

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171074

· 标准与规范 ·

复旦大学附属中山医院晚期前列腺癌全身治疗规范(v1. 2018)

徐磊[△], 陈伟[△], 徐志兵, 孙立安, 郭剑明*

复旦大学附属中山医院泌尿外科, 上海 200032

[关键词] 前列腺癌; 去势抵抗性; 转移; 内分泌治疗; 化疗

[中图分类号] R 737.25 [文献标志码] A

Systemic treatment for advanced prostate cancer: a guideline of Zhongshan Hospital, Fudan University (v1. 2018)

XU Lei[△], CHEN Wei[△], XU Zhi-bing, SUN Li-an, GUO Jian-ming*

Department of Urology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Key Words] prostate cancer; castration-resistant; metastasis; hormone therapy; chemotherapy

编者按 近年来,前列腺癌在我国发病率呈上升态势,已成为威胁我国男性健康的重要疾病之一。晚期前列腺癌尤其是转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗仍是目前前列腺癌治疗的难点。随着对去势抵抗性前列腺癌发病和进展机制的认识加深,晚期患者的治疗已在发生变化,如早期开始使用紫杉醇类化疗及近几年国内上市的新型内分泌治疗 CYP17 抑制剂阿比特龙等。结合传统一线及二线内分泌治疗,合理地序贯或联合治疗能较显著地改善患者症状,延缓疾病进展。本文参考国内外文献结合复旦大学附属中山医院泌尿外科的临床经验,介绍晚期前列腺癌患者的全身药物治疗规范,为同行提供参考,以期救治更多的晚期前列腺癌患者。

前列腺癌是男性常见的恶性肿瘤之一,是欧美国家男性最常见的恶性肿瘤且在肿瘤相关死亡中位列第2位^[1]。我国前列腺癌的发病率低于欧美国家,但近年来呈上升趋势,已成为威胁我国男性健康的重要疾病之一^[2]。根治性手术切除或放疗可有效治疗早期局限性前列腺癌,但多数患者最终会进展至转移性疾病^[3]。美国初诊前列腺癌患者中有约4%~5%是转移性疾病,约10%~12%是局部晚期。与欧美发达国家相比,我国初诊患者晚期前列腺癌比例更高^[4]。雄激素受体通路在前列腺癌的发生和发展中起着重要作用,因此雄激素剥夺治疗仍是晚期前列腺癌的主要治疗手段,但是接受中位治疗24~36个月后,患者不可避免将进展至去势抵抗

阶段^[5]。虽然近年来涌现了一些针对CRPC的新药物,去势抵抗阶段的治疗仍是目前前列腺癌治疗的难点。此外,更多的药物也意味更多不同的选择,如何合理使用以提高整体疗效显得十分重要。因此,本文概述了本院在处理晚期前列腺癌时运用全身治疗药物的基本规范。

1 晚期前列腺癌的定义

本规范针对的晚期前列腺癌包括:局部晚期前列腺癌、转移性去势敏感性前列腺癌(metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC)和去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)。其中,局部晚期前列腺癌指的是

[收稿日期] 2017-11-30

[接受日期] 2017-12-22

[基金项目] 国家自然科学基金(81772696, 81472376), 上海市综合医院中西医结合专项基金(ZHYY-ZXYJHZX-201611)。Supported by National Nature Science Foundation of China (81772696, 81472376) and Special-Purpose Grant for Integrated Chinese and Western Medicine in Shanghai General Hospital (ZHYY-ZXYJHZX-201611)。

[作者简介] 徐磊, 博士, 主治医师。E-mail: xu.lei1@zs-hospital.sh.cn

陈伟, 博士, 副主任医师。E-mail: chen.wei@zs-hospital.sh.cn

[△]共同第一作者(Co-first authors)。

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990-2303; E-mail: guo.jianming@zs-hospital.sh.cn

任何前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)水平、穿刺 Gleason 评分(Gleason score, GS)下临床分期 cT₃₋₄ 或 cN⁺ 的肿瘤。CRPC 根据有无远处转移可分为无转移性和转移性 CRPC。

2 局部晚期前列腺癌的内分泌治疗

2.1 作为局部治疗的新辅助和辅助治疗 新辅助内分泌治疗的主要目的是将肿瘤降级降期,其是否有必要以及多久后开始放疗目前尚无定论。一般来说,新辅助治疗可持续2个月或以上,但并没有证据显示更长的新辅助治疗时间与获益相关。RTOG 9910 试验报道显示,新辅助治疗2个月和7个月对中高危前列腺癌患者放疗后的预后没有差异^[6]。

辅助内分泌治疗已是局部晚期肿瘤患者放疗的常规治疗,目的是减少局部复发和远处转移,并在多项临床试验中得到证实可有效提高生存期,如 RTOG 86-10 试验^[7]、EORTC 22863 试验^[8] 和 RTOG 85-31 试验^[9]。一般认为,对于局部晚期患者可持续内分泌治疗2~3年^[10-12],过长时间的治疗可能增加不良事件的发生^[12]。

新辅助内分泌治疗可使用 GnRH 激动剂2~3个月直至放疗结束。对于大前列腺或 PSA 下降不明显的患者,可延长新辅助治疗时间或 PSA ≤ 0.1 ng/mL 再考虑放疗。辅助内分泌治疗在局部晚期肿瘤患者中可于放疗后继续2~3年,在中危肿瘤患者(T_{2b}, GS 7分, PSA 10~20 ng/mL)中可继续6个月。在根治性前列腺切除术患者中,辅助内分泌治疗适用于局部晚期或术后病理分期为局部晚期的患者(如淋巴结阳性等),也适用于部分高危肿瘤(cT_{2c}或 PSA > 20 ng/mL 或 GS > 7分)患者。对于局部晚期前列腺癌患者,辅助治疗时长以2~3年为宜,对于高危患者18个月较为合适。

2.2 单纯内分泌治疗 单纯内分泌治疗原则同转移性肿瘤。

3 mHSPC 的治疗

3.1 治疗现况 去势治疗(雄激素剥夺治疗)可降低血清睾酮至去势水平,可使90%患者的 PSA 恢复正常水平且使80%~90%患者产生客观肿瘤缓解,最初可用作治疗晚期或转移性前列腺癌的单一治疗。全雄阻断(去势治疗+抗雄药物)治疗和单纯去势相比,在总体生存率上无显著差异,平均5年生存率提高2.9%^[13]。目前一般认为,全雄阻断提

供的获益介于适度和无效之间,不建议作为常规一线治疗方案推荐给患者,可在部分肿瘤高负荷或对单纯去势治疗反应欠佳的患者中使用。随着化疗和新型内分泌治疗出现后,去势治疗已开始和这些治疗方法联合应用于新诊断的患者。3项独立的临床试验 STAMPEDE^[14]、CHAARTED^[15] 和 GETUG-AFU15^[16] 显示去势治疗联合多西他赛应用于 mHSPC 患者时,中位总体生存时间较单用去势治疗均有效提高:81个月 vs 71个月,51个月 vs 34个月,62个月 vs 49个月。最新发表的2项试验数据支持阿比特龙联合去势治疗应用于此阶段患者,并显示其显著延长生存时间^[17-18],目前已被纳入 ASCO 指南作为强推荐级别用于 mHSPC 的治疗^[19]。mHSPC 患者的治疗流程图见图1。

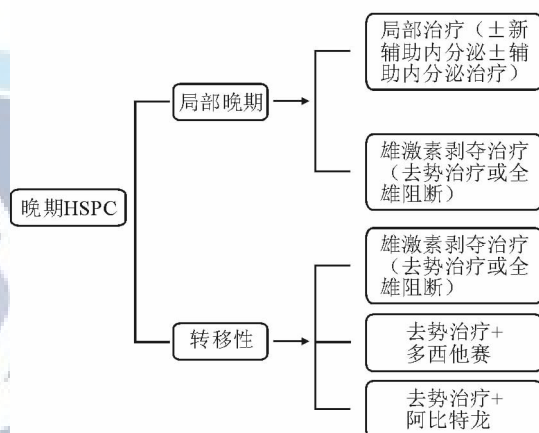


图1 晚期 HSPC 的处理流程图

3.2 手术去势 手术去势可在12 h内迅速使血清睾酮水平下降并维持于低水平状态。手术去势相对药物去势,费用低、并发症少,但具有不可逆性,且对患者会造成一定的心理影响。

3.3 药物去势 药物去势主要运用 GnRH 激动剂,合成的 GnRH 类似物具有更强的受体亲和力且更耐受酶降解作用,是天然 GnRH 分子效力的100倍。GnRH 激动剂可与脑垂体相关细胞 GnRH 受体结合,在用药早期可释放黄体生成素和卵泡刺激素,此后使脑垂体 GnRH 受体下降调节,受体减少,抑制了黄体生成素和卵泡刺激素释放,从而减少睾酮的产生,最终使睾酮下降至去势水平。药物去势与手术去势相比,在总体生存、疾病进展控制和耐药方面无明显差异^[20],但暂停治疗后可逆转低睾酮血症引起的症状且可避免手术切除睾丸引起的心理不适。药物去势主要包括亮丙瑞林、戈舍瑞林和曲普瑞林,三者疗效无明显差异。对于转移性尤其

是脊柱转移患者,在 GnRH 激动剂注射前(通常 1 周前)需要预先给予抗雄药物(比卡鲁胺或氟他胺),以预防“反跳现象”引起的骨痛加重、脊髓压迫、急性尿路梗阻及因高凝状态导致的心血管死亡事件等。注射 GnRH 激动剂后可继续给予抗雄药物 2~3 周,并在第 1 个月密切关注患者反应。有条件的单位也可使用 GnRH 拮抗类药物(如 Degarelix),这是治疗有可能发生“反跳现象”患者的另一种选择,此类药物不会引起肿瘤反跳。

3.4 抗雄药物 第 1 代抗雄药物主要包括比卡鲁胺和氟他胺。这类药物主要联合去势治疗作为全雄阻断治疗肿瘤高负荷或对单纯去势治疗反应欠佳的患者,或作为去势治疗 PSA 进展后的补充治疗,也可作为防止药物去势治疗用药早期肿瘤反跳的预防用药。

3.5 间歇性内分泌治疗 与持续内分泌治疗相比,间歇性内分泌治疗可通过恢复睾酮生成缓解去势治疗引起的相关不良反应,但并不显著改变总体生存。使用内分泌治疗直至 PSA<0.2 ng/mL,然后继续用药 3~6 个月。停药后最初每月复查 PSA。此后,若 PSA 速率较低,可延长复查时间。内分泌治疗通常推荐在再次有症状出现或 PSA>4 ng/mL 后再次用药。

3.6 内分泌联合多西他赛化疗 在内分泌治疗开始 3 个月内同时给予多西他赛化疗,一般在高肿瘤负荷且全身状况适合化疗的患者中使用[高负荷定义为存在内脏转移和(或)至少 4 处骨转移灶,且其中至少 1 处为盆腔或脊柱以外的骨转移]^[21]。其在低肿瘤负荷转移性前列腺癌或 STAMPEDE 定义高危局部晚期(以下 3 种情况同时存在至少 2 种:临床分期 T₃ 及以上,PSA≥40 ng/mL,GS≥8 分)患者中也可使用,但患者获益不如高肿瘤负荷者^[22]。多西他赛化疗在去势敏感患者中一般应用 6 个周期,其余化疗原则同 CRPC。

3.7 内分泌联合阿比特龙 对于新诊断的高危未去势转移性前列腺癌患者(以下 3 种情况中至少同时存在 2 种:GS≥8,存在内脏转移,至少 3 处骨转移灶^[17]),若经济条件允许,可考虑使用内分泌治疗+阿比特龙方案至启动转移性 CRPC(mCRPC)治疗^[17-18]。此外,对于不能耐受化疗相关不良反应的患者,也可推荐阿比特龙联合方案(阿比特龙 1 000 mg 联合泼尼松龙或泼尼松 5 mg/d)。

STAMPEDE 试验^[18]显示,较低危的未去势转

移性前列腺癌患者也可获益于此联合方案,但是与联合化疗相同,患者获益不如高危肿瘤。我们目前在部分高危患者中尝试此联合方案。

4 CRPC 的治疗

4.1 治疗现况 尽管 80%~90% 的患者在去势治疗初期有效,但几乎都会不可避免地进展至去势抵抗阶段。这部分疾病一直以来都是治疗的难点,尽管对一些二线内分泌治疗仍可能有效。随着去势治疗作为敏感阶段单药治疗已成为广泛共识,口服抗雄药物,如比卡鲁胺或氟他胺,可作为 CRPC 的初始用药。新型内分泌治疗药物,如阿比特龙(雄激素合成抑制剂,国内已上市)^[23-24]、恩杂鲁胺(雄激素受体的强效选择性抑制剂,国内尚未上市)^[25-27]和阿帕鲁胺(Apalutamide,雄激素受体竞争性抑制剂,国内尚未上市)^[28-29],已显示了其显著延长总体生存或无转移生存的效果,并被推荐为内分泌治疗的首选。2004 年获批后,多西他赛作为唯一显示可显著延长 CRPC 总体生存的化疗药物在此阶段治疗中扮演了重要角色^[30]。但是其与新型内分泌治疗的最佳序贯仍有争议,分子水平的预测标志物尚在研究和验证中。目前本中心的选择标准主要依靠患者对不同不良反应的可能耐受情况(新型内分泌更多引起心血管疾病及电解质异常,而化疗更多引起血液系统异常)及其个人意愿和经济情况。由于不良反应的耐受、患者意愿及经济因素,传统二线内分泌治疗在实际临床工作中仍不失为一种值得考虑的治疗手段。本中心在传统二线内分泌治疗选择及合适剂量应用方面积累了一定经验,小剂量口服雌激素大多可安全使用,并保持无进展生存 18 个月左右。mCRPC 患者的治疗流程见图 2。

4.2 阿比特龙 阿比特龙可用于无化疗史或化疗失败的患者,既往一般在无内脏器官转移的患者中使用,因为有内脏转移的患者肿瘤恶性程度更高而需要化疗^[31-32]。已有研究^[33]证实,新型内分泌治疗药物如阿比特龙也可为有内脏转移的恶性肿瘤患者提供生存获益。患者接受阿比特龙治疗时需继续雄激素剥夺治疗。

(1)用法:阿比特龙 1 000 mg 口服,同时服用泼尼松 5 mg/次(2 次/d)。持续用药,直至疾病进展。

(2)肝功能监测:1~2 级受损须更密切随访肝功能;若发生 3 或 4 级肝脏损害(ALT 或 AST 升高

超过5倍或正常上限),则建议停药,且不推荐肝功能恢复后重新尝试。

(3)电解质监测:需密切随访血电解质水平,预防低血钾。

4.3 多西他赛 多西他赛可作为一般情况良好CRPC患者的治疗选择,一般为10个治疗周期。加口服泼尼松5 mg,2次/d。

(1)每个周期化疗前24、3 h可予以口服地塞米松7.5 mg,化疗前1 h再次给予口服地塞米松7.5 mg和护胃药(或止吐药)预处理。

(2)如发生以下情况则停药:疾病进展(临床症状或实验室指标或影像学检查),或严重不良反应发生。

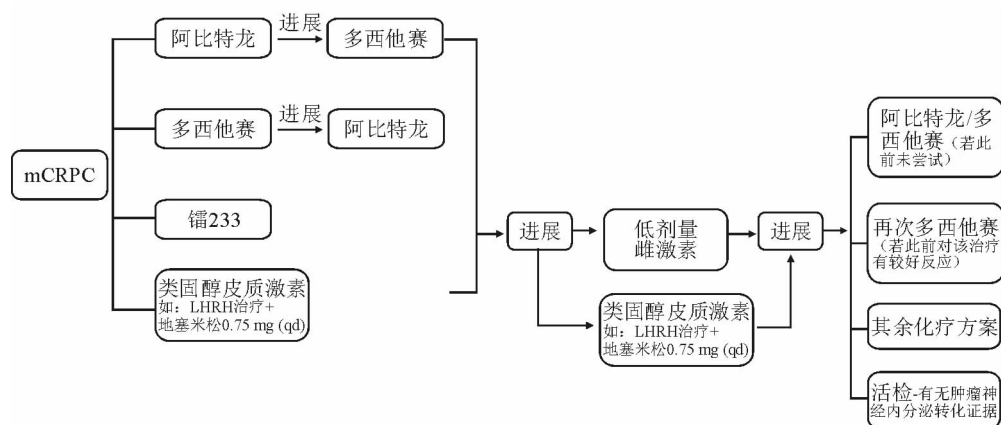


图2 转移性CRPC的处理流程图

4.4 镭223 镭223可有效治疗晚期前列腺癌骨转移,可缓解骨痛,延长生存期。国内尚未上市,目前我院承担该药物的国际多中心临床试验并完成入组数量。

4.5 类固醇皮质激素 (1)可与GnRH激动剂联合使用。(2)地塞米松是首选药物。(3)有相对禁忌或无症状的患者可使用起始剂量0.75 mg/d,按病情需要,增至最高剂量2.25 mg/d。(4)也可使用泼尼松5 mg(2次/d)或氢化可的松20 mg(2次/d)作为替代药物。

4.6 口服雌激素 可在前列腺癌对GnRH激动剂和类固醇皮质激素药物都耐药后考虑使用。皮质醇药物耐药通常指剂量已达到地塞米松2.25 mg/d或氢化可的松20 mg(2次/d),或泼尼松15 mg/d,或对上述药物有禁忌。(1)通常选用己烯雌酚1 mg/d,并同时给予阿司匹林75 mg/d。(2)在骨痛症状较明显的患者中,可同时加用地塞米松2 mg/d,并服用抑制胃酸药物(如雷尼替丁)。(3)如对己

(3)除非有疾病显著恶化的证据,一般在前4个周期即使有PSA上升也应继续使用多西他赛。这可能是多西他赛治疗中的闪烁现象。

(4)重复多西他赛治疗不建议在完成首次所有疗程但无效的患者中使用。

(5)如果血小板 $<100 \times 10^9/L$,或患者身体状况可能不是最佳,可在第1周期按照 60 mg/m^2 的剂量给药,第2~6周期为 75 mg/m^2 。

(6)化疗后7 d左右查血常规,若白细胞计数 $2.0 \times 10^9/L$ (中性粒细胞数降至 $1.0 \times 10^9/L$)以下,需每日给予粒细胞集落刺激因子($2 \sim 5 \mu\text{g/kg}$)至白细胞计数 $10.0 \times 10^9/L$ (中性粒细胞回升至 $5.0 \times 10^9/L$)。

烯雌酚1 mg/d没有反应,可增加剂量至3 mg/d或改用化疗。(4)若患者有乙烯雌酚相对禁忌,可改用炔雌醇0.0375~0.05 mg,2次/d(可从0.0125 mg 2次/d起始,最大剂量一般可用至0.05 mg 3次/d)或戊酸雌二醇1 mg/d(4~8 mg 戊酸雌二醇疗效与1 mg 乙烯雌酚相似)。

4.7 米托蒽醌 米托蒽醌可作为二线化疗。(1)用法:米托蒽醌 12 mg/m^2 ,6个周期。同时服用泼尼松5 mg,2次/d,21 d为1个周期。(2)若2个周期后无证据(PSA或影像学检查)显示对治疗有效,可考虑停药。

4.8 其他治疗 其余二线或后续化疗可选择:VP-16,雌二醇氮芥。

5 去势抵抗性前列腺小细胞癌的治疗

首选顺铂/VP-16方案。一线也可选多西他赛/卡铂方案,可作为顺铂/VP-16无效的后续治疗。

CRPC的治疗一直以来都是临床上的难点,医

学的发展离不开不断地研究和创新,研究者在继续关注这一阶段耐药机制的同时,也将目光聚焦到了激素敏感性阶段。某些创新性研究将新型药物或化疗提早到此阶段使用显著延长了患者的总体病程和生存时间,其中有些方案已作为常规列入了指南,有些正在进一步验证中。结合文献及临床经验,本中心形成了我院新诊断晚期前列腺癌(图1)及进入去势抵抗性阶段前列腺癌(图2)的治疗流程和具体使用方案。

综上所述,前列腺癌新型药物的最佳使用时机和互相序贯目前仍缺乏充分证据。随着基础研究的不断深入以及转化医学的持续推进,将得出更多的前瞻性临床试验结论。相信会有更多也更有效的药物用于晚期前列腺癌的常规治疗,解决目前的治疗难点,给患者提供更多的选择。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1):5-29.

[2] 上海市疾病预防控制中心. 2011年上海市市区恶性肿瘤发病率[J]. *肿瘤*, 2015, 35:827.

[3] FREEDLAND S J, HUMPHREYS E B, MANGOLD L A, et al. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13):1765-1771.

[4] 孙颖浩. 前列腺癌诊治进展[J]. *上海医学*, 2011, 34(7):487-488.

[5] HELLERSTEDT B A, PIENTA K J. The current state of hormonal therapy for prostate cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2002, 52(3):154-179.

[6] PISANSKY T M, HUNT D, GOMELLA L G, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(4):332-339.

[7] ROACH M, 3RD, BAE K, SPEIGHT J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4):585-591.

[8] BOLLA M, VAN TIENHOVEN G, WARDE P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11):1066-1073.

[9] PILEPICH M V, WINTER K, LAWTON C A, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in

prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(5):1285-1290.

[10] BOLLA M, DE REIJE T M, VAN TIENHOVEN G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(24):2516-2527.

[11] SOUHAMI L, BAE K, PILEPICH M, et al. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13):2137-2143.

[12] DENHAM J W, WILCOX C, JOSEPH D, et al. Quality of life in men with locally advanced prostate cancer treated with leuprolerin and radiotherapy with or without zoledronic acid (TROG 03.04 RADAR): secondary endpoints from a randomised phase 3 factorial trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(12):1260-1270.

[13] LUKKA H, WALDRON T, KLOTZ L, et al. Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer—a systematic review[J]. *Curr Oncol*, 2006, 13(3):81-93.

[14] JAMES N D, SYDES M R, CLARKE N W, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10024):1163-1177.

[15] SWEENEY C, CHEN Y, LIU G, et al. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naive metastatic prostate cancer (PrCa): E3805 CHARTED trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 27(suppl 6).

[16] GRAVIS G, BOHER J M, JOLY F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(2):256-262.

[17] FIZAZI K, TRAN N, FEIN L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(4):352-360.

[18] JAMES N D, DE BONO J S, SPEARS M R, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(4):338-351.

[19] MORRIS M J, RUMBLE R B, BASCH E, et al. Optimizing anticancer therapy in metastatic non-castrate prostate cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15):1521-1539.

[20] SEIDENFELD J, SAMSON D J, HASSELBLAD V, et al.