

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001556

阿比特龙治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的有效性和安全性初步评价

李俊, 杜鸿, 廖勇, 邱明星

(四川省医学科学院、四川省人民医院泌尿外科, 成都 610072)

【摘要】目的:收集并整理在我院泌尿外科治疗中心应用阿比特龙联合泼尼松治疗确诊为去势抵抗型前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)的患者临床资料,分析包括 PSA 缓解率、药物不良事件以及无进展生存时间等早期疗效情况,为后续治疗提供经验。**方法:**本研究共纳入 2015 年 10 月至 2017 年 10 月接受阿比特龙联合泼尼松治疗 12 周以上的 55 例有效 CRPC 患者的临床资料,长期随访并记录治疗期间血清特异性前列腺抗原(PSA)、血清睾酮水平以及复查全身骨显像等其他影像学检查资料来动态观察患者疾病变化情况,分析其中。**结果:**数据分析后,按照 PSA 工作组(PSA workgroup, PSAWG)标准,55 例患者 PSA 总体缓解率 56.4%,低于国际多中心随机双盲对照实验 COU-AA-302 所报道的未经化疗的患者 PSA 缓解率(68%),有明显 PSA 缓解的 31 例患者均出现血清 PSA 值下降超过基线值 50%,部分患者甚至下降达到 90%以上,而临床症状也得到明显改善。按照基线情况不同分为:PSA 基线值的不同可以分为 PSA<20 ng/mL、20~80 ng/mL、>80 ng/mL,其 PSA 缓解率分别为 63.6%、59.1%、55.6%;Gleason 评分不同分为<8 分、8 分、>8 分,其 PSA 缓解率为 30.7%、58.1%、81.8%;有效内分泌治疗时间的不同可分为<18 个月、18~36 个月、>36 个月,其 PSA 缓解率为 63.2%、52%、54.5%。另外在早期使用阿比特龙的初期,我院泌尿外科治疗中心共观察并记录到 15 例(15/51, 27.2%)患者出现 PSA Flare 现象。将患者分为缓解组和未缓解组,生存分析得出使用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗的 CRPC 患者 PFS 明显获益(17.06 个月 vs. 11.68 个月)。**结论:**大部分使用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗的 CRPC 患者都在其中受益,临床症状明显改善,生活质量提高。除 Gleason 评分外,不同基线值患者的预期疗效并无关联,使用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗的 CRPC 患者 PFS 明显获益,并且发现 PSA Flare 现象会在一定程度上使肿瘤对药物的应答产生更积极的反应,影响患者达到 PSA 缓解的水平,对于不良事件的发生也应该严密监测,辅助治疗。

【关键词】醋酸阿比特龙; PSA 缓解率; 药物不良事件; 无进展生存时间; 前列腺特异性抗原; 去势抵抗型前列腺癌; 早期疗效

【中图分类号】R737.25

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-03-12

Preliminary evaluation on efficacy and safety of abiraterone in the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer

Li Jun, Du Hong, Liao Yong, Qiu Mingxing

(Department of Urology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital)

【Abstract】Objective: To collect and organize the clinical data of the patients who were diagnosed as castration resistant prostate cancer (CRPC) and were treated by abiraterone in our hospital's urology center, and to analyze the clinical data including the response rate, drug adverse event, early survival time, and the follow-up treatment. **Methods:** The clinical data of 55 CRPC patients who were treated with abiraterone from October 2015 to October 2017 were analyzed, including the treatment of the serum PSA, the serum testosterone level, the follow-up to the body bone imaging and other imaging studies. **Results:** Following data analysis, in accordance with PSA workgroup (PSAWG) standard, 55 patients had a PSA overall relief rate of 56.4%, lower than that of 68% based on the international multicenter randomized double blind controlled trials, cp-aa-302. For 31 patients with a marked PSA relief, the serum PSA had been decreased by more than 50%, some patients even had decreased to more than 90%, and clinical symptoms were significantly improved. According to the baseline, PSA baseline value can be divided into different levels: PSA<20 ng/mL, 20 to 80 ng/mL, >80 ng/mL, and the PSA response rates were 63.6%, 59.1%, 55.6%. The Gleason scores were divided into <8, 8 and >8, with the PSA remission rate of 30.7%, 58.1% and 81.8%. The difference of effective endocrine therapy time can be divided into <18 months, 18 to 36 months, >36 months, and its PSA remission rates were 63.2%, 52% and 54.5%. In addition, at the early stage of the early use of abiraterone, the occurrence of PSA Flare in 15 patients (15/51, 27.2%) in the urosurgical treatment center in our hospital was observed and recorded. The patients were divide into ease and not alleviate group. The method of statistical Kaplan Meier-survival analysis was used and it is concluded that the use of combined therapy

作者介绍: 李俊, Email: april0429@qq.com,

研究方向: 泌尿系肿瘤临床与基础。

通信作者: 邱明星, Email: urostar@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180329.1621.020.html>

(2018-03-30)

with prednisone and abiraterone acetate had obvious benefit (17.06 months vs. 11.68 months). **Conclusion:** Most of the CRPC patients who have been treated with abiraterone have benefited from it; the clinical symptoms and quality of life are improved. In addition to the Gleason rating, patients with different baseline values are expected to have an uncorrelated therapeutic effect and obvious benefit can be achieved for CRPC patient treated with the combination of the abiraterone. It has been found that the PSA Flare will produce a more positive response to the response of the tumor to the drug, affecting the level of PSA relief. The occurrence of adverse events should also be closely monitored to assist in the treatment.

【Key words】abiraterone; PSA response rate; adverse drug events; progress free survival; prostate specific antigen; castration resistant prostate cancer; early curative effect

随着社会老龄化进程的加快,人均寿命延长以及现代人群生活习惯的改变,前列腺癌(prostate cancer, Pca)的发病率呈现逐年升高的趋势^[1]。在我国,Pca 在男性人群中是仅次于肺癌的第二致死性癌,其五年生存率低,晚期症状严重影响患者的生存质量,而在欧美地区,Pca 已经成为男性人群中发病率第一的恶性肿瘤^[2-3]。因此,Pca 的诊断与治疗是各界医务工作者的研究热点。对于早期 Pca 可行根治性前列腺切除术辅助放疗的手段来达到治疗目的,而对于晚期 Pca 的传统内分泌治疗、手术、药物去势与雄激素拮抗剂等手段能够在一定程度上降低血清雄激素水平,延缓肿瘤的进展,为患者争取到更多的生存时间。然而,几乎所有患者在平均 18~36 个月的治疗后,应答水平逐渐降低,血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)与血清睾酮水平逐渐升高,肿瘤发生进展,进入去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)阶段^[4-5]。对于 CRPC 阶段的患者,目前世界范围内的治疗药物包括细胞毒类化疗药物,多西他赛和卡巴他赛,新型内分泌治疗药物醋酸阿比特龙和恩杂鲁胺,免疫抑制剂 Sipuleucel-T 疫苗以及放射性二氯化镭-223^[6]。国际多中心随机双盲对照实验 COU-AA-302 三期实验结果证明新型内分泌治疗药物醋酸阿比特龙能够延长化疗前 mCRPC 患者的生存时间,是我国第一批获准上市临床应用的该类药物^[7]。醋酸阿比特龙(Abiraterone acetate)是一种细胞色素 P45017A1(CYP17A1)酶抑制剂,此酶在体内雄激素合成的途径上起到关键作用,抑制后能够明显减少来源于肾上腺及前列腺癌细胞本身的雄激素合成,从而降低 CRPC 患者的雄激素水平,遏制肿瘤的进展。我院泌尿外科治疗中心对在我科治疗的晚期 Pca 患者进行随访和资料统计,进行回顾性病例分析,以探索 CRPC 患者使用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗的临床疗效和生存获益情况。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本院泌尿外科治疗中心收集并整理了自 2015 年 6 月至 2017 年 10 月使用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗 CRPC 患者共 86 例。其中满足 12 周以上用药时间以及随访复查数据有效的能够纳入统计的患者共计 55 例。60~69 岁患者 9 人,70~79 岁患者 31 人,80 岁以上患者 15 人,中位年龄 75.2 岁(62~88 岁)。Gleason 评分<8 分 13 人(23.6%),8 分者 31 人(56.4%),8 分以上者 11 人(20%)。骨扫描结果无骨转移者 4 人(7%),有骨转移者 51 人(93%)。基线 PSA 中位值 151.3 ng/mL,范围 2.09~1092 ng/mL,PSA<20 ng/mL、20~80 ng/mL、>80 ng/mL 者分别有 13 人(23.6%)、16 人(29.1%)、26 人(47.3%)。平均 ADT 持续治疗时间为 34.1 个月(5~168 个月)(表 1)。55 例患者均采用中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2014 版)制定的 CRPC 诊断标准诊断为 CRPC:①血清睾酮达到去势水平,即 T<1.7 mmol/L(50 ng/dL);②前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)进展:连续 3 次间隔 1 周测得 PSA 值较最低值升高超过 50%,绝对值>2 ng/mL。

表 1 CRPC 患者临床基线情况
Tab.1 CRPC patients' clinical baseline

项目	人数
年龄(岁)	中位值 75.2 岁
60~	9
70~	31
80~	15
PSA 缓解情况	
缓解	31 (56.4%)
未缓解	24 (43.6%)
Gleason 评分	
<8 分	13 (23.7%)
8 分	31 (56.3%)
>8 分	11 (20%)
PSA 基线值	中位值 151.3 ng/mL
<20 ng/mL	13 (23.6%)
20~80 ng/mL	16 (29.1%)
>80 ng/mL	26 (47.3%)
骨转移情况	
有	51 (92.7%)
无	4 (7.3%)

1.2 临床治疗

上述患者确诊 CRPC 后, 无论是否先行使用多西他赛化疗, 均给予醋酸阿比特龙 1 000 mg 每日 1 次空腹口服(泽珂, 西安杨森)联合小剂量泼尼松 5 mg 每日 2 次口服。

1.3 临床随访

通过对患者的门诊随访, 每月定期复查 PSA、血清睾酮水平、肝肾功能及电解质, 每 3 个月复查骨扫描、全腹 CT 或 MRI 以及转移病灶部位的 B 超或 CT 检查, 充分了解患者用药后的 PSA 应答情况、临床症状的改善、药物副作用的出现以及疾病进展的延缓。PSA 缓解的定义为: 血清 PSA 值相比基线值下降 $\geq 50\%$, 且在 ≥ 4 周后复查得以证实(PCWG2)。PSA 出现进展则见于以下 3 种情况: ①血清 PSA 水平已下降达到缓解值的患者出现 PSA 值较最低值升高 $\geq 50\%$, 绝对值 ≥ 5 ng/mL, 或恢复到基线水平; ②血清 PSA 值下降小于基线值但未达到缓解值的患者出现 PSA 值较最低值升高 $\geq 25\%$, 绝对值 ≥ 5 ng/mL; ③血清 PSA 值未下降小于基线值的患者 PSA 较基线值升高 $\geq 25\%$, 绝对值 ≥ 5 ng/mL。以上血清 PSA 值均需在 ≥ 4 周后复查以确认。同时记录并分析了不同年龄患者的 PSA 缓解率对比, 以及患者出现不良药物反应和 PSA Flare 出现的概率。

2 结果

我院泌尿外科治疗中心收集的规律使用阿比特龙治疗的患者共计 86 例, 临床数据有效者 55 例, 其中 90% 患者以 mCRPC 为主, 不包括前期使用多西他赛化疗的患者。所有患者在持续维持雄激素去势水平的基础上而 PSA 出现进展, 临床影像学均显示有不同程度的骨转移或肿瘤周围组织浸润, 伴有转移性骨痛, 血尿等典型症状, 符合中国泌尿外科疾病诊断治疗指南制定的 CRPC 诊断标准。55 例患者的总体 PSA 缓解率为 56.4% (31/55), 低于国际多中心随机双盲对照实验 COU-AA-302 所报道的未经化疗的患者 PSA 缓解率 68%^[8]。有明显 PSA 缓解的 31 例患者均出现血清 PSA 值下降超过基线值 50%, 部分患者甚至下降达到 90% 以上, 而临床症状也得到明显改善。长期明显血尿的患者血尿消失, 因疼痛而丧失行动能力靠轮椅活动或卧床的患者骨痛明显减轻, 能够缓慢行走或下床活动, 生活质量明显提高, 复查影像学资料显示肿瘤病灶及骨转移病灶稳定未出现进展(图 1)。

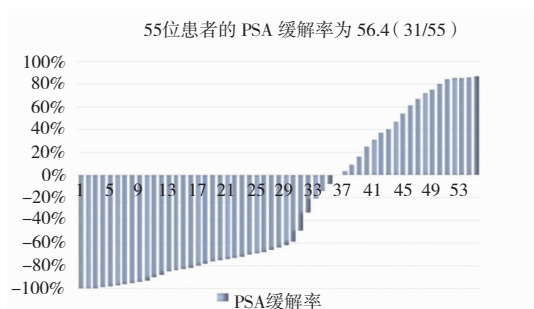


图 1 CRPC 患者的总体 PSA 缓解率

Fig.1 Overall PSA remission rate in CRPC patients

按照年龄不同分类为 60~69 岁、70~79 岁、80 岁以上, 其 PSA 缓解率分别为 67%、51.6%、60%。PSA 基线值的不同可以分为 PSA <20 ng/mL、20~80 ng/mL、>80 ng/mL, 其 PSA 缓解率分别为 63.6%、59.1%、55.6%。Gleason 评分不同分为 <8 分、8 分、>8 分, 其 PSA 缓解率为 30.7%、58.1%、81.8%。有效内分泌治疗时间的不同可分为 <18 个月、18~36 个月、>36 个月, 其 PSA 缓解率为 63.2%、52%、54.5% (图 2)。利用卡方检验方法分析比较不同基线值患者使用阿比特龙治疗后的 PSA 缓解率的不同发现年龄、PSA 基线值和内分泌治疗时间的不同对患者 PSA 缓解率的影响无统计学差异 ($P > 0.05$), 但是 Gleason 评分的不同却显示出了一定差异 ($P < 0.05$), 数据说明 Gleason 评分越高者药物作用的反应也更强烈。

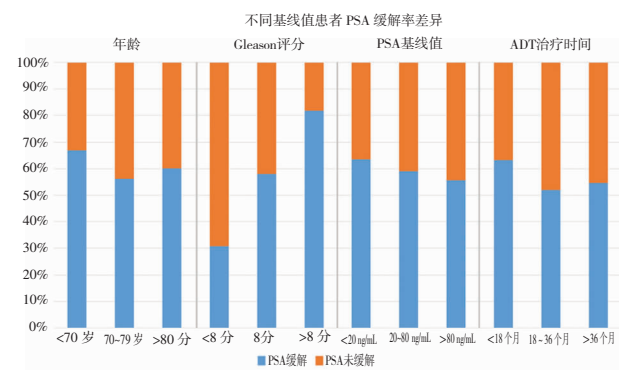


图 2 不同基线值患者的 PSA 缓解率

Fig.2 PSA remission rate of patients with different baseline values

另外, 在早期使用阿比特龙的初期, 我院泌尿外科治疗中心共观察并记录到 15 例 (15/51, 27.2%) 患者出现 PSA Flare 现象。而大多数患者对阿比特龙反应良好, 如图 3 所示 2 位典型的 mCRPC 在服用阿比特龙后治疗全程的 PSA 变化。而 55 名患者中出现 PSA Flare 的有 15 人, 12 人达到缓解值, 未出现 PSA Flare 的 40 人, 19 人达到缓解值, 利用统计学方法对其数据进行分析得出 PSA Flare 会在一定程度上影响患者达到 PSA 缓解水平的疗效 ($P < 0.05$), 并且使肿瘤对药物的应答产生更积极的反应。

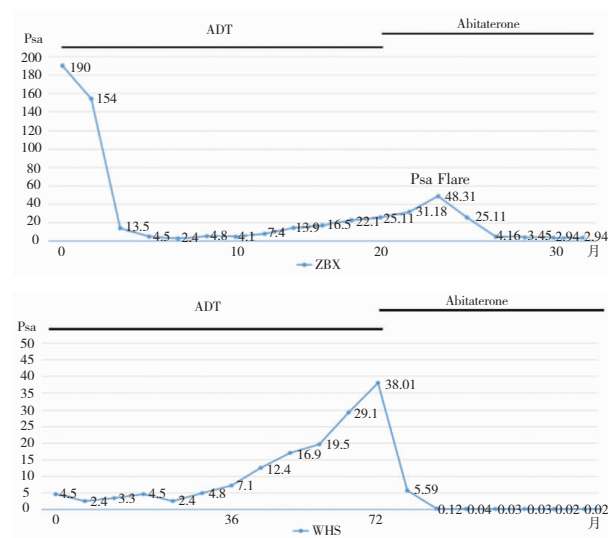
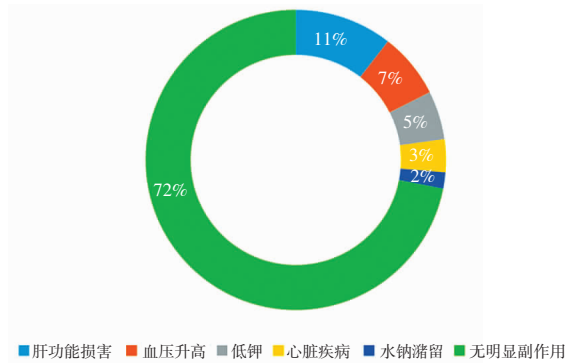


图 3 2 例典型患者接受阿比特龙治疗后的 PSA 变化

Fig.3 The PSA changes of 2 typical cases received abiraterone

从我院泌尿外科治疗中心收集的 55 位接受阿比特龙治疗的 CRPC 患者来看,阿比特龙最主要的药物不良反应为肝肾功能损伤、低钾、血压升高等。其中 6 例出现一过性肝肾功能损害,除 1 例为严重肝肾功能损害 (AST 279,ALT 891,后经停药和治疗后恢复)外,其余均为 AST 轻度升高,自行缓解。另外 4 例出现血压升高,3 例出现低钾现象,以及 2 例心脏疾病和 1 例双下肢水肿,均在药物辅助对症治疗缓解(图4)。



注:25.5% (14/55) 的患者出现了不同程度的药物副作用

图4 CRPC 患者出现副作用情况
Fig.4 Side effects of CRPC patients

以 2015 年 10 月为起点,2017 年 10 月为研究终点的 24 个月中,探索 55 名患者的无进展生存时间 (progress free survival,PFS),包括血清 PSA、睾酮以及影像学均无进展。由表 2 可知目前继续治疗无 PSA 及影像学进展的患者 23 人,出现进展患者 28 人,死亡患者 4 人。将患者分为缓解组和未缓解组,利用统计学 Kaplan-Meier 方法进行生存分析得出结果,使用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗的 CRPC 患者 PFS 明显获益 (17.06 个月 vs. 11.68 个月) (图 5)。

表 2 醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗 CRPC 患者的生存情况
Tab.2 The survival of CRPC patients treated with abiraterone acetate and prednisone

项目	例数 (n)
截止目前研究时间为止患者的治疗状态	
持续治疗中	23
进展	28
死亡	4
PSA 达缓解者	31
持续治疗中	18
进展	13
死亡	0
Kaplan-Meier 中位无进展生存时间 (95%CI)	17.06 月 (14.04~20.08 月)
PSA 未达缓解者	24
持续治疗中	5
进展	15
死亡	4
Kaplan-Meier 中位无进展生存时间 (95%CI)	11.68 月 (7.82~15.54 月)

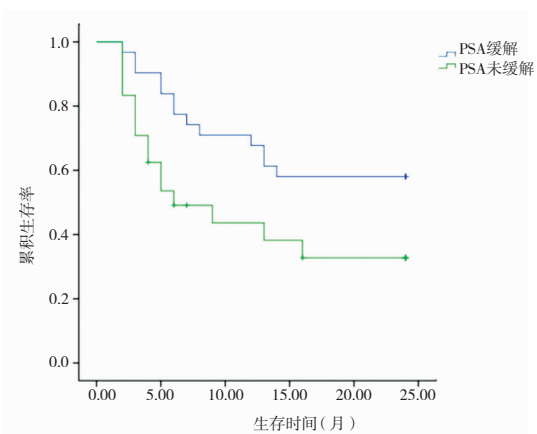


图 5 醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗 CRPC 患者的生存分析
Fig.5 Analysis of abiraterone acetate and prednisone in the treatment of CRPC patients' survival

3 讨 论

本研究中患者的总体 PSA 缓解率为 56.4%, 低于 COU-AA-302 实验的 PSA 缓解率 (68%), 这可能与本研究中 CRPC 患者的基线值情况较 COU-AA-302 实验的患者样本差所导致, 其平均年龄、PSA 基线值、二线内分泌治疗比率等均高于 COU-AA-302 实验。对临床医生来说, 在患者治疗的早期, 基线值的标准对患者使用醋酸阿比特龙后达到 PSA 缓解水平是否具有作为预测疗效的指标的能力, 关系着不同患者是否能在后续治疗中得到最大获益。1 项关于阿比特龙 COU-AA-301 和 COU-AA-302 两个 III 期关键研究的混合性回顾分析将患者按 Gleason 评分不同分为 >8 分和 ≤8 组, 对比分析后认为未化疗或化疗后 mCRPC 患者均可从阿比特龙治疗中获益, 且初始 Gleason 评分也许不能预测阿比特龙治疗的疗效^[9]。Bellmunt 等^[10]在另 1 项关于 ADT 治疗时间长短与醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗 CRPC 患者的最终疗效关系的研究中发现, 与单独强的松治疗相比, 醋酸阿比特龙联合泼尼松的获益明显更好, 而不考虑是否暴露于前列腺癌术后或化疗的情况下, 早期的内分泌治疗在 CRPC 患者中的时间越长, 对患者的益处更大^[11]。Ryan 等^[12]报道的 1 项三期随机研究分析中, 探寻了 COU-AA-301 研究中患者基线血清雄激素水平与 OS 的关系, 并指出基线睾酮水平越高, OS 越长, 但是与治疗选择是无关的, 然而不同基线睾酮水平的 mCRPC 患者使用阿比特龙仍有 OS 获益, 因此基线血清雄激素水平是化疗失败后使用醋酸阿比特龙治疗的 OS 预后相关因素。同

时,另一项基于疼痛指数、PSA 基线值和 Gleason 评分的 COU-AA-302 研究分析将患者分为无症状/无疼痛(BPI-SF 0-1),PSA<80 ng/mL 并且 Gleason 评分<8 为一组,存在下列条件之一的:轻度症状的轻度疼痛(BPI-SF ≥ 2),PSA ≥ 80 ng/mL 或者 Gleason 评分 ≥ 8 为一组,对比单独泼尼松治疗与醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗的患者生存获益。结果得出醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗,较单独泼尼松治疗能够明显提高患者的 OS 和 rFPS 时间,与大部分相关研究的结果证实醋酸阿比特龙联合泼尼松的疗效能使患者明显获益相一致。前列腺癌微环境中存在的较高雄激素水平可能是患者从激素敏感到 CRPC 转变的关键机制之一,前体物质可以通过主动转运进入肿瘤微环境来合成雄激素。随着治疗策略的发展,前列腺癌细胞也在适应和改变不同的信号通路,临床研究正在寻求新的治疗方向。一种是通过使用药物阻断雄激素生物合成(如酶抑制醋酸阿比特龙和 AKR1C3 和叫咪美辛)或抑制负责转运的前体物质 SLCO 转运蛋白(如他汀类药物),他汀类药物对 CRPC 患者的治疗是有效的,能使患者 OS、PFS 一定程度上获益,但其临床不良事件管理以及适应证还有待进一步研究证明,尚不能明确其治疗价值^[13]。

早在 20 世纪 40 年代前列腺癌的雄激素依赖性便得到了证实,继而出现雄激素阻断治疗(ADT)即手术阉割以及促黄体激素释放激素类似物,雄激素受体拮抗剂比卡鲁胺片等治疗手段,即便是在进入传统治疗逐渐失效的去势抵抗阶段,绝大多数前列腺肿瘤依然依靠受体(AR)信号通路出现进展和恶化^[14-15]。在经过一段时间的内分泌治疗后,几乎所有患者开始出现血清 PSA 水平升高,临床症状重新出现,伴随影像学进展改变,此时患者开始进入 CRPC 阶段。既往临床医生针对这部分患者一般采取二线的内分泌治疗,如更换抗雄药物或雄激素撤退治疗,以延缓患者的肿瘤进展和进入多西他赛化疗阶段的进程,延长患者的生存时间,但并不清楚是否能使患者真正获益。目前研究普遍认为在血清睾酮水平达到去势后,出现 CRPC 患者的主要原因是来源于肾上腺路径和肿瘤细胞自身所合成的雄激素刺激,其活化途径依然和 AR 通路相关联,前列腺癌微环境中雄激素的维持可能是这一从激素敏感到 CRPC 转变的关键机制之一,这可以通过肿瘤内雄激素生物合成或雄激素和雄激素前体的主动转运进入肿瘤微环境来完成^[16-18]。因此,针对雄激素合成与分泌轴和 AR 信号通路的靶向治疗是近几年的研究

热点。

醋酸阿比特龙是一种 CYP17 抑制剂,能够抑制雄激素合成路径上的关键酶细胞色素 P45017A1 酶,在很大程度上被用于靶向治疗持续的肾上腺和肿瘤内雄激素的生产。国际多中心随机双盲对照实验 COU-AA-302 的研究结果显示,醋酸阿比特龙联合小剂量泼尼松治疗 CRPC 患者能降低患者的死亡风险,减缓 PSA 及影像学进展,延长生存时间,同时显著延迟骨转移出现的时间以及缓解骨转移所带来的相关并发症^[19-21]。目前广泛认为 CRPC 患者中仍然可以通过上调细胞色素 P45017A1 酶(CYP17A1)的表达水平来促进性腺外途径产生雄性激素,如肾上腺和肿瘤细胞本身,选择性遏制这种关键酶的活性是醋酸阿比特龙得以延缓肿瘤进展改善患者生存的原因。最新研究发现 CYP17 所催化的孕烯醇酮和孕激素转化成二氢睾酮的生化过程在 CRPC 患者中,CYP17 的表达相比于原发前列腺肿瘤高 17 倍之多^[22],针对其靶点作用的阿比特龙能够起到很好的疗效,但是不可忽视的是阿比特龙所引起的皮质醇生成障碍,引发负反馈抑制调节功能受损,继而导致促肾上腺皮质激素(ACTH)增加,患者表现出低钾血症、高血压和双下肢水肿等不良反应^[23],长期的临床应用也可能导致肝肾心脏毒性、横纹肌溶解等^[24]。考虑到阿比特龙治疗的必要性和不良事件发生不可避免,临床上仍需采用多种药物联合辅助治疗,同时监测患者相关指标,降低不良事件风险。

醋酸阿比特龙在体内水解为具有活性的阿比特龙,其在 pH>1 时水溶性明显降低,空腹口服后血浆浓度极低,生物利用度最高仅 50%,而在肝脏转化为活性代谢产物阿比特龙后,与人体内血浆白蛋白和 α -1 酸性糖蛋白的亲合力> 99%^[25-26],同时阿比特龙也能强烈抑制相关酶的活性,比如 CYP2D6 和 CYP1A2,中度抑制 CYP3A4、CYP2C9 和 CYP2C19 等。因此,某些酸性药物(如利福平)将降低阿比特龙的暴露率^[27],而与右美沙芬(CYP2D6 相关代谢底物)、吡格列酮(CYP2C8 的代谢底物)等药物合用时,将增加这些药物的暴露率,临床应该予以警惕。刘谋泽等^[28]指出阿比特龙在体内的药物暴露量很大程度上也受到食物的影响,在高脂饮食患者中体内药物暴露量显著增加,现有文献对于联合脂肪饮食对于有效性的研究样本小,国内饮食习惯不能确定脂肪饮食的量,所以药物暴露量不可控,导致不良事件发生不可控,因此仍然建议阿比特龙空腹使用。

本研究中 55 名使用醋酸阿比特龙联合泼尼松

治疗的未经化疗的 CRPC 患者,大部分都在其中受益,临床症状明显改善,生活质量提高,延长了生存期。除 Gleason 评分外,不同基线值的患者的预期疗效并无关联,使用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗的 CRPC 患者 PFS 明显获益,并且发现 PSA Flare 现象会在一定程度上使肿瘤对药物的应答产生更积极的反应,影响患者达到 PSA 缓解的水平,对于不良事件的发生也应该严密监测,辅助治疗。探寻 CRPC 患者治疗的有效方法有很多,无论是从哪一种机制来研究都是有意义的,但如何能选择最有性价比的方案一直是临床医生们追寻的目标,本研究的样本量较少,观察时间周期短,对于患者的远期获益情况期待更多大型研究的后续报道。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Ahmedin Jemal DVM. Cancer statistics, 2015[J]. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, 65(1): 11–30.
- [2] Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004 [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(3): 481–488.
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008[J]. *Cancer J Clin*, 2008, 58(2): 71–96.
- [4] James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the “Docetaxel Era”: data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019)[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(6): 1028–1038.
- [5] 曾浩, 种铁, 贺大林, 等. 去势抵抗型前列腺癌最新指南解读——暨中国西部专家共识[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2017, 22(2): 85–94.
- [6] Body JJ, Casimiro S, Costa L. Targeting bone metastases in prostate cancer: improving clinical outcome[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(6): 340–356.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M, et al. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 699–705.
- [10] Bellmunt J, Kheoh T, Margaret K, 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.
- [11] Nakabayashi M, Xie W, Regan MM, et al. Response to low-dose ketoconazole and subsequent dose escalation to high-dose ketoconazole in patients with androgen-independent prostate cancer[J]. *Cancer*, 2006, 107(5): 975–981.
- [12] Ryan CJ, Molina A, Li J, et al. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(22): 2791–2798.
- [13] Schweizer MT, Yu EY. Targeting intratumoral androgens: statins and beyond[J]. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2016, 8(5): 388–395.
- [14] Allott E, Howard L, Cooperberg M, et al. Serum lipid profile and risk of prostate cancer recurrence: results from the search database[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(11): 2349–2356.
- [15] Bansal D, Undela K, D’Cruz S, et al. Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46691.
- [16] Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012[J/OL]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/.
- [17] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(8): 737–746.
- [18] Gordon V, Bhadel S, Wunderlich W, et al. CDK9 regulates AR promoter selectivity and cell growth through serine 81 phosphorylation[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(12): 2267–2280.
- [19] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(21): 1995–2005.
- [20] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(2): 138–148.
- [21] 陈文东, 孙艳, 王沐, 等. 醋酸阿比特龙治疗转移性去势抵抗型前列腺癌综述[J]. *中国医药经济杂志*, 2016, 6(13): 58–61.
- [22] Vasaitis TS, Bruno RD, Njar VC. CYP17 inhibitors for prostate cancer therapy[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 125(1–2): 23–31.
- [23] Hoy SM. Abiraterone acetate: a review of its use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Drugs*, 2013, 73(18): 2077–2091.
- [24] Moore DC, Moore A. Abiraterone-induced rhabdomyolysis: a case report[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2017, 23(2): 148–151.
- [25] Han CS, Patel R, Kim IY. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of abiraterone acetate for treating metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2015, 11(6): 1–9.
- [26] Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9): 1481–1488.
- [27] Bernard A, Vaccaro N, Acharya M, et al. Impact on abiraterone pharmacokinetics and safety: Open-label drug-drug interaction studies with ketoconazole and rifampicin[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2015, 4(1): 63–73.
- [28] 刘谋泽, 燕强勇, 周冬初. 阿比特龙的药理作用及临床研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(2): 65–70.

(责任编辑: 冉明会)