

上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction

**薛蔚** 博士

主任医师、博士生导师

ORCID ID: 0000-0003-0124-9433

XUE Wei

M.D, Ph.D

Chief Physician, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0003-0124-9433

薛蔚 (1970—), 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科主任。2013 年获苏州大学医学博士学位。2012—2014 年赴美国 MD 安德森癌症中心访问学习。现任上海市医学会泌尿外科分会副主任委员、中华医学会泌尿外科青年委员会副主任委员、中国医师协会泌尿外科分会常委、中国泌尿外科学校 (CSU) 讲师团成员, 美国泌尿外科学会、欧洲泌尿外科学会、国际泌尿外科学会会员, 中华医学会泌尿外科分会《膀胱癌诊疗指南》编委、《中华泌尿外科杂志》及《现代泌尿外科杂志》编委。

- 长期从事泌尿生殖系统肿瘤特别是前列腺肿瘤的临床及基础研究。临床上专注于解剖性耻骨后前列腺癌根治术和机器人辅助保留神经前列腺癌根治术, 主张多学科协作下的前列腺癌个体化综合诊治。以第一作者或通信作者发表 SCI 收录论文 30 篇, 作为第一发明人拥有国家发明专利 1 项, 作为负责人主持国家自然科学基金及省部级科研项目 6 项、上海申康市级医院新兴前沿技术项目 1 项, 作为学科带头人主持上海市浦东新区泌尿外科重点学科群建设。2015 年入选上海市教育委员会高峰高原学科建设计划。

XUE Wei born in 1970, director of Department of Urology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He got his M.D from Soochow University in 2013. As a visiting professor, he studied at UT MD Anderson Cancer Center from 2012 to 2014. Now he is the vice chairman of Shanghai Urology Association and Youth Commission of Chinese Urology Association, the standing committee of the Urology branch of Chinese Medical Doctor Association, the member of lecturer mission of Chinese School of Urology, the member of American Urological Association, European Urological Association and International Society of Urology. Also he is the editorial board member of *Guidelines for the diagnosis and treatment of bladder cancer* edited by the urology department of the Chinese Medical Association, of *Chinese Journal of Urology* and *Journal of Modern Urology*.

- Dr. XUE's main research area is the clinical and basic study of genitourinary cancer, especially prostate cancer. He is skillful with anatomic radical retropubic prostatectomy and robotic-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. Meanwhile, he advocates the multidisciplinary collaboration of personalized and comprehensive diagnosis and treatment of prostate cancer. He has published 30 research papers as the first author and/or corresponding author. Moreover, he has one national invention patent as the first inventor. Dr. XUE has been supported by 6 grants including the National Natural Science Foundation of China and Ministerial and Provincial Scientific Research Project, 1 grant of Shanghai Shenkang Municipal Hospital Emerging Frontier Technology Project. He has been employed as the leader of urology construction of Key Discipline group of Shanghai Pudong New Area. He was enrolled into "Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support" in 2015.



论著·临床研究

阿比特龙联合泼尼松治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的疗效及预后因素分析

樊连城*, 董柏君*, 迟辰斐, 潘家骅, 王艳青, 邵晓光, 徐凡, 上官勋, 周立新#, 薛蔚#

上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科, 上海 200127

[摘要] **目的**·评价阿比特龙(AA)联合泼尼松治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者的疗效,并分析预后因素。**方法**·回顾性分析2012年9月—2016年12月上海交通大学医学院附属仁济医院诊治的112例mCRPC患者的临床资料,其中42例先前接受过化疗,70例先前未接受过化疗。观察终点为前列腺特异性抗原无进展生存期(PSA PFS)、影像学无进展生存期(rPFS)以及总生存期(OS)。采用Cox单因素和多因素分析对患者PSA PFS、rPFS以及OS相关的预后因素进行分析。**结果**·中位随访时间20.2个月,59例患者死亡。中位PSA PFS 8.9(7.8~10.0)个月,中位rPFS 9.7(9.0~10.4)个月,中位OS 22.2(20.3~24.1)个月。多因素分析中,先前是否接受化疗、粒淋比(≥ 3 vs <3)、血清乳酸脱氢酶水平(≥ 196 U/L vs <196 U/L)、先前内分泌治疗有效时间(<12 个月 vs ≥ 12 个月)、ECOG评分(≤ 1 vs 2)与mCRPC患者接受AA联合泼尼松治疗的PSA PFS与rPFS显著相关,先前是否接受化疗、ECOG PS(≤ 1 vs 2)与OS显著相关。**结论**·AA联合泼尼松治疗中国mCRPC患者取得较好疗效,先前是否接受化疗、ECOG PS(≤ 1 vs 2)与接受AA治疗的mCRPC患者OS显著相关。

[关键词] 阿比特龙; 未经化疗; 转移性去势抵抗性前列腺癌; 疗效; 预后因素

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.11.006 **[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** A

Efficacy and prognostic factors of abiraterone combined with prednisone treating metastatic castration-resistant prostate cancer patients

FAN Lian-cheng*, DONG Bai-jun*, CHI Chen-fei, PAN Jia-hua, WANG Yan-qing, SHAO Xiao-guang, XU Fan, SHANGGUAN Xun, ZHOU Li-xin#, XUE Wei#

Department of Urology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] **Objective**·To assess the efficacy of abiraterone acetate (AA) plus prednisone treating metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients and analyze the prognostic factors for this treatment. **Methods**·The medical history of 112 patients with mCRPC treated in Renji Hospital affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, including 70 patients in the chemotherapy-naïve setting and 42 in the post-chemotherapy setting, were retrospectively reviewed. Coprimary end points were prostate specific antigen progression-free survival (PSA PFS), radiographic PFS (rPFS) and overall survival (OS). Univariable and multivariable Cox analyses were performed to determine prognostic factors that were associated with PSA PFS, rPFS and OS. **Results**·At a median follow-up of 20.2 months, 59 (52.7%) patients had died. The median PSA PFS, rPFS and OS were 8.9 (7.8 ~ 10.0) months, 9.7 (9.0 ~ 10.4) months, and 22.2 (20.3 ~ 24.1) months, respectively. In multivariate analysis, previous chemotherapy, neutrophil lymphocyte ratio (≥ 3 vs <3), serum lactate dehydrogenase level (≥ 196 U/L vs <196 U/L) and ECOG PS (≤ 1 vs 2) were independent predictors for PSA PFS and rPFS, and previous chemotherapy, ECOG PS (≤ 1 vs 2) remained significant predictors for OS. **Conclusion**·These results further support the favourable profile of AA plus prednisone in patients with mCRPC in China. Previous chemotherapy, ECOG PS (≤ 1 vs 2) remained significant predictors for OS.

[Key words] abiraterone acetate; chemotherapy naïve; metastatic castration-resistant prostate cancer; efficacy; prognostic factor

前列腺癌的发病率在世界范围内位列所有恶性肿瘤的第5位,是威胁男性生命的第二大恶性肿瘤^[1]。内分泌治疗是转移性前列腺癌的标准治疗方法,绝大多数初治的患者均对内分泌治疗敏感^[2]。然而,绝大多数患者都会逐

渐演变为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)。随着多种治疗药物批准应用于转移性CRPC (metastatic CRPC, mCRPC) 治疗^[3-12],如何准确预测mCRPC患者接受不同治疗方案的预后以指导治疗成为

[基金项目] 国家自然科学基金(81572536, 81672850);上海市浦东新区卫生系统重点学科群建设(PWZxq2014-05);上海市教育委员会高峰高原学科建设计划(20152215) (National Natural Science Foundation of China, 81572536, 81672850; Key Disciplines Group Construction Project of Pudong Health Bureau of Shanghai, PWZxq2014-05; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152215)。

[作者简介] 樊连城(1993—),男,硕士生;电子信箱:787371380@qq.com。董柏君(1978—),男,主治医师,博士;电子信箱:787371380@qq.com。*共同第一作者。

[通信作者] 薛蔚(1970—),电子信箱:uoroxuewei@163.com。周立新(1968—),电子信箱:zhou_li_xin@hotmail.com。#共同通信作者。



目前前列腺癌领域研究的热点。

阿比特龙 (abiraterone acetate, AA) 是一种口服的细胞色素 P450c17 酶抑制剂。该酶对于雄激素合成至关重要, AA 可抑制肾上腺来源、肿瘤自身合成以及睾丸来源的雄激素生成。COU-AA-301 及 COU-AA-302 实验结果显示, AA 联合泼尼松用于治疗化疗失败或未经化疗的 mCRPC 患者较单纯泼尼松治疗显著延长患者影像学无进展生存期 (radiographic progression-free survival, rPFS) 及总生存期 (overall survival, OS)^[3, 7, 9, 11]。目前针对中国人群的关于 AA 治疗化疗失败后 mCRPC 患者的 COU-AA-3001 临床试验结果显示, AA 联合泼尼松相较单纯泼尼松显著改善患者预后^[13], 但目前国内尚缺乏 AA 治疗 mCRPC 患者的疗效报道。同时, 目前如何预测 mCRPC 接受 AA 治疗的预后也尚待进一步研究。本研究回顾性分析了 AA 治疗 mCRPC 患者的临床资料, 分析了影响 mCRPC 患者接受 AA 治疗的预后因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2012 年 9 月至 2016 年 12 月上海交通大学医学院附属仁济医院收治的 112 例 mCRPC 患者的临床资料, 其中 42 例患者先前接受过化疗, 70 例患者先前未接受过化疗。入选标准: ①所有患者先前经病理学检查确诊为前列腺癌。②经药物或手术去势, 血清睾酮 <50 ng/dL。对于之前未进行睾丸切除的受试者, 促性腺激素释放激素 (LHRH) 类似物的治疗必须在第 1 周期第 1 日之前至少 4 周开始, 且在整个治疗过程中持续给药。③具备病灶转移的证据 (骨扫描或 CT/MRI 检查证实存在转移病灶)。④ ECOG 评分 ≤ 2; ⑤先前接受内分泌治疗后, 出现前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 进展或疾病进展符合 PCWG2 标准。

1.2 治疗方法

患者口服 AA 1 000 mg/d, 每日 1 次; 联合泼尼松, 每次 5 mg, 每日 2 次; 4 周为 1 个周期。

1.3 观察指标

治疗期间, 所有患者每 4 周复查血常规、肝肾功能、血脂、血糖、PSA 和电解质等, 前 6 个周期每 8 周行骨扫描、CT、MRI 检查, 6 周期后每 12 周行骨扫描、CT、MRI 检查, 询问并记录期间的不良反应; 通过主动复诊及电话方式对患者进行随访。OS 作为主要研究终点, 定义

为患者从开始治疗第 1 日到由疾病原因造成死亡的时间。PSA 进展、影像学进展作为次要研究终点 (PSA 进展、影像学进展定义符合 PCWG2 标准)。

PSA 及乳酸脱氢酶 (LDH) 水平以中位数为界将变量二分, 粒淋比 (neutrophil lymphocyte ratio, NLR) 以 ROC 曲线得到 cut-off 值最佳 (cut-off 值 =3) 将变量二分。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行处理, 定量资料以中位数 (四分位间距) 表示。OS、PSA 无进展生存期 (PSA progression-free survival, PSA PFS) 及 rPFS 采用 Kaplan-Meier 分析。单因素和多因素 Cox 分析与患者 PSA PFS、rPFS 以及 OS 相关的预后因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床特征

入组患者的基本情况如表 1 所示。中位年龄 72.0 (66.0, 77.0) 岁, 中位 PSA 63.4 (25.1, 200.2) ng/mL, 中位 LDH 196.0 (155.0, 271.8) U/L, $NLR \leq 3$ 共 75 例 (67.0%), $NLR > 3$ 共 37 例 (33.0%), ECOG 评分 ≤ 1 分的患者共 61 例 (54.5%), ECOG 评分 2 分的患者共 51 名 (45.5%), Gleason 评分 ≤ 7 共 61 例 (54.5%), Gleason 评分 > 7 共 51 例 (45.5%), 骨转移 ≤ 10 共 25 例 (22.3%), 骨转移 > 10 共 87 例 (77.7%), 淋巴转移 36 例 (32.1%)。

表 1 患者的临床特征
Tab 1 Clinical characteristic of patients

指标	变量值 (N=112)
年龄 / 岁	72.0 (66.0, 77.0)
先前接受过化疗例数 / n (%)	42 (37.5)
PSA / (ng/mL)	63.4 (25.1, 200.2)
LDH / (U/L)	196.0 (155.0, 271.8)
NLR / n (%)	
≤ 3	75 (67.0)
> 3	37 (33.0)
Gleason 评分 / n (%)	
≤ 7	61 (54.5)
> 7	51 (45.5)
骨转移 / n (%)	
≤ 10	25 (22.3)
> 10	87 (77.7)
淋巴结转移 / n (%)	36 (32.1)

(续表 1) 2.2 观察终点指标

指标	变量值 (N=112)
ECOG 评分 /n (%)	
≤ 1	61 (54.5)
2	51 (45.5)
中位 PSA PFS/ 月	8.9 (7.8, 10.0)
中位 rPFS/ 月	9.7 (9.0, 10.4)
中位 OS/ 月	22.2 (20.3, 24.1)
中位随访时间/ 月	20.2 (14.0, 22.9)

中位随访时间为 20.2 (14.0, 22.9) 个月。mCRPC 接受 AA 治疗患者中位 PSA PFS 8.9 (7.8, 10.0) 个月, 中位 rPFS 9.7 (9.0, 10.4) 个月, 中位 OS 22.2 (20.3, 24.1) 个月 (图 1)。未经化疗 mCRPC 接受 AA 治疗患者中位 PSA PFS 9.7 (8.8, 10.6) 个月, 中位 rPFS 10.0 (9.0, 11.0) 个月, 中位 OS 24.1 (21.0, 27.2) 个月; 化疗失败后 mCRPC 接受 AA 治疗患者中位 PSA PFS 6.2 (4.0, 8.5) 个月, 中位 rPFS 6.2 (4.0, 8.5) 个月, 中位 OS 18.9 (18.1, 19.7) 个月。化疗失败后接受 AA 治疗组中位 PSA PFS ($P<0.05$)、rPFS ($P<0.05$) 及 OS ($P<0.05$) 均显著差于未经化疗组。2 组患者观察终点 Kaplan-Meier 分析比较见图 2。

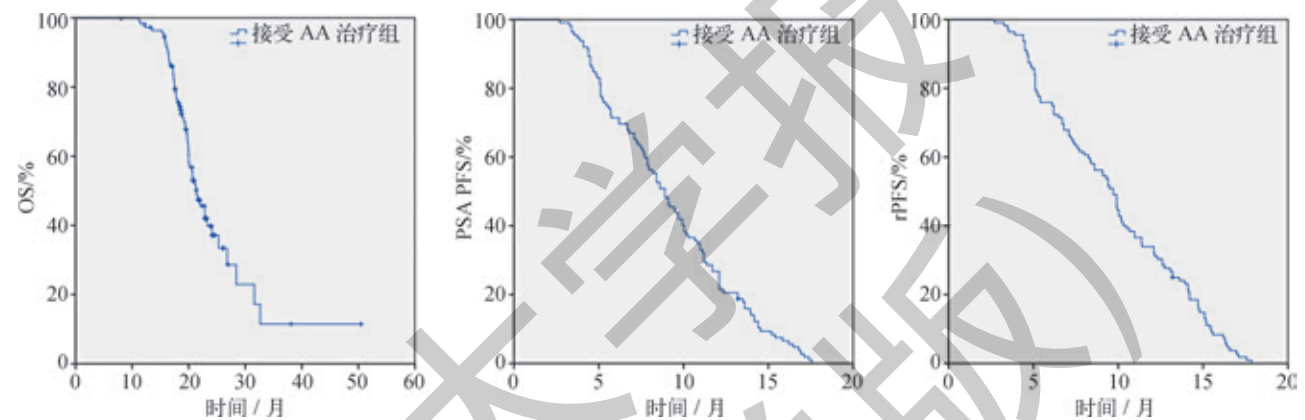


图 1 接受 AA 治疗 mCRPC 患者生存情况的 Kaplan-Meier 曲线图
Fig 1 Kaplan-Meier curve of survival for mCRPC patients treated with AA

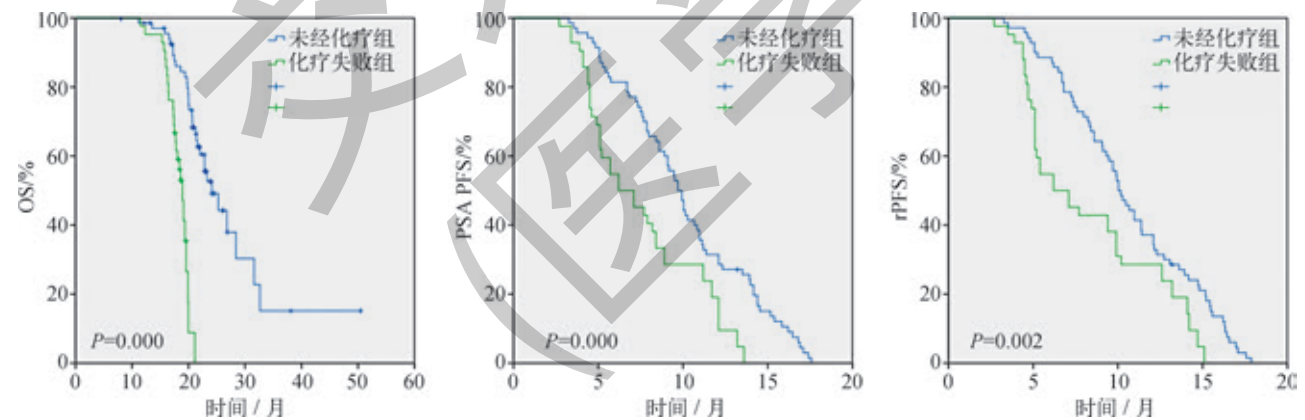


图 2 未经化疗与化疗失败后 mCRPC 患者接受 AA 治疗后生存情况比较
Fig 2 Comparison of survival for mCRPC patients treated with AA between chemotherapy-naïve and post-chemotherapy cohorts

2.3 预后因素分析

Logistic 单因素分析结果显示先前是否接受化疗、NLR (≥ 3 vs <3)、血清 LDH 水平 (≥ 196 U/L vs <196 U/L)、血清白蛋白水平 (<35 g/L vs ≥ 35 g/L)、先前内分泌治疗有效时间 (<12 个月 vs ≥ 12 个月)、ECOG 评分 (≤ 1 vs 2) 与 AA 治疗 mCRPC 患者 PSA PFS、rPFS、OS 显著相关 ($P<0.05$)。多因素分析中, 先前是否接受化疗、NLR

(≥ 3 vs <3)、血清 LDH 水平 (≥ 196 U/L vs <196 U/L)、先前内分泌治疗有效时间 (<12 个月 vs ≥ 12 个月)、ECOG 评分 (≤ 1 vs 2) 与 AA 治疗 mCRPC 患者 PSA PFS 与 rPFS 显著相关 ($P<0.05$), 先前是否接受化疗及 ECOG 评分 (≤ 1 vs 2) 与 AA 治疗 mCRPC 患者 OS 显著相关 ($P<0.05$)。AA 治疗 mCRPC 患者预后的单因素、多因素分析结果见表 2、3。

表 2 AA 治疗 mCRPC 患者预后的单因素分析
Tab 2 Univariable analysis of various clinical parameters in mCRPC patients treated with AA

指标	PSA PFS		OS		rPFS	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
年龄	1.00 (0.98 ~ 1.02)	0.800	1.00 (0.97 ~ 1.04)	0.800	1.00 (0.99 ~ 1.04)	0.400
PSA (<62 μg/L vs >62 μg/L)	1.1 (0.8 ~ 1.7)	0.500	1.0 (0.6 ~ 1.6)	0.900	1.1 (0.8 ~ 1.7)	0.500
先前是否接受化疗 (是 vs 否)	2.1 (1.4 ~ 3.1)	0.001	5.9 (3.0 ~ 11.8)	0.000	1.9 (1.2 ~ 2.8)	0.002
NLR (≥ 3 vs <3)	30.0 (14.8 ~ 60.9)	0.000	13.6 (6.8 ~ 27.2)	0.000	19.5 (10.7 ~ 35.8)	0.000
Gleason 评分 (≤ 7 vs >7)	1.1 (0.8 ~ 1.7)	0.500	1.3 (0.8 ~ 2.1)	0.400	1.1 (0.8 ~ 1.6)	0.600
LDH (≥ 196 U/L vs <196 U/L)	3.5 (2.3 ~ 5.3)	0.000	3.7 (2.0 ~ 6.8)	0.000	3.5 (2.3 ~ 5.3)	0.000
白蛋白水平 (<35 g/L vs ≥ 35 g/L)	2.2 (1.2 ~ 4.1)	0.007	3.0 (1.5 ~ 6.1)	0.002	2.7 (1.5 ~ 4.9)	0.001
先前内分泌治疗有效时间 (<12 个月 vs ≥ 12 个月)	75.3 (28.3 ~ 200.0)	0.000	11.4 (5.9 ~ 22.0)	0.000	35.5 (16.9 ~ 74.6)	0.000
ECOG 评分 (≤ 1 vs 2)	28.6 (14.1 ~ 57.8)	0.000	16.9 (7.6 ~ 37.4)	0.000	19.3 (9.7 ~ 38.0)	0.000

表 3 AA 治疗 mCRPC 患者预后的多因素分析
Tab 3 Multivariable analysis of clinical parameters in mCRPC patients treated with AA

指标	PSA PFS		OS		rPFS	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
先前是否接受化疗 (是 vs 否)	2.1 (1.2 ~ 3.5)	0.006	2.3 (1.1 ~ 5.0)	0.030	2.1 (1.3 ~ 3.5)	0.004
NLR (≥ 3 vs <3)	3.5 (1.3 ~ 9.3)	0.010	2.9 (0.6 ~ 14.1)	0.200	2.3 (1.0 ~ 5.5)	0.050
LDH (≥ 196 U/L vs <196 U/L)	2.9 (1.7 ~ 5.2)	0.000	1.6 (0.7 ~ 3.7)	0.300	3.2 (1.8 ~ 5.6)	0.000
白蛋白水平 (<35 g/L vs ≥ 35 g/L)	1.4 (0.7 ~ 2.6)	0.300	1.5 (0.7 ~ 3.3)	0.300	1.3 (0.7 ~ 2.5)	0.500
先前内分泌治疗有效时间 (<12 个月 vs ≥ 12 个月)	10.3 (3.1 ~ 34.8)	0.000	0.9 (0.2 ~ 4.1)	0.800	4.4 (1.7 ~ 11.6)	0.003
ECOG 评分 (2 vs ≤ 1)	14.6 (6.4 ~ 33.2)	0.002	8.1 (3.1 ~ 21.2)	0.000	9.1 (4.0 ~ 20.8)	0.000

3 讨论

本研究采用 AA 联合泼尼松治疗 mCRPC 患者，结果显示其疗效较好。本研究中阿比特龙治疗组得到的中位 rPFS 及中位 OS 结果与国外 COU-AA-301 及 COU-AA-302 实验结果^[3, 7, 9, 11]不一致，可能是由于入选标准不同。国外 COU-AA-302 入选标准为无症状或轻微症状且 ECOG 评分 0 分或 1 分，而本研究入选患者包括 ECOG 评分 2 分及有症状的患者，故得到的中位 OS、中位 rPFS、中位 PSA PFS 结果与 COU-AA-302 不一致。

COU-AA-302 研究结果^[3]显示，AA 联合泼尼松治疗 mCRPC 显著延长患者 OS，患者死亡风险下降 19%。2016 年 EAU 发表 COU-AA-302 分层分析结果^[14]显示，对于疼痛量表 BPI-SF 评分 0 ~ 1、PSA<80 ng/mL、Gleason 评分 <8 的 mCRPC 患者，AA 治疗组 (n=124) 相较安慰剂组 (n=140) OS 显著延长 (53.6 个月 vs 41.8 个月，P=0.006)，提示症状较轻的 mCRPC 患者使用 AA 治疗临床获益更显著。另外一项针对中国未经化疗 mCRPC 人群的单中心 AA

临床试验数据^[15]显示，AA 联合泼尼松组相较单纯泼尼松治疗组中位 PSA PFS (10.3 个月 vs 3.0 个月，P=0.000)、中位 rPFS (13.9 个月 vs 3.9 个月，P=0.000)、中位 OS (23.3 个月 vs 17.5 个月，P=0.016) 均显著延长。AA 治疗化疗失败的 mCRPC 患者的临床证据来自 COU-AA-301 研究^[11]。与单纯泼尼松治疗相比，AA 联合泼尼松治疗能够降低患者死亡风险 26%，延长 OS 3.6 个月，PSA 进展的风险降低 37%，疾病影像学进展风险降低 34%，PSA 应答率提高 24%。目前针对化疗失败后中国 mCRPC 人群的 AA 临床试验数据也已公布 (COU-AA-3001)。COU-AA-3001 试验数据^[13]显示接受 AA 联合泼尼松治疗的化疗失败后 mCRPC 患者死亡的风险相较单纯泼尼松治疗降低了 40%，PSA 进展风险降低了 49%，同时疼痛强度进展显著延缓 (7.4 个月 vs 4.7 个月，P=0.009)，骨相关事件的发生延缓 (25.0 个月 vs 20.3 个月，P=0.000)，疲乏症状、生活质量显著改善。

内分泌治疗是转移性前列腺癌的标准治疗方法，绝大多数初治的患者均对内分泌治疗敏感^[2]。然而，几乎所有患者在经历了初期的有效期后都会逐渐演变为 CRPC。尽

管患者接受了去势治疗, 但肿瘤内及肾上腺来源的少量雄激素仍可促使 CRPC 进一步发展。体内雄激素的生物合成受其限速酶 CYP17A1 的调节, 通过抑制此限速酶即可降低雄激素水平, 控制 CRPC 的发展^[2]。2010 年前, CRPC 的治疗主要是以多西他赛为基础的化疗。多西他赛确实可以延缓肿瘤的进展并使患者获得生存获益, 但不是所有 CRPC 患者都适合或愿意接受化疗^[16-17]。基于此, AA 的上市给了患者更多的选择。AA 是一种新型的 CYP17A1 酶抑制剂, 可抑制睾丸和肿瘤内及肾上腺的雄激素合成, 国外已经开始使用 AA 治疗 mCRPC, 而国内的研究尚处于起步阶段, 尤其是目前国内尚缺乏 AA 治疗 mCRPC 患者的大宗数据报道。

近几年来, mCRPC 的治疗领域已经取得了快速的发展, 许多可以延长患者生存期的药物陆续被应用于临床。然而 mCRPC 患者目前预后依然较差, 所以用药时机、药物的联合使用及序贯治疗、耐药性以及预测特定药物疗效的生物标志物的研究将依然是前列腺癌领域研究的热点。更为重要的是, 特定的生物标记物对于疾病状态的评估、治疗方法敏感性的预测值得进一步阐释, 并据此为患者制定个体化的治疗方案, 在延长患者生存期的同时, 提高患者的生活质量。COU-AA-301 与 COU-AA-302 实验结果已显示 AA 联合泼尼松治疗化疗失败或未经化疗 mCRPC 可取得生存获益。因此, AA 已被美国 FDA 批准应用于化疗失败或未经化疗 mCRPC 的治疗。2016 年 EAU 及 AUA 指南均推荐 AA 作为化疗失败或未经化疗 mCRPC 的一线治疗选择。然而, 如何更精准地判断 AA 最佳适应人群仍需要进一步研究。目前外周血循环肿瘤细胞、cfDNA、AR-V7、神经内分泌标志物已在不同的研究中被证实可以作为预测 mCRPC 患者接受 AA 治疗预后的标志物^[18-22], 然而这些标志物的预测意义仍需要在更大样本的前瞻性临床试验中进一步被证实。同时这些检查成本较高, 也在一定程度上影响了其在临床上的应用。所以目前常规应用于 AA 治疗中的检查指标及先前治疗病史如 LDH、NLR、先前治疗情况等对于患者的预后判断仍具有重要价值。先前的研究^[23-24]认为 LDH 及碱性磷酸酶水平是反映 mCRPC

患者肿瘤转移负荷的指标, 水平越高, 接受 AA 治疗预后越差。同时 AA 作为新型内分泌治疗由于作用机制与传统内分泌治疗相似, 所以先前内分泌治疗有效时间较短患者接受 AA 治疗预后越差^[25]。NLR 作为目前公认的炎症指标, 其水平高可能预示肿瘤免疫受损, 患者接受 AA 治疗预后不良^[26]。在先前的研究中, McKay 等^[23]入组了 161 名 mCRPC 患者接受 AA 治疗, 发现先前较长的内分泌治疗持续时间以及未曾接受化疗预示 mCRPC 接受 AA 治疗有较好的预后。Chi 等^[24]研究了 762 化疗失败接受 AA 治疗的 mCRPC 患者, 发现较高的 LDH、白蛋白、碱性磷酸酶水平及 ECOG 评分、伴有肝转移以及先前一线内分泌治疗至 AA 治疗持续时间 ≤ 36 月预示化疗失败接受 AA 治疗的 mCRPC 患者预后较差。本研究结果也与先前的结果一致。多因素分析中, 先前是否接受化疗、NLR (≥ 3 vs <3)、血清 LDH 水平 (≥ 196 U/L vs <196 U/L)、先前内分泌治疗有效时间 (<12 个月 vs ≥ 12 个月)、ECOG 评分 (≤ 1 vs 2) 与 AA 治疗 mCRPC 患者的 PSA PFS 与 rPFS 显著相关, 先前是否接受化疗、ECOG 评分 (≤ 1 vs 2) 与 AA 治疗 mCRPC 患者的 OS 显著相关。这一结果显示更高的肿瘤负担可能预示 AA 治疗 mCRPC 患者预后不良, 更早地使用 AA 可能使患者获得更大生存获益。

AA 总体耐受性良好, 3 度/4 度不良反应发生率低。常见的不良反应为潮热、液体潴留、低血钾、高血压、血尿、消化不良、转氨酶升高及尿路感染等。其中水钠潴留、低血钾和高血压是由于 AA 抑制 CYP17 导致促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和盐皮质激素分泌过多而引起, 在 III 期研究中的发生率分别为 33%、18% 和 11%, 3 度/4 度不良反应的发生率分别为 $<3\%$ 、 $<5\%$ 和 1% ^[3]。因此, 为使这些不良反应的发生率和严重程度降低, 在临床应用中患者需要同时服用糖皮质激素 (如泼尼松等)。

本研究属于回顾性实验, 且样本数仍较少并来源于单中心, 所获结果仍需要大样本多中心前瞻性实验的验证。同时本研究中未纳入单纯使用泼尼松治疗的对照组, 因此 AA 对于中国人群 mCRPC 患者的疗效仍需要前瞻性随机对照研究结果的验证。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Campbell. Wash Urology. 10th edition[M]. Philadelphia: Elsevier, 2012: 2690-2711.
- [2] Attard G, Belldegrun 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.
- [3] Ryan CJ, Smith MR, 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.
- [4] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy[J]. New Engl J Med, 2014, 371(5): 424-433.
- [5] Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in



- prostate cancer after chemotherapy[J]. *New Engl J Med*, 2012, 367(13): 1187-1197.
- [6] Basch E, Autio K, Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): 1193-1199.
- [7] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy[J]. *New Engl J Med*, 2013, 368(2): 138-148.
- [8] Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302)[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(5): 815-825.
- [9] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer[J]. *New Engl J Med*, 2011, 364(21): 1995-2005.
- [10] de Bono JS, 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.
- [11] Fizazi K, Scher HI, 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.
- [12] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer[J]. *New Engl J Med*, 2013, 369(3): 213-223.
- [13] 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.
- [14] Miller K. The phase 3 COU-AA-302 study of abiraterone acetate in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: stratified analysis based on pain, PSA and Gleason score[C]//Poster Presentation at European Association of Urology (EAU) Annual Meeting. Munich: European Association of Urology, 2016.
- [15] 樊连城, 董柏君, 迟辰斐, 等. 阿比特龙联合泼尼松治疗未经化疗转移性去势抵抗性前列腺癌的有效性和安全性[J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2016, 36(9): 1306-1310.
- [16] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer[J]. *New Engl J Med*, 2004, 351(15): 1502-1512.
- [17] Berthold DR, Pond GR, 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.
- [18] Heller G, Fizazi K, McCormack R, et al. The added value of circulating tumour cell enumeration to standard markers in assessing prognosis in a metastatic castration-resistant prostate cancer population[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1967-1973.
- [19] Lorente D, Olmos D, Mateo J, et al. Decline in circulating tumor cell count and treatment outcome in advanced prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(6): 985-992.
- [20] Heck MM, Thaler MA, Schmid SC, et al. Chromogranin A and neurone-specific enolase serum levels as predictors of treatment outcome in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer undergoing abiraterone therapy[J]. *BJU Int*, 2017, 119(1): 30-37.
- [21] Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(11): 1028-1038.
- [22] Fan L, Wang Y, Chenfei C, et al. Chromogranin A and neurone-specific enolase variations during the first three months of abiraterone therapy predict outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2017, 120(2): 226-232.
- [23] McKay RR, Werner L, Fiorillo M, et al. Predictors of duration of abiraterone acetate in men with castration-resistant prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(4): 398-405.
- [24] Chi KN, Kheoh T, Ryan CJ, et al. A prognostic index model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 454-460.
- [25] Bellmunt J, Kheoh T, Yu MK, et al. Prior endocrine therapy impact on abiraterone acetate clinical efficacy in metastatic castration-resistant prostate cancer: post-hoc analysis of randomised phase 3 studies[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(5): 924-932.
- [26] Leibowitz-Amit R, Templeton AJ, Omlin A, et al. Clinical variables associated with PSA response to abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(3): 657-662.

[收稿日期] 2017-03-14

[本文编辑] 邵碧云

高峰高原学科建设计划

口腔医学

形成国内一流、科学研究领先、临床医疗规范、技术精湛、具有一定国际影响力和话语权的标志性口腔医学临床学科群和基础研究平台;成为国内口腔临床技术指导中心、标准制定中心、科研方向引领中心和高层次人才培养基地。加强对于传统优势专业“口腔颌面-头颈肿瘤术后功能修复重建”以及新兴特色专业“口腔颌面数字化医学”的扶持力度,促使其成为国内乃至国际同行业的“标杆”,并带动其他亚学科的发展和建设。保持口腔一级学科整体水平排名全国第二,学科主要评估指标趋近第一;力争口腔临床二级学科全国排名第一。



医学院西院