60 years old. Worldwide, it reached the second place of all malignant tumors in men. Clinically, the main treatment for prostate cancer is radical surgery or radiotherapy. Androgen deprivation therapy is the first choice for patients with metastatic prostate cancer or who are unable to undergo radical prostatectomy or radical radiotherapy. And in recent years the importance of intermittent androgen deprivation has been recognised by most surgeons. In order to provide some new ideas for the treatment of prostate cancer, we collected and summarized the latest research results.

Key words prostate cancer; intermittent; androgen deprivation therapy

前列腺癌在美国及西欧已经成为老年男性最常见的癌症^[1],在男性癌症病死率中占第 2 位^[2]。前列腺癌发病率有较大的地区和种族差异性,发达国家的发病率约为非发达国家的 4 倍。我国前列腺癌发病率和病死率虽低于美国和欧洲但呈逐年上升趋势,2013 年我国前列腺癌发病率 13.33/10 万,比 1990 年增加 197.54%,前列腺癌死亡数占男性恶性肿瘤死亡比例从 1990 年的 0.65% 增至 2013 年的 1.26%^[3]。前列腺癌最理想的方案是根治性切除,而对于大部分晚期依赖激素型前列腺癌患者,内分泌治疗(Androgen deprivation therapy, ADT)为首选治疗^[4]。早在 1941 年即因为 Huggins 和 Hodges 发现了前列腺癌与雄激素的相关性,并出现以手术去势治疗前列腺癌的治疗方式^[5],随着雄激素受体阻滞剂以及促黄体生成素释放激素(LHRH)类似物的发展与应用,形成了本世纪初普遍流行的持续性内分泌治疗疗法(continued androgen deprivation, CAD),在 CAD 之后, Klotz 于 1986 年首次提出了间歇性内分泌治疗(intermittent androgen deprivation, IAD)^[6],以期

通过间歇用药最大限度抑制前列腺癌进展速率并降低药物不良反应。随着 IAD 的推广与应用,从 2008 年以来欧洲泌尿协会已经把 IAD 作为对晚期前列腺癌患者的一线内分泌疗法^[7]。伴随前列腺癌内分泌治疗临床应用的进一步深入,一些大样本长期随访的随机研究在一些有争议的问题如 CAD 与 IAD 预后比较, IAD 中用药及停药标准等方面有了新的观点,甚至出现了以数学模型预测内分泌治疗预后的新模式,为此对近年 IAD 的进展综述如下。

1 CAD 与 IAD 疗效对比

1.1 患者总生存率和肿瘤特异生存率对比

对于肿瘤治疗疗效优劣主要的判断指标是观察对应患者的总体生存率(overall survival, OS)及肿瘤特异生存率(cancer specific survival, CSS),总体而言无论是 CAD 还是 IAD,对于前列腺癌的治疗疗效差异不大。Crook 等^[8]通过一项随访时间为 6.9 年,1 386 例的随机对照试验发现 CAD 组与 IAD 组患者的 OS 相似,而其报道中特别之处为 IAD 方案对身体功能、疲劳、尿问题、潮热、性欲和勃起功能影响较小,提示 IAD 对患者的生活质量的影响小于 CAD。无独有偶, Hussain 等^[9]通过一项随访时间为 9.2 年,1 535 例的随机对照试验临

¹上海交通大学附属第六人民医院泌尿外科(上海,200233)
[△]审校者

通信作者:张心如, E-mail: 13061764323@163.com

床研究结果也发现 IAD 组于 CAD 组的 OS 相似。2014 年 Calais da Silva 等^[10]报道的一项随访时间 5.5 年,918 例的随机对照研究也证实了 IAD 的整体疗效不劣于 CAD。Salonen 等^[11]通过一项随访时间为 65 个月,554 例随机对照研究发现 IAD 组与 CAD 组肿瘤 CSS 及 OS 差异均无统计学意义。Schulman 等^[12]通过一项包括 933 例随访 42 个月的多中心随机对照研究,结果显示 IAD 和 CAD 组在 OS、CSS、治疗后平均 PSA 水平和生活质量方面差异均无统计学意义。尽管较早的一些临床研究结果仍支持 CAD 可使患者获得更高的生存机会^[13],但近年来的一些大样本随机研究结果无疑更支持 IAD。

1.2 两种雄激素剥夺方案对前列腺癌进展的影响

2014 年 EAU 前列腺癌治疗指南中即以明确指出 ADT 治疗的患者会在治疗后的 18~24 个月进展为去势抵抗性前列腺癌 (castration deprivation prostate cancer, CRPC)^[14]。目前已被 CUA 及 AUA 广泛接受的 CRPC 定义为尽管血清睾酮处于去势水平 (<50 ng/dl or <1.7 nmol/L),疾病仍然进展。进展可表现为血清 PSA 持续升高或原发病灶进展或出现转移^[15]。研究表明,雄激素受体在前列腺癌由去势敏感进展为去势抵抗有重要的作用,主要机制有雄激素受体基因点突变、扩增、转录调节因子改变^[16]。目前大多数学者支持 Rennie 等^[17]和 Bladou 等^[18]提出的在患者接受雄激素剥夺治疗时依赖雄激素肿瘤细胞会通过生化适应性改变或基因变异发展为非依赖雄激素细胞^[19]的假设。Ku 等^[20]做了一个回顾性分析,将 10 年间接受 ADT 治疗的 603 例患者筛选出来,其中 CAD 患者 175 例和 IAD 患者 428 例。结果 CAD 组进展为 CRPC 中位时间为 (11.20 ± 1.31) 个月, IAD 组进展为 CRPC 中位时间为 (22.60 ± 2.08) 个月。提示 IAD 方案可以延长患者进展为 CRPC 的时间,而治疗前 Gleason 评分,有无淋巴转移,骨转移,也是另外的一些重要影响因素。特别在其结论中还提到对于晚期或转移性前列腺癌 IAD 与 CAD 有相似的 OS,进一步支持了 IAD 对于各期前列腺癌的应用价值。总之现阶段有众多研究支持 IAD 应用于对抗前列腺癌的进展,如 de Leval 等^[21]报道的 68 例多中心随机对照结果就显示 IAD 患者的 3 年疾病进展率显著低于 CAD。更有 Tao 等^[22]通过数学模型推测前列腺癌进展,也证明 IAD 方案可延缓肿瘤进展。但也有一些 IAD 与 CAD 在控制肿瘤进展并无差异的报道^[11]。

1.3 CAD 和 IAD 方案不良反应方面对比

通过雄激素阻断治疗前列腺癌的同时,由于体内雄激素长期的低水平,产生诸多不良反应,体重增加、肌肉质量下降、胰岛素抵抗增加、心血管不良

事件、性功能障碍、潮热、贫血、疲劳、认知障碍等已受到广泛重视^[23]。近年的一些研究发现 IAD 与 CAD 在治疗前列腺癌过程中的不良反应存在一定的差异, Jin 等^[24]分析了近 6 年来有关 ADT 治疗在心血管方面不良反应的文献,得出 IAD 和 CAD 在心血管时间及血栓栓塞事件的发生率方面无明显差异,但相比于 CAD, IAD 可降低患者心血管有关事件的死亡率。Muresanu^[25]的一组 82 例的随机对照研究显示 IAD 在诸如潮红、性欲丧失、勃起功能障碍、疲劳和代谢相关并发症的发生率方面显著低于 CAD。Theyer 等^[26]的一组 75 例的研究则提示 IAD 可降低骨相关不良事件的发生率。Spry 等^[27]一项 3 年 72 例的研究报道 IAD 在脊柱和骨盆骨密度降低方面优于 CAD 的同时,提出骨密度降低与 IAD 间歇期间的睾酮恢复有关,提示 IAD 的睾酮波动有助于减少相关不良事件的发生。另一项 9 772 例 9 年的临床资料还证实了 IAD 除了能降低 ADT 相关的骨不良事件外,还可显著降低 ADT 对心脏输出功能的影响^[28]。Rezaei 等^[29]通过监测 199 例接受 IAD 治疗患者 6 个月和 12 个月的脂质分布、血糖、血压、腰围,发现 IAD 方案尽管也会增加患者代谢综合征的发病率,但明显少于应用 CAD 的患者。抑郁症发生率随年龄增长和睾酮水平降低而逐渐升高,有前列腺癌 ADT 治疗后出现抑郁症的报道,但目前缺少抑郁症与前列腺癌 ADT 治疗相关的临床证据^[30]。总体而言,目前几乎所有文献均支持 IAD 方案中各种药物副作用及不良反应相比于 CAD 方案较轻。而且 IAD 方案患者的经济负担显而易见比 CAD 方案患者小。

2 IAD 应用中的热点

2.1 IAD 中与 CRPC 进展有关的因素

尽管目前 IAD 在针对前列腺癌的疗效已达到较为普遍的共识,但由于目前各类报道所执行的 IAD 方案并不统一,因而 IAD 在治疗中 CRPC 的进展相关因素成为了目前的热点。Sanchez-Salas 等^[31]回顾性分析了 20 年间 377 例应用 IAD 患者的血清 PSA 变化,发现在平均 35 个月的随访期内约有一半的患者 PSA 呈指数增长,而这些患者进展为 CRPC 的时间会更短, CSS 会更低,提示 PSA 波动变化的幅度对前列腺癌的进展有意义。Kuo 等^[32]通过对一组 100 例根治放疗及非根治放疗患者 IAD 治疗观察发现患者第一次停药到 PSA 增高至需再次药物干预的间隔每延长 30 天,进展为 CRPC 概率就减小 21%,停药 60 天以上血清睾酮才上升至 50 ng/dl 者进展为 CRPC 的概率可减小 71%。提示 IAD 首次用药至再次用药的间隔中 PSA 及睾酮的变化对预后有重要意义。Sciarra 等^[33]监测了 84 例使用 IAD 治疗的前列腺癌根治术后生化复发的患者第 1 个治疗周期的各种参数,发现 IAD 第 1

个治疗周期最低血清 PSA ≤ 0.1 ng/ml 或者第 1 个停药期 ≥ 48 周可显著推迟临床进展或 CRPC 时间,同样提示 IAD 首次应用中的 PSA 及间隔对预后判断有意义。Klotz 等^[34] 随机比较了一组 1 386 例放疗或手术结合放疗后疗效不满意患者的 ADT 结果,发现患者治疗后第 1 年的最低血清睾酮水平和疾病特异生存率及进展为 CRPC 的时间有关。当第 1 年睾酮持续 >0.7 nmol/L 时,疾病死亡率更高,进展为 CRPC 时间也更短。

2.2 IAD 治疗周期中停药及用药标准

关于 IAD 的停止治疗标准和重新开始治疗标准各家报道不一。对于前列腺癌根治术后复发的患者,Sciarra 等^[33] 建议停药标准为 PSA <1.0 ng/ml,而 Tunn 等^[35] 则是当 PSA <0.5 ng/ml 停药,当 PSA >3.0 ng/ml 再重新给药。而对于未行前列腺癌根治术或放疗的患者,有报道认为当患者 PSA 水平下降到 <4 ng/ml 停止治疗^[36]。对于有症状的患者 PSA 水平上升到 ≥ 10 ng/ml 重新治疗,而对于没有症状的患者重新给药值为 20 ng/ml。对于诱导期 PSA 水平下降到初始值的 80% 以下的患者,当 PSA 水平比最低值上升 20% 以上时重新给药。Gleave 等^[37] 认为重新给药标准应当个体化,要考虑患者的 PSA 治疗前水平及治疗后降低速度,肿瘤分期,当前症状和患者对 IAD 治疗的耐受性。对于有转移和治疗前 PSA 水平高的患者,在 PSA >20 ng/ml 重新给药;对于局部复发的患者,在 PSA 在上升到 6~15 ng/ml 时重新给药;对于手术根治后复发的患者,标准应当提前。目前国内推荐停药标准为 PSA ≤ 0.2 ng/ml,持续 3~6 个月^[38]。当 PSA >4 ng/ml 后开始新一轮治疗。

3 数学模型在前列腺癌 ADT 中的应用

近年来一些用于预测前列腺癌 ADT 病程的数学模型建立使前列腺癌的 ADT 再次成为热点,Tao 等^[22] 通过评估激素依赖细胞和非激素依赖细胞数量用以预测 IAD 患者的肿瘤发展。证明了相比 CAD 方案,IAD 方案可延长进展为 CRPC 时间。并且该模型有望能确定最优化 IAD 疗程。Hirata 等^[39] 通过既往 IAD 治疗经验推算出一个数学模型可以通过第 1 个 IAD 治疗周期和第 2 个 IAD 治疗周期的前一半(即 IAD 用药阶段)的 PSA 数据预测出患者随后的 PSA 变化。数学模型在前列腺癌 ADT 方面的发展将为临床医师制定治疗方案提供确切的依据,但现阶段仍需要更多的时间检验模型的正确性。

4 展望

IAD 发展至今已取得很多成就,比如提高患者生活质量,可能延长肿瘤对雄激素的依赖时间,不低于传统 ADT 的生存率。但是 IAD 标准化的治疗方案还有待建立,包括用药时间及用药间隔的统

一,观测指标的一致性方面仍需努力。在对疾病进展的预测因素的开发,现阶段研究结论还不够完善精确。这些问题或许需要更多随机对照试验或者更精确的数学模型来解答。

[参考文献]

- 1 Heidenreich A, Bastian P J, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent update 2013 [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(1): 124-137.
- 2 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.
- 3 齐金蕾, 王黎君, 周脉耕, 等. 1990-2013 年中国男性前列腺癌疾病负担分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(6): 778-782.
- 4 Schrder F, Crawford E D, Axcrone K, et al. Androgen deprivation therapy: past, present and future [J]. *BJU Int*, 2012, 109 Suppl 6: 1-12.
- 5 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; 1941 [J]. *J Urol*, 2002, 168(1): 9-12.
- 6 Klotz L H, Herr H W, Morse M J, et al. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer [J]. *Cancer*, 1986, 58(11): 2546-2550.
- 7 Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2008, 53(1): 68-80.
- 8 Crook J M, O'Callaghan C J, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(10): 895-903.
- 9 Hussain M, Tangen C M, Berry D L, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14): 1314-1325.
- 10 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 Urological Group [J]. *Eur Urol*, 2014, 66(2): 232-239.
- 11 Salonen A J, Taari K, Ala-Opas M, et al. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer [J]. *J Urol*, 2012, 187(6): 2074-2081.
- 12 Schulman C, Cornet E, Matveev V, et al. Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation Therapy in Patients with Relapsing or Locally Advanced Prostate Cancer: A Phase 3b Randomised Study (ICELAND) [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(4): 720-727.
- 13 Irani J, Celhay O, Hubert J, et al. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomised study [J]. *Eur Urol*, 2008, 54(2): 382-391.

- 14 Heidenreich A, Bastian P J, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(2): 467–79.
- 15 Saad F, Chi K N, Finelli A, et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer(CRPC)[J]. *Can Urol Assoc J*, 2015, 9(3–4): 90–96.
- 16 胡斐, 朱雅慧, 许青. 去势抵抗性前列腺癌化疗耐药机制的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(21): 3194–3196.
- 17 Rennie P S, Bruchovsky N, Coldman A J. Loss of androgen dependence is associated with an increase in tumorigenic stem cells and resistance to cell-death genes [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1990, 37(6): 843–847.
- 18 Bladou F, Vessella R L, Buhler K R, et al. Cell proliferation and apoptosis during prostatic tumor xenograft involution and regrowth after castration[J]. *Int J Cancer*, 1996, 67(6): 785–790.
- 19 Feldman B J, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1(1): 34–45.
- 20 Ku J Y, Lee J Z, Ha H K. The effect of continuous androgen deprivation treatment on prostate cancer patients as compared with intermittent androgen deprivation treatment[J]. *Korean J Urol*, 2015, 56(10): 689–694.
- 21 de Leval J, Boca P, Yousef E, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial [J]. *Clin Prostate Cancer*, 2002, 1(3): 163–171.
- 22 Tao Y, Guo Q, Aihara K. A partial differential equation model and its reduction to an ordinary differential equation model for prostate tumor growth under intermittent hormone therapy[J]. *J Math Biol*, 2014, 69(4): 817–838.
- 23 Morgans A K, Fan K H, Koyama T, et al. Influence of age on incident diabetes and cardiovascular disease in prostate cancer survivors receiving androgen deprivation therapy[J]. *J Urol*, 2015, 193(4): 1226–1231.
- 24 Jin C, Fan Y, Meng Y, et al. A meta-analysis of cardiovascular events in intermittent androgen-deprivation therapy versus continuous androgen-deprivation therapy for prostate cancer patients[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(4): 333–339.
- 25 Muresanu H. Benefits of intermittent/continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer[J]. *Clujul Med*, 2016, 89(3): 419–422.
- 26 Theyer G, Holub S, Olszewski U, et al. Measurement of bone turnover in prostate cancer patients receiving intermittent androgen suppression therapy[J]. *Open Access J Urol*, 2010, 2: 155–159.
- 27 Spry N A, Galvão D A, Davies R. Long-term effects of intermittent androgen suppression on testosterone recovery and bone mineral density: results of a 33-month observational study[J]. *BJU Int*, 2009, 104(6): 806–812.
- 28 Tsai H T, Pfeiffer R M, Philips G K. Risks of Serious Toxicities from Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation Therapy for Advanced Prostate Cancer Patients: A Population Based Study[J]. *J Urol*, 2017, 197(5): 1251–1257.
- 29 Rezaei M M, Rezaei M M, Ghoreifi A, et al. Metabolic syndrome in patients with prostate cancer undergoing intermittent androgen-deprivation therapy[J]. *Can Urol Assoc J*, 2016, 10(9–10): E300–305.
- 30 贾东升, 杨全成, 王彤, 等. 前列腺癌内分泌治疗副作用的初步探讨[J]. *中国医学创新*, 2010, 7(32): 188–189.
- 31 Sanchez-Salas R, Olivier F, Prapotnich D, et al. First off-time treatment prostate-specific antigen kinetics predicts survival in intermittent androgen deprivation for prostate cancer[J]. *Prostate*, 2016, 76(1): 13–21.
- 32 Kuo K F, Hunter-Merrill R, Gulati R, et al. Relationships between times to testosterone and prostatespecific antigen rises during the first off treatment interval of intermittent androgen deprivation are prognostic for castration-resistance in men with non-metastatic prostate cancer [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(1): 10–16.
- 33 Sciarra A, Cattarino S, Gentilucci A, et al. Predictors for response to intermittent androgen deprivation (IAD) in prostate cancer cases with biochemical progression after surgery[J]. *Urol Oncol*, 2013, 31(5): 607–614.
- 34 Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir testosterone within first year of androgen deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(10): 1151–1157.
- 35 Tunn U W, Canepa G, Hillger H, et al. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy-final results of a European randomized prospective phase-III clinical trial AUO study AP 06/95, EC 507[J]. *J Urol*, 2007, 177(4): 201.
- 36 Calais da Silva F M, Calais da Silva F, Bono A, et al. Phase III study of intermittent MAB vs continuous MAB[J]. *J Urol*, 2011, 185(4): 288.
- 37 Gleave M, Klotz L, Taneja S S. The continued debate: intermittent vs. continuous hormonal ablation for metastatic prostate cancer[J]. *Urol Oncol*, 2009, 27(1): 81–86.
- 38 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南: 2014 版 [M]. 北京: 北京人民卫生出版社, 2013: 74.
- 39 Hirata Y, Morino K, Akakura K, et al. Intermittent Androgen Suppression: Estimating Parameters for Individual Patients Based on Initial PSA Data in Response to Androgen Deprivation Therapy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130372.