

阿比特龙序贯恩扎卢胺治疗转移性去势抵抗性 前列腺癌临床分析

龙星博¹ 杨振宇¹ 王骏¹ 赵迪威¹ 赵峻樑¹ 陈东¹ 周芳坚¹ 李永红¹

[摘要] 目的:阿比特龙序贯恩扎卢胺治疗是转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者可选择的治疗方式之一,可使部分患者获益。然而,尚缺乏这种序贯治疗方案在中国 mCRPC 人群真实世界的的数据。**方法:**回顾性分析 2018 年 1 月—2023 年 4 月于中山大学肿瘤防治中心采用阿比特龙序贯恩扎卢胺治疗的 136 例 mCRPC 患者的临床资料。根据转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)阶段治疗方案分为联合治疗组和阶梯治疗组。其中联合治疗组 57 例,患者在 mHSPC 阶段使用雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)联合阿比特龙+泼尼松治疗;阶梯治疗组 79 例,患者在 mHSPC 阶段仅使用 ADT 治疗,进展为 mCRPC 再联合阿比特龙+泼尼松治疗。主要研究终点是恩扎卢胺治疗 PSA 最大下降比例超过 50%(PSA50)的情况。**结果:**恩扎卢胺平均使用时间为(4.5±2.2)个月,18.38%的患者达到 PSA50。多因素分析显示 mHSPC 阶段治疗方案(联合治疗组 vs 阶梯治疗组)(OR=4.52, 95%CI:1.27~16.14, P=0.02)、阿比特龙有效时间(OR=1.11, 95%CI:1.03~1.19, P=0.005)和阿比特龙治疗进展后到序贯恩扎卢胺的间隔时间(OR=0.83, 95%CI:0.72~0.95, P=0.007)是 PSA50 的独立预测因素。采用倾向性评分根据临床基线特征对联合治疗组和阶梯治疗组间的患者进行 1:1 匹配,结果显示联合治疗组相对于阶梯治疗组患者有着更高的 PSA50(31.58% vs 7.02%)。**结论:**阿比特龙序贯恩扎卢胺可使部分 mCRPC 患者获得 PSA 反应。阿比特龙有效时间长,在 mHSPC 期使用 ADT 联合阿比特龙治疗,以及阿比特龙耐药后序贯恩扎卢胺时间间隔短的患者更可能在序贯治疗中出现 PSA50。

[关键词] 转移性去势抵抗性前列腺癌;阿比特龙;恩扎卢胺

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.01.006

[中图分类号] R735.25 **[文献标志码]** A

Clinical analysis of sequential treatment using abiraterone and enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer

LONG Xingbo YANG Zhenyu WANG Jun ZHAO Diwei ZHAO Junliang CHEN Dong
ZHOU Fangjian LI Yonghong

(Department of Urology, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou, 510060, China)

Corresponding author: LI Yonghong, E-mail: liyongh@sysucc.org.cn

Abstract Objective: To analyze the real-world data on the sequential treatment regimen of abiraterone acetate followed by enzalutamide in Chinese patients with metastatic castration-resistant prostate cancer(mCRPC). **Methods:** The retrospective analysis included 136 mCRPC patients treated with abiraterone acetate followed by enzalutamide from January 2018 to April 2023. The patients were divided into two groups based on the treatment strategy in the metastatic hormone-sensitive prostate cancer(mHSPC) stage: the "combination therapy" group and the "step-wise therapy" group. In the combined therapy group, 57 patients received androgen deprivation therapy (ADT) combined with abiraterone and prednisone during the mHSPC stage. In the step-wise therapy group, 79 patients were initially treated with ADT during the mHSPC stage, and subsequently progressed to mCRPC before receiving combined treatment with abiraterone plus prednisone. The primary endpoint was the proportion of patients with a PSA maximum decline of over 50%(PSA50) following enzalutamide treatment. **Results:** The mean duration of enzalutamide use was(4.5±2.2) months, and 18.38% of patients achieved a PSA50 response. Multi-factorial analysis revealed that the treatment strategy at the mHSPC stage(combined treatment vs. step-wise treatment)(OR=4.52, 95%CI: 1.27-16.14, P=0.02), the effective duration of abiraterone(OR=1.11,

¹中山大学肿瘤防治中心泌尿外科 华南肿瘤学国家重点实验室 肿瘤医学协同创新中心(广州,510060)

通信作者:李永红, E-mail:liyongh@sysucc.org.cn

95%CI: 1.03–1.19, $P=0.005$), and the time interval from frontline abiraterone treatment progression to sequential enzalutamide ($OR=0.83$, 95%CI: 0.72–0.95, $P=0.007$) were independent predictive factors for PSA50. By using propensity score matching based on clinical baseline characteristics, patients in the combination therapy group and the step-wise therapy group were matched at a 1:1 ratio. The results demonstrated that patients in the combination therapy group had a higher PSA50 response compared to those in the step-wise therapy group (31.58% vs 7.02%). **Conclusion:** Sequential treatment using abiraterone acetate and enzalutamide can lead to PSA response in some mCRPC patients. Those with longer frontline abiraterone effective duration, a shorter time interval from frontline abiraterone treatment progression to sequential enzalutamide, and the use of ADT combined with abiraterone therapy strategy during the mHSPC period are more likely to experience PSA50 during sequential therapy.

Key words metastatic castration-resistant prostate cancer; abiraterone; enzalutamide

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是中老年男性常见恶性肿瘤^[1],转移性去势抵抗前列腺癌(metastasis castration-resistant prostate cancer, mCRPC)是 PCa 致死性阶段,治疗难度大预后差^[2-3]。近年来新型内分泌药物(novel hormonal therapies, NHTs)如阿比特龙、恩扎卢胺等,被批准用于 mCRPC^[4-5]。尽管 NHTs 在 mCRPC 治疗上取得了成功,但并不能使 mCRPC 完全缓解,肿瘤会不可避免地产生耐药性。对于一种 NHTs 耐药的患者,化疗是可选择的治疗方式之一^[2-3,6]。但现实情况中,部分患者由于身体状况无法耐受,或是对化疗不良反应的忧虑,最终没有选择化疗。对于这部分患者,可以考虑使用其他类型 NHTs 药物序贯治疗^[2-3]。

于 NHTs 药物阿比特龙和恩扎卢胺有着不同的药物作用机制。阿比特龙通过抑制雄激素合成过程中的关键酶 CYP17A1,从而抑制雄激素合成^[7]。而恩扎卢胺是一种有效的雄激素受体抑制剂,能抑制雄激素受体活性^[8]。这使得二者相互序贯治疗的思路存在合理性。相对于恩扎卢胺序贯阿比特龙,阿比特龙序贯恩扎卢胺有更高的前列腺特异性抗原(PSA)缓解率,能延长患者第 2 次 PSA 进展时间和患者无进展生存期^[9-13]。其中阿比特龙治疗进展后序贯恩扎卢胺 PSA 缓解率可达到 20%~30%^[10-13]。因而欧洲泌尿外科学会和美国国家综合癌症网络指南也将 NHTs 药物序贯治疗作为一线 NHTs 药物耐药后二线治疗的可选治疗方式之一^[2-3]。

近年来随着临床证据的更新,NHTs 药物已被广泛用于转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)阶段^[14-16]。这使得在研究阿比特龙序贯恩扎卢胺时,研究人群有了更新,除了来自雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)耐药后再进行 ADT 联合阿比特龙治疗的阶梯治疗的患者,还有一些联合治疗患者,他们在 mHSPC 阶段就开始使用 ADT 联合阿比特龙治疗。这部分患者阿比特龙序贯恩扎卢胺的临床特点、治疗反应以及和既往研究人群的差异值得进一步研究。

本研究拟探索阿比特龙序贯恩扎卢胺治疗 mCRPC 在中国人群真实世界的临床特点,并寻找哪些患者更容易从序贯治疗中获益,从而为 mCRPC 患者的有效临床治疗提供更多的启示。

1 资料与方法

1.1 临床资料

在获得了中山大学肿瘤防治中心伦理委员会的批准(No:SL-B2023-512-01)后,我们回顾性收集了本中心 2018 年 1 月—2023 年 4 月采用阿比特龙治疗进展后序贯恩扎卢胺的 mCRPC 患者的资料。纳入的患者病理诊断需为前列腺腺癌,排除前列腺肉瘤、小细胞神经内分泌癌等其他病理类型。纳入患者在 mHSPC 阶段接受 ADT 联合或不联合第一代抗雄药物,或者 ADT 联合阿比特龙+泼尼松治疗。其中接受 ADT 联合或不联合第一代抗雄药物治疗患者进展为 mCRPC 后,行 ADT+阿比特龙+泼尼松治疗,进展后序贯 ADT+恩扎卢胺治疗为阶梯治疗组。而接受 ADT 联合阿比特龙+泼尼松治疗患者进展为 mCRPC 后,序贯 ADT+恩扎卢胺治疗为联合治疗组。排除标准包括患者同时存在其他未治愈的恶性肿瘤、因阿比特龙治疗不良反应等因素而不是治疗进展更换恩扎卢胺治疗以及患者在接受恩扎卢胺治疗的同时接受化疗、其他 NHT 治疗、放疗、核素治疗等针对前列腺癌的其他治疗。患者在使用恩扎卢胺期间需有规律的 PSA 检查等随访资料,并且患者使用恩扎卢胺治疗需 ≥ 2 个月,且治疗后有 PSA 检测数据。

136 例患者符合要求纳入本研究。其中联合治疗组 57 例,阶梯治疗组 79 例。患者治疗开始后每 1~3 个月随访 1 次,评估临床症状和血清 PSA 水平。我们将关键的几个节点(确诊时,阿比特龙治疗前和治疗 PSA 最低值,恩扎卢胺使用前以及使用后 PSA 最低值)的 PSA 水平进行记录分析。

1.2 数据收集和定义

表 1 中展示了患者的基线临床特征、前线治疗过程和恩扎卢胺的治疗前情况。其中 ADT 治疗包括双侧睾丸切除术、促性腺激素释放激素激动剂和促性腺激素释放激素拮抗剂,使得血清睾酮值 $<$

50 ng/dL。在确诊时以及序贯恩扎卢胺治疗前患者转移肿瘤负荷按照 CHAARTED 研究的标准分为高瘤负荷(出现 ≥ 4 个骨转移灶,其中 ≥ 1 个骨转移位于盆腔或脊柱以外或出现内脏转移)和低瘤负荷(不含以上因素)^[17]。当出现 PSA 进展时我们视为治疗进展,PSA 进展定义为患者处于去势状态(血清睾酮 < 50 ng/dL)并伴有以下情况:间隔至少 1 周,PSA 连续 3 次升高,2 次 PSA 增长相对于最低值大于 50%,且 PSA > 2 ng/mL。我们中心既往研究发现阿比特龙治疗耐药时进行激素转换(泼尼松换地塞米松)可使部分患者出现 PSA 下

降^[18],因而我们也将使用阿比特龙治疗时进行激素转换的情况进行记录,对于进行激素转换出现 PSA 反应的患者,以激素转化后治疗进展时间为最终阿比特龙进展时间。使用恩扎卢胺前 PSA 倍增时间定义为使用恩扎卢胺前最近 1 次 PSA 翻倍所用的时间。PSA 下降百分比定义为:(治疗前 PSA 值-治疗后最低 PSA 值) \div 治疗前 PSA 值 $\times 100\%$ 。恩扎卢胺治疗 PSA 下降百分比是本研究主要终点事件,定义为至少 28 d 后重复测量确认 PSA 较基线下降 50%或更高(下降大于 30%为 PSA30,下降 50%为 PSA50)。

表 1 队列总人群和不同分组患者临床基线特征、前线治疗过程和序贯恩扎卢胺前情况

项目	总人群(136 例)	无反应组(111 例)	PSA50 组(25 例)	P 值
例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$				
临床基线特征				
年龄/岁	72.19 \pm 9.02	72.20 \pm 8.88	72.16 \pm 9.81	0.98
GG				0.16
GG3	22(16.2)	15(13.5)	7(28.0)	
GG4	41(30.1)	36(32.4)	5(20.0)	
GG5	73(53.7)	60(54.1)	13(52.0)	
诊断时 PSA/(ng/mL)	155.75(66.00,353.43)	158(66.00,354.90)	143.00(64.32,459.85)	0.84
BMI/(kg/m ²) ^{a)}	23.27(23.27 \pm 3.86)	23.21 \pm 3.95	23.59 \pm 3.44	0.72
临床 T 分期				0.24
T2	7(5.1)	4(3.6)	3(12.0)	
T3a	15(11.0)	14(12.6)	1(4.0)	
T3b	58(42.6)	47(42.3)	11(44.0)	
T4	56(41.2)	46(41.4)	10(40.0)	
临床 N 分期				0.59
N0	48(35.3)	38(34.2)	10(40.0)	
N1	88(64.7)	73(65.8)	15(60.0)	
临床 M 分期				0.37
M0	29(21.3)	22(19.8)	7(28.0)	
M1b(转移 < 4 个转移部位)	27(19.9)	22(19.8)	5(20.0)	
M1b(≥ 4 个转移部位且 ≥ 1 处在椎体和骨盆之外)	69(50.7)	56(50.5)	13(52.0)	
M1c	11(8.1)	11(9.9)	0(0)	
前线治疗过程				
mHSPC 阶段治疗策略				< 0.01
阶梯治疗	79(58.1)	72(64.9)	7(28.0)	
联合治疗	57(41.9)	39(35.1)	18(72.0)	
阿比特龙治疗最低 PSA/(ng/mL)	1.36(0.18,7.87)	1.61(0.30,9.18)	0.15(0.054,2.98)	< 0.01
阿比特龙治疗有效时间/月	9(5,14)	8(4,12)	15(12.5,22)	< 0.01
阿比特龙治疗 PSA 下降率/%	89.86(43.78,99.25)	85.83(30.65,98.56)	99.56(90.64,99.91)	< 0.01
阿比特龙治疗进展到使用恩扎卢胺间隔时间/月	7.00(3.00,13.00)	8.00(4.00,15.00)	4.00(3.00,7.50)	< 0.01
阿比特龙治疗时是否进行激素转换				0.56
否	80(58.8)	64(57.7)	16(64.0)	
是	56(41.2)	47(42.3)	9(36.0)	
转移灶是否接受放疗				0.35
否	124(91.2)	100(90.1)	24(96.0)	
是	12(8.8)	11(9.9)	1(4.0)	

续表1

项目	总人群(136 例)	无反应组(111 例)	PSA50 组(25 例)	P 值
是否接受多西他赛化疗				0.98
否	114(83.8)	93(83.8)	21(84.0)	
是	22(16.2)	18(16.2)	4(16.0)	
是否对原发灶进行治疗				0.29
否	79(58.1)	65(58.6)	14(56.0)	
前列腺癌根治术	33(24.3)	24(21.6)	9(36.0)	
根治性放疗	18(13.2)	16(14.4)	2(8.0)	
冷冻治疗	6(4.4)	6(5.4)	0(0)	
序贯恩扎卢胺前情况				
序贯恩扎卢胺前 PSA/(ng/mL)	19.95(6.23,74.92)	20.00(6.34,72.60)	15.5(4.30,123.00)	0.60
序贯恩扎卢胺前 PSA 倍增时间/月	3.19±2.32	3.32±2.33	2.64±2.27	0.19
序贯恩扎卢胺前 NSE/(ng/mL) ^{b)}	13.58(11.07,16.55)	13.50(10.90,16.57)	14.77(12.44,16.75)	0.24
序贯恩扎卢胺前转移情况				0.37
M1b(<4 个转移部位)	29(21.3)	22(19.8)	7(28.0)	
M1b(≥4 个转移部位且 ≥1 处在椎体和骨盆之外)	92(67.6)	75(67.6)	17(68.0)	
M1c	15(11.0)	14(12.6)	1(4.0)	

注:前列腺癌分级分组(grade group,GG)。^{a)}105 例患者有 BMI 数据,其中无反应组 89 例,PSA50 组 16 例;^{b)}114 例患者有序贯恩扎卢胺前 NSE 数据,其中无反应组 96 例,PSA50 组 18 例。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)和统计学分析。正态分布的定量数据以 $\bar{X} \pm S$ 表示,比较采用双样本 *t* 检验;非正态分布的定量数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用 Wilcoxon 秩和检验。定性数据用频率和百分比表示比较,比较采用 χ^2 检验。使用 PSM 以 1:1 的比例平衡联合治疗组和阶梯治疗组间患者基线水平差异^[19]。logistic 回归模型用来计算与 PSA50 相关的预测因素。在进行 logistic 多因素分析时我们采用向前选择逐步回归策略,最终只留下与终点事件显著独立相关的临床因素。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究一共纳入了 136 例患者,在序贯恩扎卢胺前,其中 22 例(16.2%)患者接受过多西他赛化疗,57 例(41.9%)患者接受过原发灶治疗(33 例患者接受了前列腺癌根治术,18 例患者接受了根治性放疗,6 例患者接受了冷冻治疗),12 例(8.8%)患者接受过转移灶的放疗(表 1)。

阿比特龙治疗进展后恩扎卢胺的平均使用时间为(4.5±2.2)个月,其中 33 例(24.26%)患者序贯恩扎卢胺后出现 PSA30,25 例(18.38%)患者达到了 PSA50。PSA30 组患者恩扎卢胺平均使用时间为(6.72±1.42)个月,平均有效时间为(4.33±2.61)个月。而 PSA50 组恩扎卢胺平均使用时间为(7.16±2.59)个月,平均有效时间为(4.88±2.65)个月。

接着我们进一步比较了 PSA50 与 PSA 无反应组的差异,结果显示二者在基线临床数据上差异无统计学意义。相对于 PSA 无反应组,PSA50 组

前线阿比特龙治疗时最低 PSA 值更低、有更好的 PSA 下降百分比和更长的治疗有效时间。除此以外我们还发现 PSA50 组更多的患者在 mHSPC 阶段使用联合治疗策略。并且从阿比特龙治疗进展到序贯恩扎卢胺的间隔时间 PSA50 组也显著小于 PSA 无反应组。见表 1。

logistic 单因素和多因素分析进一步明确 mHSPC 阶段治疗策略分组(联合治疗组 vs 阶梯治疗组)、前线阿比特龙治疗有效时间和阿比特龙治疗进展到序贯恩扎卢胺的时间间隔是 PSA50 的独立预测因素(表 2)。

以上研究发现 mHSPC 阶段治疗策略分组是 PSA50 的独立预测因素,因而我们想进一步探讨 2 组患者临床特点、治疗反应的差异。联合治疗组的患者 PSA30 和 PSA50 分别为 35.09%和 31.58%,而阶梯治疗组的患者 PSA30 和 PSA50 分别为 16.46%和 8.90%。虽然统计显示联合治疗组患者 PSA30 和 PSA50 均显著高于阶梯治疗组患者,但 2 组的临床基线数据差异有统计学意义,相对于联合治疗组,阶梯治疗组有更高的 GG 分组,更晚的临床 TNM 分期。为了平衡这种临床基线数据的差异,我们采用 PSM 按照 1:1 配比对 2 组患者进行匹配。匹配后 2 组均为 57 例患者,2 组患者的临床基线差异无统计学意义。接着我们探寻平衡了临床基线水平后,2 组患者治疗反应的差异,结果显示联合治疗组阿比特龙治疗时最低 PSA 值更低、更好的 PSA 下降率和更长的治疗有效时间。但在序贯恩扎卢胺时 PSA 倍增时间更短。见表 3。与未做匹配时一致的是,匹配后联合治疗组患者仍有着更好的 PSA50(31.58% vs 7.02%),见表 4。

表 2 logistic 单因素和多因素分析与 PSA50 相关临床因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
年龄	1.00(0.95~1.05)	0.99		
诊断时 PSA	1.00(0.99~1.00)	0.35		
BMI ^{a)}				
≥25 kg/m ² vs <25 kg/m ²	1.15(0.39~3.38)	0.80		
未知 vs <25 kg/m ²	1.64(0.57~4.70)	0.35		
GG				
GG4 vs GG3	0.30(0.08~1.09)	0.07		
GG5 vs GG3	0.46(0.16~1.37)	0.16		
临床 T 分期				
T3b vs ≤T3a	0.88(0.24~3.22)	0.85		
T4 vs ≤T3a	1.15(0.33~4.03)	0.83		
临床 N 分期(N1 vs N0)	0.78(0.32~1.90)	0.59		
临床 M 分期(高瘤负荷 vs 无转移和底瘤负荷)	0.71(0.30~1.70)	0.44		
mHSPC 阶段治疗策略(联合治疗 vs 阶梯治疗)	4.75(1.83~12.40)	<0.01	4.52(1.27~16.14)	0.02
转移灶是否接受放疗(是 vs 否)	0.38(0.05~3.08)	0.36		
是否接受化疗(是 vs 否)	0.98(0.30~3.21)	0.98		
是否进行局灶治疗(是 vs 否)	1.23(0.51~1.99)	0.65		
阿比特龙治疗有效时间(连续变量)	1.10(1.04~1.16)	<0.01	1.11(1.03~1.19)	<0.01
阿比特龙治疗 PSA 下降率(连续变量)	2.54(0.79~8.12)	0.12		
阿比特龙治疗时是否进行激素转换(是 vs 否)	0.77(0.31~1.88)	0.56		
阿比特龙治疗进展到序贯恩扎卢胺间隔时间(连续变量)	0.88(0.80~0.97)	<0.01	0.83(0.72~0.95)	<0.01
序贯恩扎卢胺前 PSA(连续变量)	1.00(0.99~1.001)	0.55		
序贯恩扎卢胺前 PSA 倍增时间(连续变量)	0.86(0.68~1.08)	0.19		
序贯恩扎卢胺前 NSE ^{b)}				
异常 vs 正常	0.91(0.24~3.48)	0.89		
未知 vs 正常	2.11(0.75~5.98)	0.16		
序贯恩扎卢胺时转移情况(高瘤负荷 vs 寡转移)	0.64(0.24~1.71)	0.37		

注:^{a)}105 例患者有 BMI 数据,31 例患者未知;^{b)}114 例患者有序贯恩扎卢胺前 NSE 数据,21 例患者未知。

表 3 mHSPC 治疗策略分组患者 PSM 匹配前后临床基线水平比较

例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

变量	匹配前			匹配后		
	阶梯治疗组 (79 例)	联合治疗组 (57 例)	P 值	阶梯治疗组 (57 例)	联合治疗组 (57 例)	P 值
年龄/岁	73.39±8.91	70.53±8.97	0.07	73.19±8.57	70.53±8.97	0.12
GG			0.03			0.15
GG3	18(22.8)	4(7.0)		11(19.3)	4(7.0)	
GG4	24(30.4)	17(29.8)		15(26.3)	17(29.8)	
GG5	37(46.8)	36(63.2)		31(54.4)	36(63.2)	
诊断时 PSA/(ng/mL)	154.00 (66.00,335.3)	157.00 (157.00,620.8)	0.49	139.00 (68.00,342.15)	157.00 (63.72,620.80)	0.72
BMI ^{a)}			0.66			0.86
<25 kg/m ²	44(55.7)	30(52.6)		30(52.6)	30(52.6)	
≥25 kg/m ²	17(21.5)	16(28.1)		14(24.6)	16(28.1)	
未知	18(22.8)	11(19.3)		13(22.8)	11(19.3)	
临床 T 分期			0.01			0.07
≤T3a	19(24.1)	3(5.3)		11(19.3)	3(5.3)	
T3b	30(38.0)	25(43.9)		23(40.4)	25(43.9)	
T4	30(38.0)	29(50.9)		23(40.4)	29(50.9)	
临床 N 分期			<0.01			0.06
N0	37(46.8)	11(19.3)		21(36.8)	11(19.3)	
N1	42(53.2)	46(80.7)		36(63.2)	46(80.7)	

续表3

变量	匹配前		P 值	匹配后		P 值
	阶梯治疗组 (79 例)	联合治疗组 (57 例)		阶梯治疗组 (57 例)	联合治疗组 (57 例)	
临床 M 分期			0.05			0.28
无转移和寡转移	38(48.1)	18(31.6)		25(43.9)	18(31.6)	
高瘤负荷	41(51.9)	39(68.4)		32(56.1)	39(68.4)	
阿比特龙治疗进展到序贯恩扎 卢胺间隔时间/月	8(3,15)	6(3,9)	0.04	6(3,13.5)	6(3,9)	0.25
阿比特龙治疗时是否进行激素 转换			0.87			0.85
否	46(58.2)	34(59.6)		33(57.9)	34(59.6)	
是	33(41.8)	23(40.4)		24(42.1)	23(40.4)	
转移灶是否接受放疗			0.06			0.27
否	69(87.3)	55(96.5)		51(89.5)	55(96.5)	
是	10(12.7)	2(3.5)		6(10.5)	2(3.5)	
是否接受化疗			<0.01			0.27
否	59(74.7)	55(96.5)		51(89.5)	55(96.5)	
是	20(25.3)	2(3.5)		6(10.5)	2(3.5)	
是否对原发灶进行治疗			0.36			0.56
否	48(60.8)	39(68.4)		35(61.4)	39(68.4)	
有	31(39.2)	18(31.6)		22(38.6)	18(31.6)	

注：^{a)}105 例患者有 BMI 数据,31 例患者未知。

表 4 不同 mHSPC 治疗策略分组 PSM 匹配后对治疗反应差异

变量	阶梯治疗组(57 例)	联合治疗组(57 例)	P 值
阿比特龙治疗最低 PSA/(ng/mL)	1.95(0.318,11.41)	0.47(0.10,2.98)	<0.01
阿比特龙治疗敏感时间/月	7(1,12)	13(8,17.5)	<0.01
阿比特龙治疗 PSA 反应率/%	73.29(12.47,91.07)	99.28(95.29,99.93)	<0.01
序贯恩扎卢胺前 PSA/(ng/mL)	18.5(6.14,58.97)	13.4(6.28,81.25)	0.93
序贯恩扎卢胺前 PSA 倍增时间/月	4.04±2.78	2.51±1.66	<0.01
序贯恩扎卢胺时转移情况			0.37
无转移和寡转移	15(26.3)	10(17.5)	
高瘤负荷	42(73.7)	47(82.5)	
序贯恩扎卢胺 PSA30			0.06
无	47(82.5)	37(64.9)	
有	10(17.5)	20(35.1)	
序贯恩扎卢胺 PSA50			<0.01
无	53(93.0)	39(68.4)	
有	4(7.0)	18(31.6)	

3 讨论

对于 NHTs 药物如阿比特龙治疗耐药的 mCRPC 患者,疾病进入了加速期,可用的二线治疗选择变得有限,相对于多西他赛化疗、Sipuleucel-T 或是核素治疗(镭-223, Lu-177)等^[2-3],NHTs 药物治疗在经济上、不良反应以及治疗操作上显得更加友好^[20],并且在生存获益上并没有明确的证据提示化疗优于不同类型 NHTs 药物序贯治疗^[21-24]。因而 NHTs 药物序贯治疗仍然是部分患者的治疗选择。

既往不同研究报道阿比特龙序贯恩扎卢胺的 PSA50 差异较大,为 20%~35%,中位有效期横跨

3.5~14.5 个月^[10-13]。相对于前瞻性研究数据,PSA50 可超过 30%^[10-13],我们与前期回顾性研究数据类似,PSA50 在 20%左右,平均有效时间约 5 个月^[25-27]。并且我们发现相对于 LATITUDE 研究^[14]、STAMPEDE 研究^[28]和 Khalaf 等^[10]的前瞻性随机对照研究,阿比特龙在 mHSPC 和 mCRPC 患者人群中的 PSA 无进展中位时间分别超过 20 个月和近 10 个月,我们研究人群前线阿比特龙治疗 PSA 无进展中位时间在联合治疗组和阶梯治疗组患者分别仅为 13 个月和 7 个月。这提示,相对于前瞻性规整设计的研究数据,真实世界的患者情况往往更加复杂,这造成患者的治疗反应往往差异

较大。更为重要的是,既往研究发现患者 PSA 下降率与预后有着密切的相关性,相对于 PSA 无反应患者,出现 PSA ≤ 30 或 50 的患者有更好的总生存率^[27,29-30]。因而如何在真实世界中识别哪些患者更容易从序贯恩扎卢胺治疗中出现 PSA 下降,具有临床意义。

与既往研究一致的是,尽管 NHTs 之间以及 NHTs 和多西他赛化疗之间都存在交叉耐药现象^[31],患者前线阿比特龙治疗反应是预测患者序贯恩扎卢胺是否出现 PSA ≤ 50 的独立相关因素,而前线是否使用多西他赛化疗不是 PSA ≤ 50 相关因素^[10-11]。即使恩扎卢胺作为多西他赛和阿比特龙治疗耐药后的三线治疗选择,仍有近 20% 的患者出现 PSA ≤ 50 ^[29-30]。这提示不管恩扎卢胺作为阿比特龙耐药后的二线治疗,或是多西他赛和阿比特龙均耐药后的三线治疗,都是可用的备选方案。

值得注意的是,近年来随着 NHTs 药物越来越多的用于 mHSPC 阶段^[14-16],这使得前列腺癌患者在 mHSPC 阶段的治疗选择存在差异性。我们根据 mHSPC 阶段治疗策略将患者分为联合治疗组和阶梯治疗组。既往研究中的研究人群以阶梯治疗患者为主^[10-13],而本研究人群同时包含了这 2 部分患者。这 2 部分人群 NHTs 序贯治疗的临床特点和治疗反应目前少有研究提及,也急待相关研究数据的补充。本研究发现在进行 PSM 匹配后,相对于阶梯治疗组患者,联合治疗组患者阿比特龙治疗时反应更好,有更长的治疗有效时间。多因素分析进一步说明在平衡其他因素的影响后,mHSPC 阶段治疗策略分组是 PSA ≤ 50 的独立预测因素,联合治疗组患者有着更好的 PSA ≤ 50 。这提示在 mHSPC 阶段即使用联合治疗最大程度阻断雄激素的患者,后续序贯恩扎卢胺时更容易出现 PSA 治疗反应。

由于恩扎卢胺进入中国市场时间晚于阿比特龙,这造成部分患者在前线阿比特龙治疗进展时无法获取和序贯恩扎卢胺。因而我们研究数据中,患者从阿比特龙治疗进展到序贯恩扎卢胺时间间隔差异较大,中位时间为 7(3,13)个月。在既往研究中,这部分数据往往很少被纳入分析。多因素分析发现间隔时间短的患者有更大的可能性出现 PSA ≤ 50 。这一结论似乎与既往一项研究存在差异,Badrising 等^[27]的研究发现,在间隔时间大于 40 周的患者中,间隔时间越长的患者越有可能在序贯恩扎卢胺后出现 PSA 下降。然而本研究 and Badrising 等^[27]研究显著不同的一点是,本研究的患者中在阿比特龙治疗进展后仍继续使用阿比特龙,而 Badrising 等^[27]的研究中患者出现治疗进展后便停止了阿比特龙的使用。这一显著差异可能是造成 2 项研究结论不同的主要原因,并值得今后的研究进一步探讨。

综上所述,本研究表明阿比特龙序贯恩扎卢胺

可使部分患者获益,前线阿比特龙治疗有效时间长,在 mHSPC 阶段采用联合治疗策略以及阿比特龙耐药后序贯恩扎卢胺时间间隔短的患者更可能在序贯治疗中出现 PSA 反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] Cornford P, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II -2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer[J]. Eur Urol, 2021, 79(2): 263-282.
- [3] Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. Prostate Cancer, Version 4. 2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(10): 1067-1096.
- [4] Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive 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.
- [5] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2014, 371(5): 424-433.
- [6] Francini E, Sweeney CJ. Docetaxel Activity in the Era of Life-prolonging Hormonal Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [J]. Eur Urol, 2016, 70(3): 410-412.
- [7] Attard G, Belldgrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer[J]. BJU Int, 2005, 96(9): 1241-1246.
- [8] Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer[J]. Science, 2009, 324(5928): 787-790.
- [9] Maughan BL, Luber B, Nadal R, et al. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study[J]. Prostate, 2017, 77(1): 33-40.
- [10] Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(12): 1730-1739.
- [11] de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, et al. Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥ 24 weeks in Europe[J]. Eur Urol, 2018, 74(1): 37-45.
- [12] Poon D, Wong K, Chan TW, et al. Survival Outcomes,

- Prostate-specific Antigen Response, and Tolerance in First and Later Lines of Enzalutamide Treatment for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Real-World Experience in Hong Kong[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2018, 16(5):402-412. e1.
- [13] Kobayashi T, Terada N, Kimura T, et al. Sequential Use of Androgen Receptor Axis-targeted Agents in Chemotherapy-naive Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis With 3-Year Follow-up[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18(1):e46-e54.
- [14] Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer(LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5):686-700.
- [15] Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32):2974-2986.
- [16] Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(4):323-334.
- [17] Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(11):1080-1087.
- [18] Yang Z, Ni Y, Zhao D, et al. Corticosteroid switch from prednisone to dexamethasone in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with biochemical progression on abiraterone acetate plus prednisone[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):919.
- [19] Liang J, Hu Z, Zhan C et al. Using Propensity Score Matching to Balance the Baseline Characteristics[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(6):e45-e46.
- [20] Rush HL, Murphy L, Morgans AK, et al. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(8):825-836.
- [21] Suzman DL, Lubner B, Schweizer MT, et al. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone[J]. *Prostate*, 2014, 74(13):1278-1285.
- [22] Zhang T, Dhawan MS, Healy P, et al. Exploring the Clinical Benefit of Docetaxel or Enzalutamide After Disease Progression During Abiraterone Acetate and Prednisone Treatment in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(4):392-399.
- [23] Oh WK, Miao R, Vekeman F, et al. Real-world Characteristics and Outcomes of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Receiving Chemotherapy Versus Androgen Receptor-targeted Therapy After Failure of First-line Androgen Receptor-targeted Therapy in the Community Setting [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017.
- [24] Matsubara N, Yamada Y, Tabata KI, et al. Comparison of Sequential Treatment With Androgen Receptor-Targeted Agent Followed by Another Androgen Receptor-Targeted Agent Versus Androgen Receptor-Targeted Agent Followed by Docetaxel in Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(6):e1073-e1080.
- [25] Azad AA, Eigel BJ, Murray RN, et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(1):23-29.
- [26] Cheng HH, Gulati R, Azad A, et al. Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015, 18(2):122-127.
- [27] Badrising SK, van der Noort V, van den Eertwegh AJ, et al. Prognostic parameters for response to enzalutamide after docetaxel and abiraterone treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer patients; a possible time relation[J]. *Prostate*, 2016, 76(1):32-40.
- [28] Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer; a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol[J]. *Lancet*, 2022, 399(10323):447-460.
- [29] Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, et al. Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(2):317-324.
- [30] Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(1):30-36.
- [31] Buck S, Koolen S, Mathijssen R, et al. Cross-resistance and drug sequence in prostate cancer[J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 56:100761.

(收稿日期:2023-11-18)