

• 诊疗安全共识 •

前列腺癌新型内分泌治疗安全共识

(中国医促会泌尿健康促进分会,中国研究型医院学会泌尿外科专业委员会)

中图分类号:R737.25

文献标志码:M

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2018.06.003

关键词:前列腺癌;新型内分泌治疗;安全性;专家共识

1 概述

前列腺癌是威胁男性,尤其是老年男性健康的常见恶性实体肿瘤,其在欧美地区的发病率和死亡率常年位居男性恶性实体肿瘤的前三位^[1]。国人前列腺癌和欧美发达地区前列腺癌在检出率、疾病构成、恶性程度及总体疗效方面存在差异^[1-2],但值得注意的是,2010年之前,全球各地区晚期前列腺癌患者的总体生存率没有实质性的改善^[3-6]。整体上,晚期转移性前列腺癌,特别是对转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)临床治疗的研究进展缓慢,其治疗仍然是个世界性难题。

随着对 mCRPC 发生演进分子机制的深入研究, mCRPC 发生的分子机制大致可以分为雄激素(androgen receptor, AR)信号依赖和非依赖性两条途径,多数 mCRPC 在发生初期仍然存在雄激素信号通路的异常活化(包括 AR 突变、AR 扩增、AR 剪接变异体及肿瘤内源性雄激素的异常合成等)^[7-8]。这个阶段的患者仅仅是出现了对传统抗雄治疗的抵抗,但肿瘤仍然可能是雄激素信号依赖性的,针对这些 mCRPC 患者采用新型内分泌治疗药物的临床治疗,成为改善患者总体预后的新希望。

醋酸阿比特龙(Abiraterone Acetate, ABI)是胆固醇代谢途径中雄激素合成关键酶——CYP17 α 羟化酶和 C17,20-溶酶的选择性抑制剂,可以抑制睾丸、肾上腺及肿瘤细胞自身雄激素的合成,达到对机体雄激素合成的全面阻断。作为新型抗雄类药物的代表,针对多数雄激素信号仍然活化的早期阶段伴有轻微症状的 mCRPC 患者人群,醋酸阿比特龙无论是作为治疗 mCRPC 的一线还是二线药物,临床试验结果均显示了优异的抗肿瘤疗效和安全性^[9-11]。醋酸阿比特龙成为各大诊疗指南推荐的治疗 mCRPC 新的标准治疗方案^[12-13]。

2017年,雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)联合醋酸阿比特龙在转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC)治疗领域再次取得了突破性进展。LATITUDE 和 STAMPEDE 两项临床研究报告,针

对高肿瘤负荷的 mHSPC 患者,去势治疗联合醋酸阿比特龙能降低患者 38%~39% 的死亡风险,患者总体生存时间超过 65 个月^[11-12]。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)在 2018 年第一版更新中以 1 类证据推荐内分泌治疗联合阿比特龙用于 mHSPC 患者的临床治疗^[13]。欧洲泌尿外科协会(European Association of Urology, EAU)指南 2017 年 11 月以 1A 类证据推荐联合阿比特龙用于所有适合的 mHSPC 患者^[14]。

目前,针对 mHSPC 和 mCRPC 的治疗方案和新型治疗药物层出不穷,以多西他赛、醋酸阿比特龙、恩杂鲁胺为代表的多种药物先后被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准为治疗 mCRPC 的标准药物;传统去势治疗、去势治疗联合多西他赛、去势治疗联合阿比特龙已成为治疗 mHSPC 的标准方案。前列腺癌专科医师必须仔细掌握不同标准治疗药物和方案都具有不同的适应人群。

困扰前列腺癌专科医师和患者的已经不是“无药可治”,而是如何从基于临床研究获批的不同标准药物或标准方案中进行优化选择,尽可能使每一位晚期前列腺癌患者从有针对性的治疗药物或方案中最大化地获益。

目前,国内仅批准了醋酸阿比特龙在中国晚期前列腺癌患者的治疗适应证,恩杂鲁胺等其他新型内分泌药物尚未在中国上市。因此,本共识将从条件保障、人员培训、适应证优化选择、治疗相关并发症防治和患者管理等方面,多角度全面介绍接受醋酸阿比特龙治疗的晚期前列腺癌患者的治疗相关安全性问题,希望通过共识推荐的安全性建议为以醋酸阿比特龙为主的系统化治疗在中国晚期前列腺癌患者中的临床应用保驾护航。

2 医院及科室开展新型内分泌治疗的条件保障

2.1 医院及科室的组织架构 随着对雄激素受体信号在 mCRPC 演进中重要调控机制的深入认识和针对雄激素信号的新型内分泌药物的研发,前列腺癌新型内分泌药物治疗已经成为除化疗之外,临床有效且患者易于接受的重要治疗选择。最新的临床证据更

显示 ADT 联合醋酸阿比特龙能够明显延长 mHSPC 患者的总体生存,并已经成为治疗此类患者的新标准方案之一。醋酸阿比特龙在以门诊治疗为主要模式的情况下,如何选择适应证患者、如何评估药物疗效及安全性,最大限度实现晚期前列腺癌患者精准治疗和精细管理,是摆在所有临床医护人员面前无法回避并需高度重视的实际问题。开展醋酸阿比特龙治疗的医疗单位和相关临床科室切实可行的条件保障,将是保证安全有效实施新型内分泌治疗的重要前提。

2.1.1 医院保障 专家共识推荐:晚期前列腺癌的阿比特龙治疗需在专科(泌尿外科或肿瘤内科)医师指导下进行。由于晚期前列腺癌病程较长,病情复杂多变,治疗方案多样,推荐开展前列腺癌新型内分泌治疗的医院应该具备多学科会诊机制及疑难患者多学科病例讨论机制。同时,建议具备处置前列腺癌患者肿瘤相关及阿比特龙治疗相关严重不良反应的应急处理机制(包括:应急会诊、科室间转运机制等),以保障接受醋酸阿比特龙治疗患者的基本医疗安全。有条件的单位,推荐组织建立前列腺癌的 MDT 团队和专科护理团队,进一步保证前列腺癌醋酸阿比特龙治疗的全程一体化管理。

2.1.2 科室管理 专家共识推荐:开展前列腺癌阿比特龙治疗的科室应该具备制定针对不同适应证人群、不同疾病阶段的新型内分泌治疗方案的临床决策能力;应该具备保证新型内分泌治疗顺利实施和患者最大化获益的临床执行能力;应该具备及时有效处理新型内分泌治疗药物相关不良事件、保障新型内分泌治疗安全的临床应急处理能力;建议具备条件的单位或科室,适时开展围绕新型内分泌药物治疗研究的探索能力。

2.2 医护人员的配置 与传统内分泌治疗药物相比,醋酸阿比特龙在适应证、疗效评估及安全性方面存在一定临床独特性。从事前列腺癌 ABI 治疗的相关医护人员需要接受规范的醋酸阿比特龙药物相关临床培训,熟悉掌握 mHSPC 和 mCRPC 的疾病特点、新型内分泌治疗方案的适应证和禁忌证、新型内分泌治疗方案选择和剂量疗程、新型内分泌治疗药物及辅助药物的毒副反应及处理原则,同时需要具备与前列腺癌患者进行身心教育的沟通能力及实施个体化治疗的临床决策能力。

专家共识推荐:醋酸阿比特龙的主要适应人群集中在 mCRPC 及 mHSPC,患者病情复杂危重;与传统内分泌治疗药物相比,其在毒副反应方面具有特殊性;且患者对阿比特龙的治疗反应具有较大的异质性。因此,开展醋酸阿比特龙治疗的单位需具备熟知此药物治疗方案的个体化模式、疗效评估方式及毒副

反应的监控和处置并经过严格培训的临床医护人员,最终保证患者的阿比特龙治疗的精准、安全、高效。

2.3 患者的教育及管理 醋酸阿比特龙,无论是作为 mCRPC 患者的一线还是二线治疗药物,亦或是作为 mHSPC,尤其是高肿瘤负荷的 mHSPC 患者的标准联合治疗方案,其临床试验和真实世界的临床疗效和安全性都具有一定优势。但由于医护人员或患者对待新型治疗方案可能还存在“墨守成规”的心态,部分医护人员及患者对阿比特龙临床使用或接受程度有限。因此,在之前“传统内分泌治疗和患者管理”中需要适当增加对阿比特龙相关知识的宣教和普及,包括分享和介绍国内外有关阿比特龙治疗的最新研究进展,以提高前列腺癌患者对自身疾病现状、后续发展趋势的宏观认识和整体把握,从而改善患者治疗和随访依从性,及时发现并处理新型内分泌治疗过程中可能的毒副反应,最大限度发挥新型内分泌治疗价值。患者教育和管理的内容要特别重视:阿比特龙适应证及个体化治疗的选择;辅助用药的合理化使用;药物及其他药物间相互作用;毒副反应的临床表现和处理;阿比特龙的疗效评价。

新型内分泌治疗患者的教育与管理,是对前列腺癌传统内分泌治疗和化疗患者教育与管理的补充,这种患者教育管理的一脉相承,使前列腺癌全程一体化管理得到进一步的延续和完善^[15]。相关科室需要建立专业化的前列腺癌专科医护团队,配备专门的随访和患者管理专员,做好系统化、规范化的前列腺癌随访和数据库登记,开展有针对性的患者教育和管理活动,为患者提供包括新型内分泌治疗在内的优化治疗方案,使患者受益最大化。此外,有条件的单位应通过多学科诊疗(multi-disciplinary team, MDT)模式和临床转化研究,探索新型内分泌治疗药物在不同疾病情景模式下前列腺癌患者的个体化治疗方案。

专家共识推荐:应将传统内分泌治疗、以阿比特龙为代表的新型内分泌治疗和化疗有序组合,构建完善的前列腺癌患者全程管理,并建议通过前列腺癌专科医护团队、前列腺癌 MDT 诊疗模式督促和实现对目标患者的教育和管理,使临床疗效在接受治疗的患者端得到最大化体现。

3 实施操作

3.1 患者评估 针对醋酸阿比特龙治疗适应证人群的特殊性,全面系统准确地评估晚期前列腺癌患者的治疗前基线状态和疾病状态是实现新型内分泌治疗安全有效的重要前提。患者接受阿比特龙治疗前的既往治疗方案、疗效及治疗维持时间、治疗前体力状

态(ECOG 评分)(美国东部肿瘤协作组, Eastern United States Cancer Collaboration Group, ECOG)、血液指标(包括:血常规、肝肾功能、电解质水平、睾酮水平、PSA 水平等)、肿瘤负荷状态、疗效相关重要指标检测、重要脏器功能状态以及合并症和合并用药等,均可能影响醋酸阿比特龙的临床使用 and 安全性评测。适应证的选择不当将可能影响后续治疗的疗效并带来安全隐患。

专家共识推荐:前列腺癌患者在确定 ABI 治疗方案前均需完成对患者身体和疾病基线状态的准确评估,即病史评估、ECOG 评分、血液指标、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、骨显像及计算机断层扫描(computed tomography, CT)等;如条件允许可考虑采用正电子发射断层显像/X 线计算机断层成像(positron emission tomography/X-ray computation of body layer imaging, PET/CT)、前列腺特异性膜抗原-PETCT(prostate specific membrane antigen, PSMA-PET/CT)、磁共振全身成像(whole-body MRI)及液态活检等新型检查手段提高评估的准确性。最终依据患者基线状态和肿瘤状态的全面系统评估,优化醋酸阿比特龙的最佳适应证人群。

3.2 用药方案的合理化选择 采用醋酸阿比特龙治疗的前列腺癌患者的用药合理化,将在很大程度上决定患者的治疗前景和效果,具体的用药情境如表 1 所示^[10-12,16-18]。

表 1 醋酸阿比特龙治疗前列腺癌的用药情境模式

应用情境	mHSPC	mCRPC
专家共识	推荐 ADT 联合阿比特龙作为一线治疗方案(较 ADT 治疗,死亡风险下降 38%~39%)	推荐 ADT 联合阿比特龙(OS 较对照组延长 4.4~4.6 个月)作为标准的一线/二线治疗方案
新型内分泌药物剂量及服用方法	口服阿比特龙(1 000 mg, 1 次/d) 联合泼尼松(5 mg, 1 次/d)	口服阿比特龙(1 000 mg, 1 次/d)联合泼尼松(5 mg, 2 次/d)

注:“推荐”依据来源于Ⅲ期随机对照临床试验;mHSPC:转移性激素敏感性前列腺癌;mCRPC:转移性去势抵抗性前列腺癌;ADT:雄激素剥夺治疗。

3.2.1 mHSPC 患者醋酸阿比特龙治疗的优化选择

醋酸阿比特龙在 LATITUDE 研究中已经证实了对于高肿瘤负荷 mHSPC 患者(GS8-10, 3 处以上骨转移病灶或内脏转移等 3 项危险因素至少满足 2 项)有良好的生存获益。同期发表的 STAMPEDE 研究中,针对 mHSPC 患者的结果显示,与 ADT 治疗相比,ADT 联合阿比特龙治疗使 mHSPC 患者人群的

死亡风险下降了 39%,治疗失败风险(treatment failure)下降了 71%。

专家共识推荐:针对 mHSPC 患者,尤其是高肿瘤负荷患者,ADT 联合阿比特龙推荐作为治疗 mHSPC 的标准一线治疗方案。

3.2.2 mCRPC 患者醋酸阿比特龙治疗的优化选择

随着对 mCRPC 发生和演进分子机制的深入研究,近年来,新型内分泌药物阿比特龙和恩杂鲁胺先后成为 mCRPC 患者的标准一线治疗药物^[10-12,19-21],但两种新型内分泌药物之间尚缺乏头对头的前瞻性研究,针对 mCRPC 患者个体的具体治疗方案,需根据患者的疾病状态、体力状态、疗效相关分子或病理表型、患者经济状况以及对治疗药物的接受程度和治疗意愿等进行个体化选择。在临床工作中,建议根据患者的特点选择不同的新型内分泌治疗适应证人群。对于既往有中枢神经系统病变(如癫痫发作)、跌倒风险高、严重体虚乏力的患者,应优先考虑使用醋酸阿比特龙。而对于存在泼尼松禁忌证、不可控制的糖尿病、活动性消化道溃疡、肝功能异常及心脏射血分数低于 50%的 mCRPC 患者,应优先考虑使用恩杂鲁胺^[22]。

专家共识推荐:以阿比特龙和恩杂鲁胺为代表的新型内分泌药物先后成为治疗 mCRPC 的标准治疗方案,但目前尚缺乏不同内分泌药物之间疗效与安全性直接比较的临床证据,综合考虑患者基础疾病状态、体力状态、疗效相关分子或病理表型、经济状况以及患者对治疗药物的接受程度和治疗意愿等进行个体化选择可能是临床切实可行的优选办法。

3.2.3 阿比特龙治疗潜在标记物的检测及筛选

AR-V7(Androgen Receptor Variant-7)是雄激素受体(AR)的一种剪切变体,在没有配体(如睾酮和双氢睾酮)存在的情况下,也能通过与 AR 形成异二聚体启动 AR 的核转位,继而刺激雄激素轴相关下游靶基因的转录表达^[23]。尽管有个别研究报道,少部分 AR-V7 阳性 mCRPC 患者仍能从阿比特龙治疗中获益^[24]。但多数 ARV-7 相关研究仍然强烈提示其 mRNA 或蛋白水平的表达与 ABI 较差的治疗反应有关^[25]。但进一步研究发现,在未经治疗的 mCRPC 患者中,AR-V7 在 CTC 中的阳性 CTC 检出率仅 3%^[26]。

专家共识推荐:ARV-7 在临床常规检测时机尚不成熟,建议在临床研究中进行 AR-V7 检测,以便帮助临床医师进一步了解 ARV-7 的检测与醋酸阿比特龙疗效之间的确切关系,协助推动临床精准治疗方案的实施。

前列腺导管内癌(Intraductal carcinoma of prostate, IDC-P)是 2016 年被世界卫生组织(World

Health Organization, WHO)新确认的一种前列腺癌病理类型,被认为与 CRPC 的发生与演进相关,若在 mHSPC 和 mCRPC 的穿刺组织中检出,则高度提示患者预后不佳^[27]。国内四川大学华西医院的系列研究显示,IDC-P 阳性的 mCRPC 患者,阿比特龙治疗的 PSA 应答率明显优于多西他赛(52.4% vs. 21.7%, $P=0.035$),同时阿比特龙治疗的 PSA-PFS 和 OS 也优于多西他赛(PSA-PFS: 13.5 vs. 6.0 月, $P=0.012$; OS: 未达到 vs. 14.7 月, $P=0.128$)^[28]。基于上述回顾性临床研究结果,该院已经开展了 IDC-P 与 mCRPC 患者分型治疗相关性的前瞻性临床试验(NCT03356444),其研究结果值得期待。

专家共识推荐:IDC-P 的诊断有赖于 mCRPC 患者原发病灶的二次穿刺,其与 mCRPC 分型治疗的相关性尚缺乏大宗前瞻性研究证实,属于探索性临床研究。考虑到 IDC-P 在国内回顾性研究中的分型治疗价值,多数专家建议,在具备二次穿刺条件和病理诊断能力的单位,可以考虑 mCRPC 患者在临床诊断和确定治疗方案前,通过二次穿刺诊断 IDC-P,并据此开展 mCRPC 的个体化治疗。

3.3 醋酸阿比特龙治疗的临床操作

3.3.1 醋酸阿比特龙治疗剂量选择 针对 mCRPC 患者,推荐醋酸阿比特龙治疗剂量为 1 000 mg 口服,1 次/d,与泼尼松 5 mg 口服,2 次/d 联用。针对 mHSPC 患者,推荐剂量为 1 000 mg 口服,1 次/d,与泼尼松 5 mg 口服 1 次/d 联用。本品须空腹服用,与食物同时服用会增加本品的全身暴露量。在服用本品之前至少 2 h,和服用本品之后至少 1 h 内不得进食。本品应当伴水整片吞服,且勿掰碎或咀嚼服用。

3.3.2 醋酸阿比特龙与其他药物之间的相互作用

阿比特龙是细胞色素 P450 3A4 酶(CYP3A4)的底物,理论上在治疗期间应避免或慎用 CYP3A4 诱导剂(如苯妥英钠、卡马西平、利福平、利福布汀、利福喷丁、苯巴比妥)和 CYP3A4 抑制剂(如酮康唑、伊曲康唑、尼群地平、葡萄柚、诺氟沙星、泰利霉素)。虽然尚无关于接受强 CYP3A4 诱导剂治疗期间本品剂量调整的临床数据,但鉴于潜在的相互作用,如果必须合并使用强 CYP3A4 诱导剂,需在合并用药期间增加本品的给药频率至 2 次/d(例如,从 1 000 mg 1 次/d 增至 1 000 mg 2 次/d)。在停止合并使用强 CYP3A4 诱导剂后,应将本品调整至原给药剂量和频率。值得注意的是,CYP3A4 抑制剂酮康唑在药代动力学研究中并没有发现对阿比特龙代谢的影响。此外,阿比特龙是 CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8 的强抑制剂,应避免治疗窗窄的 CYP1A2、CYP2D6、

CYP2C8 底物类药物(如右美沙芬、硫利达嗪)。

专家共识推荐:阿比特龙主要通过肝酶 CYP3A4 代谢,服药期间合并使用 CYP3A4 诱导剂和抑制剂可能影响阿比特龙的代谢,在临床治疗过程中需引起临床医生和患者的高度重视。

3.4 疗效评估 足够的药物暴露对于准确评价疗效至关重要,这在肿瘤治疗中尤为突出。在前列腺癌的治疗中,由于“闪烁现象”的存在,部分患者在治疗初期可能出现前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)上升,肿瘤体积增大,症状加重或转移病灶恶化等疾病假性进展的表现^[29-30]。若由于“闪烁现象”的干扰错误判断治疗无效而过早中止治疗,这部分患者则可能无法从有效的治疗中获益。为了更准确地评估治疗效果,保证治疗患者疗效获益的最大化,前列腺癌临床试验协作组(Prostate Cancer Clinical Trial Working Group, PCWG)早在 2008 年就推荐将 12 周作为去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)患者接受一线药物治疗评价疗效的最低药物暴露时间^[31]。

PCWG 在 2016 年再次更新了 CRPC 患者的疗效评估标准,在 PCWG2 的基础上引入了“不再临床获益”(no longer clinically benefiting, NLCB)的概念作为 mCRPC 患者终止某种治疗的依据^[32]。这一概念特别强调了在使用药物治疗晚期转移性前列腺癌患者的过程中,治疗的主要目的不在于疾病的治愈,而在于延缓病情进展及维持必要的生活质量。

专家共识推荐:在 mCRPC 或 mHSPC 治疗阶段,患者药物治疗的疗效评价需要包涵以下 3 个方面:记录并评估临床血液分子指标(PSA)的进展;记录并评估软组织及骨转移病灶影像学的进展;记录并评估患者报告的疗效(patient reporting outcomes, PROs)情况,并按照“不再临床获益”原则评估药物治疗疗效。醋酸阿比特龙疗效评估指标和评估频率的推荐意见如表 2 所示。

3.4.1 生化指标评估 在各种针对前列腺癌的相关生化指标中,血清 PSA 的评估尤为重要。参考 PCWG3 推荐:对于初始治疗有效的患者,若血清 PSA 超过治疗过程中 PSA 最低值的 25%,且绝对值 >1 ng/mL,并在发现其升高后的 3 周重复确认后,可以判定患者出现 PSA 进展;对于初始治疗后 PSA 持续升高的患者,在治疗 12 周时,PSA 升高超过 PSA 基线值的 25%,且绝对值 >1 ng/mL 时,判定 PSA 进展。乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、睾酮(testosterone, T)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、中性粒细

胞淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyteratio, NLR) 及循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 等指标虽然目前没有统一判定进展的标准, 但参考 PCWG3 标准中推荐: 应与 PSA 同时进行检测并记录。

表 2 醋酸阿比特龙临床评价指标及时机选择

评估指标	推荐评估时机
临床指标	
症状/体能状态	每 4 周 (推荐)
血液分子指标	
PSA	每 4 周 (推荐)
ALK、LDH	每 4 周 (推荐)
血生化、血常规	每 4 周 (推荐)
循环肿瘤细胞	每 4 周 (可选)
影像学检查	
骨扫描	前 24 周每 8 周 1 次, 之后每 12 周 1 次
CT/MRI	前 24 周每 8 周 1 次, 之后每 12 周 1 次
患者报告的治疗结局	
止痛药使用情况 (阿片类/非阿片类)	每 4 周 (推荐)

PSA: 前列腺特异抗原; ALK: 碱性磷酸酶; LDH: 乳酸脱氢酶; CT/MRI: 计算机断层扫描/磁共振成像。

专家共识推荐: PSA 是评价晚期前列腺癌疗效的重要生化指标, 建议在接受阿比特龙治疗前做好基线水平的检测, 同时建议掌握睾酮、ALP、HGB、LDH、NLR 等生化指标的基线水平。接受治疗后, 前 4 个周期每个周期都进行 PSA、血生化等指标的监测, 但评价疗效需要在治疗后的 12 周进行。

3.4.2 影像指标评估 阿比特龙治疗伴骨转移的 CRPC 患者时, 同样可能出现骨转移病灶的“闪烁现象”^[33]。由于骨转移病灶出现“闪烁”的比例较高, 对于前列腺癌患者骨转移病灶的疗效评估建议采用 ⁹⁹Tc 标记的全身骨显像, 必要时可以辅以局部 CT 或 MRI 加以确认, 有条件患者亦可接受 PETCT 检测评估。评估标准建议遵循“2+2 原则”, 即在治疗初期 (8 周内) 的首次复查时若发现 2 个新发病灶, 但这些病灶在第二个访视周期复查时稳定且没有新发病灶时, 不能判定为骨转移病灶进展; 但若在第二个访视周期或以后的访视周期中发现了初次访视周期 2 个病灶以外的新发病灶 (2 个或以上), 则可以判定骨转移病灶进展 (图 1)。

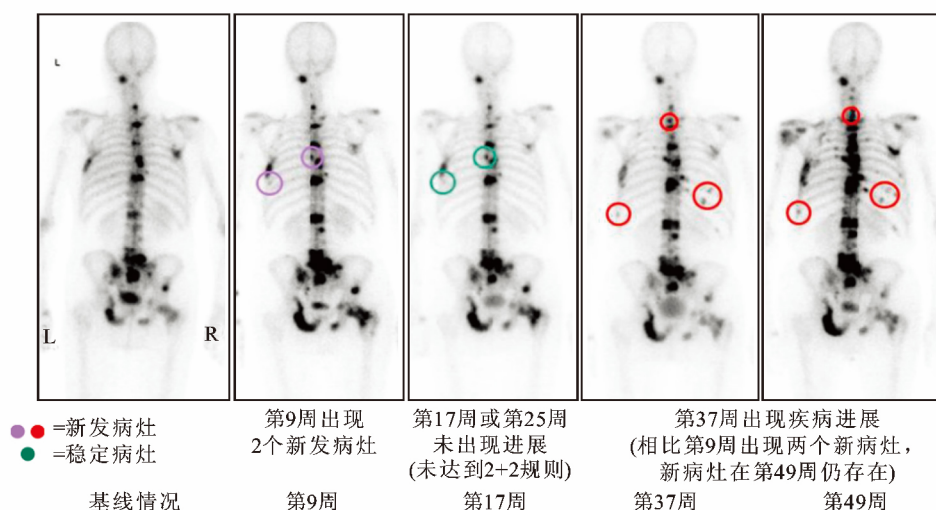


图 1 前列腺癌骨转移进展^[32]

专家共识推荐: 淋巴结和内脏器官转移病灶基本为可测量转移病灶, 针对这些转移灶的评估建议通过 CT 或 MRI 检查后参考 RECIST1.1 标准^[34]。淋巴结转移病灶及肺、肝、肾上腺、脑及其他软组织转移病灶的具体评估参考表 3。

专家共识推荐: 骨转移病灶是前列腺癌最常见的转移病灶, 但骨转移病灶为非可测量病灶, 评估较为困难。尽管有包括 CT、whole-body MRI、PETCT 及全身骨显像等技术可以评估骨病灶的变化, 综合考虑后仍推荐全身骨显像为常规使用的骨病灶评估方法。但在评估过程中, 需注意“骨闪烁”现象, 建议参考 PCWG3 推荐的“2+2”原则进行骨转移病灶的评估。

3.4.3 患者报告的治疗结局 (PRO) 评估 PROs 的评价内容包括记录所有患者的疼痛强度、止痛药物的剂量和方案、患者生活质量评分以及患者报告的药物治疗相关毒副反应等。患者治疗过程中, 疼痛评分增加超过 2 分则可以判定 PROs 进展; 除此以外, 止痛药物的方案更改或因为疼痛需要增加其他止痛治疗方案 (如放疗等), 亦可以考虑进展。同时, 临床还应注重 PROs 的进展时间。

专家共识建议: 治疗过程中, 必须重视患者报告治疗结局的信息收集和记录。建议在评估药物治疗效果时, 需综合考虑 PSA、影像指标和患者 PRO 的

评估结果,以尽可能使更多患者接受更长时间的有效治疗。PROs 仍然算是新鲜事物,专家建议组织力量开展多中心研究,建立适合中国人群的列腺癌患者报告结局测量工具(patient-reported outcomes measurement information system, PROMs)。

表3 软组织转移病灶评估方法

转移灶	基线测量值	判定结果
淋巴结	最短径线 > 1.5 cm	参照 RECIST 1.1 标准,按可测量病灶评估
	最短径线 1.0~1.5 cm	考虑病理性长大,但病灶评价需按不可测量病灶评估
	最短径线 < 1.0 cm	如病灶径线较基线增加 5 mm 及以上,病灶进展
肺、肝、肾、上腺、脑及其他软组织	最长径线 > 1.0 cm	①参照 RECIST1.1 标准按可测量病灶评估 ②单个器官多个病灶:最多评估记录 5 处病灶变化情况 ③多个器官多个病灶:每个器官最多评估 2 个病灶,所有评估病灶不超过 5 处

RECIST:实体瘤评价标准。

3.4.4 停药时机的选择 最终确定接受治疗的 mCRPC 或 mHSPC 患者是否停药或调整治疗方案,不能以上述疗效评价的某一方面为依据,而需至少满足两个或以上的评价标准作为判定进展的依据。在阿比特龙治疗过程中,患者仅仅出现血清 PSA 的持续升高,而转移病灶稳定且患者一般情况维持良好,则判定患者并未达到 NLCB,可以继续维持治疗;但若患者在 PSA 持续升高的同时,还同时存在转移病灶的影像学进展或一般情况的恶化,则可以判定患者达到 NLCB,建议终止该治疗。此外,尚有少部分患者可能因严重药物不良反应停药或更换治疗方案。

专家共识推荐:阿比特龙停药标准包括疾病进展和药物毒性反应不能耐受两方面。临床建议参考“不再临床获益”标准评判患者停药时机;建议参考常见不良反应评估标准 4.0(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE Version 4.0),当出现 4~5 级不良反应时应停药。

3.5 醋酸阿比特龙不良反应的预防/处理对策及特殊人群的治疗

3.5.1 肝功能异常相关事件及合并肝功能异常患者人群的治疗 临床研究显示,阿比特龙治疗后肝脏功能异常——血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,

AST)升高的发生率约为 10%~13%。用药前应该评估肝功能情况,治疗期间定期监测 ALT、AST 与总胆红素水平变化。药物相关性肝损伤由于缺乏特异性的临床症状、实验室检查及组织学改变,诊断相对困难,需要明确肝损伤与药物的因果关系,并除外其他原因所导致的肝损伤。

3.5.1.1 治疗期间发生肝功能损害时的剂量调整方案 ①ALT 和/或 AST 升高大于 5 倍正常值高限(upper limit of normal value, ULN),或总胆红素升高 > 3 倍 ULN,须暂停阿比特龙治疗;②在肝功能水平恢复到基线水平或 AST 和 ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ 且总胆红素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 后,可减量恢复治疗(750 mg, 1 次/d);对恢复治疗患者,至少每 2 周监测 1 次肝功能指标,3 个月后每月监测 1 次;③如果减量治疗再次发生肝毒性,可在肝功能检查值恢复到基线水平或 AST 和 ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ 并且总胆红素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 后,降低剂量至 500 mg, 1 次/d,再次治疗;④如果 500 mg, 1 次/d,给药时再次发生肝毒性,须停药不再使用。

3.5.1.2 针对治疗前合并肝功能异常患者的阿比特龙治疗方案制定 ①基线轻度肝功能损害患者(Child-Pugh 分级 A 级),按标准方案治疗,无需调整剂量,但仍需每月监测肝功能水平;②基线中度肝功能损害患者(Child-Pugh 分级 B 级),阿比特龙推荐剂量为 250 mg, 1 次/d,并在治疗前、治疗第 1 个月内每周、随后 2 个月每 2 周,以及之后的每个月监测 ALT、AST 和胆红素水平;③基线重度肝功能损害患者(Child-Pugh 分级 C 级),不应使用阿比特龙。

专家共识推荐:采用肝功能 Child-Pugh 分级标准对患者肝功能损害进行评估分级,并依此指导阿比特龙治疗方案制定和剂量调整。

3.5.2 盐皮质激素堆积相关不良事件 由于阿比特龙对 CYP17 的抑制作用会导致盐皮质激素水平升高,可能会引起高血压、低钾血症和体液潴留。与皮质类固醇合用可抑制促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),从而降低这些不良反应的发生率及严重程度。尽管如此,阿比特龙在中国未化疗 mCRPC 患者人群中开展的 3002 研究显示,未化疗 mCRPC 患者阿比特龙联合泼尼松治疗组低钾血症发生率为 8%(单用泼尼松组为 5%),高血压发生率为 15%(单用泼尼松组为 14%),水肿/体液潴留罕见。没有出现与低钾血症、高血压或水肿/体液潴留相关的严重不良反应或者死亡^[35]。

专家共识推荐:对于患有基础疾病并可能因血压升高、低钾血症和体液潴留而加重的患者,如心力衰

竭、近期发生心肌梗塞或室性心律失常,须慎用阿比特龙,如果出现临床显著的心脏功能二级者,应暂停阿比特龙治疗。

3.5.2.1 高血压 研究显示,对高血压进行积极有效治疗基础上,阿比特龙治疗期间不增加心血管事件的风险^[35]。在使用阿比特龙治疗期间,如果患者出现1级高血压(收缩压在140~159 mmHg之间或舒张压在90~99 mmHg之间),采用常规的单药降血压治疗,但应谨慎使用 β 受体阻滞剂,避免使用螺内酯^[35],治疗期间阿比特龙不需要停药或减量。如果患者出现2级及以上高血压(收缩压在160 mmHg以上或舒张压在100 mmHg以上)时,应采用联合药物降血压治疗。如果出现3~4级高血压,处理原则可参考阿比特龙3002临床研究方案,即暂停服用药物,并且调整或增加降压药的使用以控制血压,必要时请心内科协助会诊处理。当高血压缓解至 ≤ 1 级或基线水平时,可将阿比特龙恢复至全剂量;恢复治疗后若再次出现高血压,在停药并控制血压至 ≤ 1 级或基线水平后,降低1个剂量单位恢复用药;如果在采取了最佳医学处理方式和2次减量后再次出现毒性,则停用醋酸阿比特龙。

专家共识推荐:①在开始阿比特龙治疗前需仔细评估心血管事件的风险,建议检测患者基线血压、心电图及心功能;②阿比特龙治疗期间,建议前3个月每日检测血压变化,每个月监测心电图变化,每3个月监测心功能,或在治疗期间出现相关症状时及时进行相关监测;③在阿比特龙治疗期间出现的高血压,处理原则可参考阿比特龙3002临床研究方案。

3.5.2.2 低钾血症 由于阿比特龙抑制CYP17- α 羟化酶和C17,20裂解酶,引起脱氧皮质酮和皮质酮的产量增加^[36],促进肾远曲小管和集合管对钾离子的排泄,从而导致低钾血症的发生。

对于使用阿比特龙治疗的患者:①在开始治疗前,评估患者基线血钾水平;②治疗的前3个月,每2周监测1次血钾,此后每月监测1次;③对于接受治疗前出现过低钾血症的患者,应注意维持患者的血钾水平不低于4 mmol/L;④一旦发现疑似低钾血症的症状,应及时检测血钾,并根据低钾的程度予以纠正,血清钾浓度在3.0~3.5 mmol/L的患者首选口服补钾。血钾低于3.0 mmol/L的患者需静脉补钾,同时予以心电监测。补钾遵循常规原则,每日补钾量不超过200 mmol(15 g氯化钾)。

专家共识推荐:在开始阿比特龙治疗前需评估患者基线血钾水平,治疗期间应密切监测血钾变化情况,对于低钾血症应积极纠正,并尽可能避免低钾血

症的出现。

3.5.2.3 水钠潴留 阿比特龙相关的水肿/体液潴留较常见的症状是下肢水肿。对于出现下肢水肿的患者,可以给与相应的支持治疗,主要控制水钠摄入和增加水钠排出。一般情况下,入水量少于前日出水量的500 mL左右,钠盐摄入控制在5~6 g/d。增加水钠排出首选利尿剂和脱水剂。临床常用呋塞米20~40 mg,1次/d,口服最大剂量一般为100 mg/d;治疗期间阿比特龙不需要停药或减量。

专家共识推荐:使用阿比特龙期间出现的水钠潴留可建议饮食调整进行控制,若效果不佳可采用药物对症治疗,但选择药物治疗时应注意与高血压及低钾协同治疗。

3.5.3 心脑血管不良事件及合并心脑血管基础疾病患者的阿比特龙治疗方案制定 阿比特龙治疗的心脑血管不良事件发生率不高^[16,18-20],主要包括:高血压、房颤、心律失常、心力衰竭、心肌梗死、出血性/缺血性脑血管事件等,但一旦发生,甚至是致命的,因此在治疗期间需要特别重视。而一项在对治疗前存在心血管事件风险的mCRPC患者中开展的研究表明,相关风险控制良好的情况下,长期服用阿比特龙不会显著增加心血管事件的风险^[20]。

引起房颤的具体原因还未清楚,主要治疗在于控制血压,减少因高血压或血流动力学异常诱发房颤的可能。在出现房颤的情况下,要尽早予以干预治疗,使用药物复律、控制心室率,抗凝治疗预防栓塞。

充血性心功能衰竭和心肌梗死是严重的新型内分泌药物治疗相关的心血管不良事件,应针对患者心血管情况作出合理评估,对于发生心肌梗死高风险患者,建议患者使用阿司匹林、华法林、肝素等抗凝药物,但应避免使用氯吡格雷。

专家共识推荐:针对治疗前合并心血管基础疾病的患者,在使用新型内分泌药物之前以及期间必须药物控制血压、纠正低钾血症;在治疗期间必须密切监测循环系统及内环境稳定情况。

编辑和执笔专家(按姓氏拼音排序)

董柏君 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科

贺大林 西安交通大学第一附属医院泌尿外科

李名钊 中山大学附属第三医院泌尿外科

李永红 中山大学附属肿瘤医院泌尿外科

李振华 中国医科大学附属第一医院泌尿外科

刘冉录 天津医科大学第二医院泌尿外科

沈朋飞 四川大学华西医院泌尿外科

盛锡南 北京大学肿瘤医院肿瘤内科
王 龙 中南大学湘雅医院泌尿外科
王行环 武汉大学中南医院泌尿外科
王志平 兰州大学第二医院泌尿外科
魏 强 四川大学华西医院泌尿外科
吴开杰 西安交通大学第一附属医院泌尿外科
杨中华 武汉大学中南医院泌尿外科
曾 浩 四川大学华西医院泌尿外科
张 争 北京大学第一医院泌尿外科
朱 耀 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科

参与审稿和讨论专家(按姓氏拼音排序)

程 跃 宁波市第一医院泌尿外科
傅 强 上海市第六人民医院泌尿外科
高 新 中山大学附属第三医院泌尿外科
龚 侃 北京大学第一医院泌尿外科
黄翼然 上海交通大学医学院附属仁济医院泌

尿外科

金讯波 山东省立医院泌尿外科
孔垂泽 中国医科大学附属第一医院泌尿外科
李建兴 北京清华长庚医院泌尿外科
梁朝朝 安徽医科大学第一附属医院泌尿外科
齐 琳 中南大学湘雅医院泌尿外科
王东文 山西医科大学第一医院泌尿外科
王 健 青海大学附属医院泌尿外科
王玉杰 新疆医科大学第一附属医院泌尿外科
魏金星 郑州大学第一附属医院泌尿外科
吴小候 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科
徐 勇 天津医科大学第二医院泌尿外科

参考文献:

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(4): 330-334.
- [3] PROSTATE CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials[J]. Lancet, 2000, 355(9214): 1491-1498.
- [4] WU JN, FISH KM, EVANS CP, et al. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period[J]. Cancer, 2014, 120(6): 818-823.
- [5] ZHAO T, LIAO B, YAO J, et al. Is there any prognostic impact of intraductal carcinoma of prostate in initial diagnosed aggressively metastatic prostate cancer? [J]. Prostate, 2015, 75(3): 225-232.
- [6] CHEN XQ, HUANG Y, LI X, et al. Efficacy of maximal androgen blockade versus castration alone in the treatment of advanced prostate cancer: a retrospective clinical experience from a Chinese medical centre[J]. Asian J Androl, 2010, 12(5): 718-727.
- [7] TANGEN CM, HUSSAIN MH, HIGANO CS, et al. Improved overall survival trends of men with newly diagnosed M1 prostate cancer: a SWOG phase III trial experience (S8494, S8894 and S9346)[J]. J Urol, 2012, 188(4): 1164-1169.
- [8] NELSON PS. Molecular states underlying androgen receptor activation: A framework for therapeutics targeting androgen signaling in prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(6): 644-646.
- [9] KNUDSEN KE, PENNING TM. Partners in crime: deregulation of AR activity and androgen synthesis in prostate cancer [J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21(5): 315-324.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] NCCN. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) [S]. 2018, <https://www.nccn.org/>.
- [14] EAU. EAU Guidelines [S]. 2017.
- [15] 贺大林. 前列腺癌贺大林 2016 观点[J]. 2017, 科学技术文献出版社, 北京: 2016: 217-224.
- [16] BEER TM, ARMSTRONG AJ, RATHKOPF DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2014, 371(5): 424-433.
- [17] 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.
- [18] SCHER HI, FIZAZI K, SAAD F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2012, 367(13): 1187-1197.
- [19] PENSON DF, ARMSTRONG AJ, CONCEPCION R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the strive trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(18): 2098-2106.
- [20] SHORE ND, CHOWDHURY S, VILLERS A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(2): 153-163.
- [21] SLOVIN S, CLARK W, CARLES J, et al. Seizure rates in enzalutamide-treated men with metastatic castration-resistant prostate

- cancer and risk of seizure; the UPWARD study[J]. JAMA Oncol, 2017.
- [22] GILLESSEN S, ATTARD G, BEER TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the advanced prostate cancer consensus conference APCCC 2017[J]. Eur Urol, 2018, 73(2): 178-211.
- [23] ANTONARAKIS ES. Predicting treatment response in castration-resistant prostate cancer: could androgen receptor variant-7 hold the key? [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2015, 15(2): 143-145.
- [24] BERNEMANN C, SCHNOELLER TJ, LUEDEKE M, et al. Expression of AR-V7 in circulating tumour cells does not preclude response to next generation androgen deprivation therapy in patients with castration resistant prostate cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(1): 1-3.
- [25] ANTONARAKIS ES, LU C, WANG H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 1028-1038.
- [26] SCHER HI, LU D, SCHREIBER NA, et al. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate cancer[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(11): 1441-1449.
- [27] CHEN Z, CHEN N, SHEN P, et al. The presence and clinical implication of intraductal carcinoma of prostate in metastatic castration resistant prostate cancer[J]. Prostate, 2015, 75(12): 1247-1254.
- [28] ZHAO J, SHEN P, SUN G, et al. The prognostic implication of intraductal carcinoma of the prostate in metastatic castration-resistant prostate cancer and its potential predictive value in those treated with docetaxel or abiraterone as first-line therapy[J]. Oncotarget, 2017, 8(33): 55374-55383.
- [29] STERNBERG CN, DE BONO JS, CHI KN, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial[J]. Ann Oncol, 2014, 25(2): 429-434.
- [30] OLBERT PJ, HEGELE A, KRAEUTER P, et al. Clinical significance of a prostate-specific antigen flare phenomenon in patients with hormone-refractory prostate cancer receiving docetaxel[J]. Anticancer Drugs, 2006, 17(8): 993-996.
- [31] SCHER HI, HALABI S, TANNOCK I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the prostate cancer clinical trials working group[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(7): 1148-1159.
- [32] SCHER HI, MORRIS MJ, STADLER WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(12): 1402-1418.
- [33] RYAN CJ, SHAH S, EFSTATHIOU E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(14): 4854-4861.
- [34] EISENHAUERA, EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45: 228-247.
- [35] VERZONI E, GRASSI P, RATTI R, et al. Safety of long-term exposure to abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer and concomitant cardiovascular risk factors [J]. Ther Adv Med Oncol, 2016, 8(5): 323-330.
- [36] MARBURY T, LAWITZ E, STONEROCK R, et al. Single-dose pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in men with hepatic or renal impairment[J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(7): 732-741.

(编辑 王 玮)