

## 前列腺癌

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003300

## 阿帕他胺治疗转移性激素敏感性前列腺癌的回顾性病例系列研究

陈文强<sup>1</sup>,袁仁斌<sup>2</sup>,刘爽<sup>2</sup>,赖飞<sup>3</sup>,杨丁源<sup>3</sup>,李康<sup>4</sup>,王宇<sup>4</sup>,邱明星<sup>5</sup>,李俊<sup>5</sup>

(1. 宜宾市第二人民医院泌尿外科,宜宾 644000;2. 成都市第三人民医院泌尿外科,成都 610014;3. 成都市第二人民医院泌尿外科,成都 610021;4. 通用医疗三六三医院泌尿外科,成都 610041;5. 四川省人民医院泌尿外科,成都 610072)

**【摘要】目的:**评估四川省成都地区转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)使用雄激素剥夺治疗(androgen deprived therapy, ADT)联合阿帕他胺治疗的前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)的缓解率。**方法:**回顾性分析2021年1月至2022年3月于成都地区4家三甲医院泌尿外科使用阿帕他胺联合ADT治疗的mHSPC患者,观察患者治疗1个月与3个月后的PSA50、PSA90缓解率及不良反应发生情况。**结果:**共纳入81例mHSPC患者,治疗1个月后,PSA50、PSA90缓解率分别为81.48%和48.15%,3例(3.7%)患者PSA值≤0.2 ng/mL。治疗3个月后,PSA50、PSA90缓解率分别为97.53%和86.42%,35例(43.21%)患者PSA值≤0.2 ng/mL。常见的不良反应包括皮疹(28.40%),疲乏(23.46%),腹泻(6.17%),高血压(2.47%)。3级以上不良反应为皮疹(4.93%)和疲乏(2.47%)。**结论:**成都地区mHSPC患者数据显示接受ADT联合阿帕他胺治疗具有较好的PSA缓解率及耐受性,可作为中国mHSPC患者的治疗方案之一。

**【关键词】**转移性激素敏感性前列腺癌;阿帕他胺;前列腺特异抗原缓解率;不良反应

【中图分类号】R737.25

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-04-10

### Apalutamide for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer:a retrospective case series study

Chen Wenqiang<sup>1</sup>, Yuan Renbin<sup>2</sup>, Liu Shuang<sup>2</sup>, Lai Fei<sup>3</sup>, Yang Dingyuan<sup>3</sup>,  
Li Kang<sup>4</sup>, Wang Yu<sup>4</sup>, Qiu Mingxing<sup>5</sup>, Li Jun<sup>5</sup>

(1. Department of Urological Surgery, The Second People's Hospital of Yibin; 2. Department of Urological Surgery, The Third People's Hospital of Chengdu; 3. Department of Urological Surgery, Chengdu Second People's Hospital;  
4. Department of Urological Surgery, Genertec 363 Hospital; 5. Department of Urological Surgery,  
Sichuan Provincial People's Hospital)

**【Abstract】Objective:** To evaluate the prostate-specific antigen (PSA) response rates in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) who received androgen deprivation therapy (ADT) combined with apalutamide in Chengdu, Sichuan Province, China. **Methods:** A retrospective analysis was performed on the clinical data of patients with mHSPC who were treated with apalutamide combined with ADT in the Department of Urological Surgery of four grade A tertiary hospitals in Chengdu from January 2021 to March 2022. The main outcomes were the response rates of PSA50 and PSA90 and the incidence of adverse reactions after 1 month and 3 months of treatment. **Results:** A total of 81 patients with mHSPC were included in this study. After 1 month of treatment, the response rates of PSA50 and PSA90 were 81.48% and 48.15%, respectively, and PSA≤0.2 ng/mL was found in 3 patients (3.7%). After 3 months of treatment, the response rates of PSA50 and PSA90 were 97.53% and 86.42%, respectively, and PSA≤0.2 ng/mL was found in 35 patients (43.21%). Frequently reported adverse reactions included rash (28.40%), fatigue (23.46%), diarrhea (6.17%), and hypertension (2.47%). The adverse events of grade 3 or higher were rash (4.93%) and fatigue (2.47%). **Conclusion:** The real-world data of

作者介绍:陈文强,Email:2277088799@qq.com,

研究方向:转移性前列腺癌新型内分泌治疗。

通信作者:李俊,Email:urostar@163.com。

基金项目:四川省干部保健科研普通资助项目(编号:川干研2020-211)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230804.1637.020>  
(2023-08-07)

patients with mHSPC in Chengdu show that ADT combined with apalutamide yield favorable PSA response rates and are well-tolerated, making it suitable to be used as one of the treatment options for patients with mHSPC in China.

**【Key words】** metastatic hormone-sensitive prostate cancer; apalutamide; prostate-specific antigen response rate; adverse event

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性生殖系统最常见的恶性肿瘤,其发病率位列男性恶性肿瘤的第二位<sup>[1]</sup>。由于我国对前列腺癌的早期筛查尚不完善,约30%的患者新诊断时已发生转移,以骨转移最为常见<sup>[2]</sup>。转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)的突出特点是雄激素依赖,经雄激素剥夺治疗(androgen deprived therapy, ADT)联合传统雄激素受体(androgen receptor, AR)抑制剂治疗后,患者预后较好<sup>[3]</sup>。然而第一代AR抑制剂——氟他胺、比卡鲁胺的长期应用使拮抗剂部分转为激动剂,导致患者发生耐药,引起疾病进展<sup>[4]</sup>。阿帕他胺是国内首个治疗mHSPC的新一代AR受体抑制剂,该适应证于2020年8月获批。已有大型临床研究证实了阿帕他胺对于mHSPC患者具有良好的疗效和安全性<sup>[5-6]</sup>,但少见临床实践的疗效观察。前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)是预测PCa预后的可行标志物。既往研究发现mHSPC患者治疗后早期、快速、深度的PSA抑制,往往提示较好的预后<sup>[5,7]</sup>。本研究回顾性分析成都地区使用阿帕他胺治疗mHSPC患者的有效性和安全性,旨在为患者治疗方案的选择提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析2021年1月至2022年3月于四川省成都地区4家三甲医院泌尿外科接受阿帕他胺联合ADT治疗的mHSPC患者。共收集81例mHSPC患者的临床资料,其中40例患者就诊于四川省人民医院,18例患者就诊于成都市第二人民医院,15例患者就诊于成都市第三人民医院,8例患者就诊于通用医疗三六三医院。收集的临床资料包括基线资料和随访资料。基线资料包括诊断时年龄、是否患高血压、是否患糖尿病、PSA基线值、基于MRI及骨扫描或PET-CT的TNM分期、病理结果(Gleason评分)。纳入标准:①经病理学明确诊断为前列腺腺癌。②具备完善的影像学检查,包括前列腺MRI(增强或平扫)、骨扫描、胸腹CT(平扫或增强),经影像学检查结果证明具有明确转移病灶,包括骨转移、淋巴转移或内脏转移。③根据美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)制定的体能状态评分≤2。④接受ADT联合阿帕他胺治疗至少3个月,具有较完善随访资料。⑤治疗过程中睾酮处于去势水平(睾酮<50 ng/mL或<1.7 nmol/L)。排除标准:①既往接受过AR受体抑制剂(比卡鲁胺、恩杂卢胺、达罗他胺)、阿比特龙及多西他赛治疗。②具有严重基础疾病且控制不佳。③同期接受姑息性放疗、姑息性手术治疗或粒子植入术。④有其他原发性恶性肿瘤病史,但不包括5年或5年以上没有疾病的。

证据且不需要接受治疗的原位癌患者。本研究通过医院伦理委员会批准,编号为伦审(研)2022年第35号。患者的知情同意已经伦理委员会豁免。

### 1.2 治疗方法

所有纳入患者均采用ADT联合阿帕他胺治疗。ADT方案均采用药物去势,均为促黄体激素释放激素类似物(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH),包括戈舍瑞林、曲普瑞林及亮丙瑞林。阿帕他胺使用剂量为240 mg,每日1次,口服。根据患者不良反应程度调整剂量为180 mg或120 mg。部分患者治疗早期联合口服泼尼松5 mg预防皮疹发生,时间小于3个月。

### 1.3 随访

随访资料为治疗1个月、3个月后的PSA缓解率,PSA<0.2 ng/mL患者比例,以及不良反应事件发生率。PSA缓解率包括PSA50(定义为治疗1个月或3个月后PSA较基线值下降50%的患者比例)和PSA90(定义为治疗1个月或3个月后PSA较基线值下降90%的患者比例)。由于部分医院PSA测量值上限不同,如测量值为“PSA>100 ng/mL”,以100 ng/mL计算,如测量值为“PSA>1 000 ng/mL”,以1 000 ng/mL计算。依据常用不良事件通用术语标准5.0版对不良反应事件进行评估。

### 1.4 统计学处理

采用统计分析软件SPSS23.0进行数据整理与分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,偏态分布的计量资料采用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料采用频数或率(%)表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 患者一般资料

本研究共纳入81例mHSPC患者,中位年龄为74岁(50~90岁),≥70岁患者有54例(66.67%)。基线PSA中位数为100(1.25, 3 800) ng/mL,其中67例(82.72%)患者的基线PSA>20 ng/mL,47例(58.02%)患者的基线PSA>100 ng/mL。ECOG<2的患者共75例(92.59%)。65例(80.25%)患者的Gleason评分为8分以上。25例(30.86%)患者合并高血压,21例(25.93%)患者合并糖尿中位随访时间。纳入患者最长随访时间11.3个月,最短随访时间3.3个月,中位随访时间为5.1个月(表1)。

### 2.2 患者治疗后PSA缓解率

81例患者接受阿帕他胺治疗1个月后,PSA50为81.48%,PSA90为48.15%,3例(3.7%)患者PSA值≤0.2 ng/mL。治疗3个月后,PSA50为97.53%,PSA90为86.42%,35例(43.21%)患者PSA值≤0.2 ng/mL(图1)。

### 2.3 患者不良反应

本研究中的常见不良反应为皮疹(28.4%),疲乏(23.46%),腹泻(6.17%)和高血压(2.47%)。其中6例(7.30%)患者发生3级以上不良反应,为皮疹(4.93%)和疲乏(2.47%)。见表2。

表 1 一般资料

项目	例数(n=81)	比例/%
年龄/岁		
<70	27	33.33
≥70	54	66.67
基线 PSA/(ng·mL <sup>-1</sup> )		
≥20	67	82.72
≥100	47	58.02
Gleason 评分/分		
≥8	65	80.25
<8	16	19.75
ECOG		
0或1	75	92.59
2	6	7.41
T		
T <sub>2</sub>	16	19.75
T <sub>3</sub>	35	43.21
T <sub>4</sub>	30	37.04
N		
N <sub>0</sub>	30	37.04
N <sub>1</sub>	51	62.96
高血压		
是	25	30.86
否	56	69.14
糖尿病		
是	21	25.93
否	60	74.07

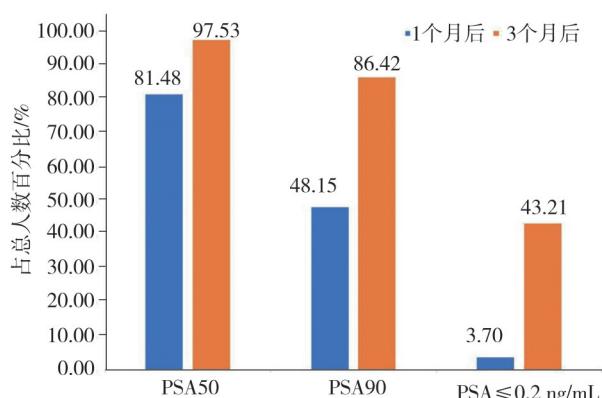


图 1 阿帕他胺治疗 1 个月及 3 个月后 PSA 缓解情况(n=81)

表 2 不良反应情况(n, %)

不良反应	任何级别	≥3 级
皮疹	23(28.40)	4(4.93)
疲乏	19(23.46)	2(2.47)
腹泻	5(6.17)	0(0.00)
高血压	2(2.47)	0(0.00)
其他	10(12.35)	0(0.00)

### 3 讨 论

长期使用 ADT 治疗将导致 AR 依赖的获得性耐药,ADT 联合 AR 抑制剂能够延迟 mHSPC 发生耐药进展。阿帕他胺是我国首个获批治疗 mHSPC 的新型 AR 抑制剂,也是对 AR 变异影响较小的药物。TITAN 研究表明阿帕他胺联合 ADT 治疗较单用 ADT 治疗能够显著延长所有类型 mHSPC 患者总生存期,降低死亡风险和进展风险,且无论肿瘤负荷高低,患者均得到了明显的获益<sup>[5,8]</sup>。后期分析发现 ADT 联合阿帕他胺仍能保持健康相关的生活质量,表明阿帕他胺具有较好的可耐受性<sup>[9]</sup>。至今已有多项全身治疗的药物获批用于治疗 mHSPC,分别是多西他赛、阿比特龙、瑞维鲁胺、恩扎鲁胺和阿帕他胺。Menges D 等<sup>[10]</sup>的网状 Meta 分析中,ADT 联合阿帕他胺治疗对于高负荷和低负荷 mHSPC 患者均有生存获益,而联合多西他赛对高负荷患者的获益证据显得不足,并且后者在短期健康相关生活质量的表现有所下降。Mori K 等<sup>[11]</sup>的 Meta 分析显示出联合多西他赛的疗效不如 3 种新型 AR 抑制剂,而 mHSPC 患者对阿帕他胺的耐受性要优于恩扎鲁胺和阿比特龙。因此,本研究从临床实践出发,分析阿帕他胺对我国 mHSPC 患者的有效性和安全性,旨在为临床实践提供依据。

PSA 是预测治疗有效的指标,本研究以 PSA 缓解率为主要疗效指标,结果显示阿帕他胺治疗 1 个月后 PSA50、PSA90、PSA≤0.2 ng/mL 的比例分别为 81.48%、48.15%、3.7%,均低于中国西北地区真实世界数据(94.1%、70.3%、11.8%)。治疗 3 个月后的 PSA50、PSA90、PSA≤0.2 ng/mL 的比例分别为 97.53%、86.42%、43.21%,同样均略低于中国西北地区数据(100%、92.3%、52.8%)。在 TITAN 研究中亚洲人群的最终分析结果中,共 111 例亚洲前列腺癌患者接受了 ADT 联合阿帕他胺治疗,结果显示阿帕他胺对于亚洲人群具有可靠疗效<sup>[12]</sup>。结合本研究及我国西北地区真实世界研究数据,3 项研究结果均表明阿帕他胺对于我国 mHSPC 患者具有较好的临床疗效<sup>[5,13]</sup>。

既往临床研究报道阿帕他胺常见不良反应包括疲乏、皮疹等,在本研究中最常见不良反应为皮疹,大多为 1~2 级。1~2 级皮疹通过外用皮质类固醇及口服抗组胺药物症状缓解,3 级皮疹患者行停

药及口服皮质类固醇治疗。2例发生3级疲乏症状的患者均通过停用药物症状缓解,其余1~2级患者通过对症治疗及健康宣教,患者对不良反应均能够耐受。TITAN研究中阿帕他胺组皮疹发生的概率为19%,3~4级皮疹的概率为2.3%<sup>[5]</sup>。日本对于参与SPARTAN研究、TITAN研究及PC-1008研究的患者进行分析,发现发生皮疹的概率为51.4%,可能说明东亚人群接受阿帕他胺治疗更容易发生皮疹<sup>[14]</sup>。近期,1项美国的真实世界分析阿帕他胺及恩扎卢胺在真实世界使用情况,发现真实世界中阿帕他胺因药物相关不良反应导致停药高达43.4%,38%患者需要住院治疗,远高于SPARTAN研究中14.9%的药物相关不良事件发生率<sup>[15]</sup>。分析本研究中不良反应发生率较低的原因可能与患者随访时间有关。既往研究发现使用阿帕他胺后发生皮疹与剂量暴露可能存在相关性,TITAN研究也发现阿帕他胺组的皮疹发生率在6个月达到平台期<sup>[5,14]</sup>。其次,在临床实践中基于临床医师的经验,本研究中部分患者早期短时间使用小剂量糖皮质激素,同样对药物相关不良事件发生起到了预防作用。

综上所述,成都地区mHSPC患者接受ADT联合阿帕他胺治疗的有效性和耐受性良好。本研究主要不足之处为纳入患者数量有限且随访时间较短,后期还需更多研究人群以验证研究结果,延长随访时间观察患者远期生存。目前针对mHSPC治疗,已有多种可选择的药物,临床医师须结合患者实际,为个体患者选择合适的治疗方案。本研究结果将为临床实践中治疗方案的选择提供一定参考价值。

## 参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72(1):7–33.
- [2] Chen R, Ren SC, Yiu MK, et al. Prostate cancer in Asia: A collaborative report[J]. Asian Journal of Urology, 2014, 1(1):15–29.
- [3] 李 响. 转移性激素敏感性前列腺癌:治疗进展和临床实践[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2020, 12(5):257–260.
- Li X. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: treatment advances and clinical practice[J]. Journal of Contemporary Urologic and Reproductive Oncology, 2020, 12(5):257–260.
- [4] McGinley PL, Koh JT. Circumventing anti-androgen resistance by molecular design[J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129(13):3822–3833.
- [5] Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study [J]. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2021, 39(20):2294–2303.
- [6] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer[J]. European Urology, 2021, 79(1):150–158.
- [7] Saad F, Small EJ, Feng FY, et al. Deep prostate-specific antigen response following addition of apalutamide to ongoing androgen deprivation therapy and long-term clinical benefit in SPARTAN [J]. European Urology, 2022, 81(2):184–192.
- [8] Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer[J]. The New England Journal of Medicine, 2019, 381(1):13–24.
- [9] Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. The Lancet Oncology, 2019, 20(11):1518–1530.
- [10] Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, et al. Treatments for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: systematic review, network Meta-analysis, and benefit-harm assessment[J]. European Urology Oncology, 2022, 5(6):605–616.
- [11] Mori K, Mostafaei H, Motlagh R, et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network Meta-analysis [J]. BJU International, 2022, 129(4):423–433.
- [12] Chung BH, Huang J, Uemura H, et al. Apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer: final analysis of the Asian subpopulation in the TITAN trial[J/OL]. Asian J Androl, 2023[epub ahead of print]. DOI: 10.4103/aja.aja\_64\_21.
- [13] 姜婧琦,贺大林,李磊,等.阿帕他胺治疗中国前列腺癌患者真实世界的临床观察[J].现代泌尿外科杂志,2022,27(10):851–855.
- Jiang JQ, He DL, Li L, et al. Real-world clinical observation of apalutamide in Chinese patients with prostate cancer[J]. Journal of Modern Urology, 2022, 27(10):851–855.
- [14] Uemura H, Koroki Y, Iwaki Y, et al. Skin rash following Administration of Apalutamide in Japanese patients with Advanced Prostate Cancer: an integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study [J]. BMC urology, 2020, 20(1):139.
- [15] Hussain A, Jiang S, Varghese D, et al. Real-world burden of adverse events for apalutamide- or enzalutamide-treated non-metastatic castration-resistant prostate cancer patients in the United States[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):304.

(责任编辑:冉明会,曾玲)