

前列腺癌

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.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¹, 袁仁斌², 刘 爽², 赖 飞³, 杨丁源³, 李 康⁴, 王 宇⁴, 邱明星⁵, 李 俊⁵

(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】**2023-04-10Apalutamide for the treatment of metastatic hormone-sensitive
prostate cancer: a retrospective case series studyChen Wenqiang¹, Yuan Renbin², Liu Shuang², Lai Fei³, Yang Dingyuan³,
Li Kang⁴, Wang Yu⁴, Qiu Mingxing⁵, Li Jun⁵

(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^[1]。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^[2]。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^[3]。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^[4]。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^[5-6],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^[5,7]。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

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 \pm 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 评分在 8 分以上。25 例(30.86%)患者合并高血压,21 例(25.93%)患者合并糖尿病中位随访时间。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 ⁻¹)		
≥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 ₂	16	19.75
T ₃	35	43.21
T ₄	30	37.04
N		
N ₀	30	37.04
N ₁	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

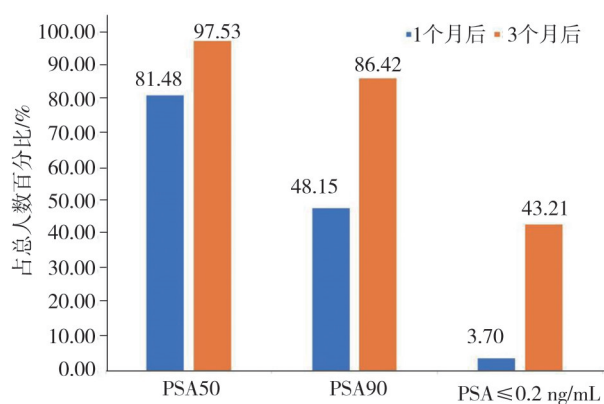


图 1 阿帕他胺治疗 1 个月及 3 个月后 PSA 缓解情况 (n=81)

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^[5,8]。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^[9]。至今已有多种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^[10]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^[11]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^[12]。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^[5,13]。

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%^[5]。日本对于参与 SPARTAN 研究、TITAN 研究及 PCR1008 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^[14]。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^[15]。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^[5,14]。其次,在临床实践中基于临床医师的经验,本研究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, Yebo 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, 2022, 5(6): 605-616.
- [11] Mori K, Mostafaei H, Motlagh RSet al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network Mmeta-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/ajaa.ajaa_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)