

· 学习园地 ·

2020 AUA /ASTRO /SUO 晚期前列腺癌指南解读精要

赵红伟, 欧阳奎

(青岛大学附属烟台毓璜顶医院泌尿外科, 山东烟台 264000)

关键词: 晚期前列腺癌; 指南解读; 疾病诊治

中图分类号: R737.25

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2021.04.015

为提高晚期前列腺癌(prostate cancer, PCa)诊治水平, 2020年9月美国泌尿外科学会(American Urological Association, AUA)联合美国放射治疗及肿瘤学会(American Society for Radiotherapy and Oncology, ASTRO)以及泌尿科肿瘤学会(Urological Society of Oncology, SUO)共同发布了晚期PCa诊治指南, 现解读如下。

1 早期评估及咨询

1.1 对于未经组织学确诊的疑似晚期PCa患者, 可从前列腺或转移部位获得组织学诊断(临床原则)。

主要转移部位包括: 骨转移、内脏转移和淋巴结转移。

1.2 应根据患者的生存预期、并发症、主观倾向及肿瘤特点来选择治疗方案。尽量选择多学科合作的模式(临床原则)。

2 局部治疗后, 无转移的生化复发(biochemical recurrence, BCR)

2.1 预后

2.1.1 需告知用尽局部治疗后前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)升高的患者发生转移的风险, 并对这些患者进行PSA检测及临床评估(临床原则)。

对于激素敏感性PCa, BCR几乎总是先于临床可发现的转移。

BCR和临床复发有相同的危险因素, 包括分期、分级和治疗前PSA水平等。

2.1.2 对于局部治疗无效后BCR且有转移高危因素, 如PSA倍增时间(prostate-specific antigen doubling time, PSADT) < 10个月的患者, 需定期对其进行包含计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和骨扫描的分期评估(临床原则)。

CT、MRI和骨扫描是BCR后的标准检查方法。但在早期PSA升高不明显时(PSA < 5 ng/mL)很少有阳性发现。PSA < 4 ng/mL的患者CT检出率只有17%。PSA < 10 ng/mL的患者骨扫描阳性率只有4.5%。

2.1.3 对于局部治疗失败并发BCR的患者, 可使用新型正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)扫描来替代常规影像学方法, 如flucloclovine PET-CT、胆碱PET-CT和前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)PET-CT(专家意见)。

对于PSA低(PSA < 2 ng/mL)的BCR患者, 新型PET-CT有更高的灵敏度和特异度。虽然新的影像学方法能提高PCa转移的检出率, 但目前尚无提高患者总体生存期的确切证据。

2.2 治疗

2.2.1 对于传统影像阴性的局部治疗失败后PSA升高的患者, 临床医生可选择观察或入组临床试验(临床原则)。

对于前列腺切除后出现BCR的患者, 首选治疗策略仍是早期挽救性放疗[含或不含辅助雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)]。对于不能进行局部治疗且未出现转移的患者, 目前仍缺乏系统的治疗方法。

两项评估挽救性全身治疗的大型研究均未发现早期治疗在转移或存活方面的优势。任何早期全身治疗都应权衡利弊。在没有放射学转移的情况下, 开始ADT的最佳时间尚无定论。

2.2.2 对于局部治疗后无转移的BCR患者不需要常规应用ADT(专家意见)。若应用ADT, 考虑用间歇性ADT代替连续性ADT(有条件的推荐; B级)。

3 转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)

3.1 预后

3.1.1 应对新诊断的mHSPC患者使用常规影像学检查以明确疾病转移的范围(骨、淋巴结和内脏)(临

收稿日期: 2020-11-24

修回日期: 2020-12-19

作者简介: 赵红伟, 医学博士, 副主任医师。研究方向: 前列腺癌和肾癌基础研究。E-mail: 15153578806@126.com

床原则)。

PSMA PET-CT 在检测低 PSA 的转移性 mHSPC 具有非常广阔的应用前景。

3.1.2 在新诊断的 mHSPC 患者中,临床医生应评估疾病转移的程度(高负荷或低负荷)(中度推荐;证据等级:B 级)。

CHAARTED 研究将高负荷 mHSPC 定义为存在内脏转移和/或 ≥ 4 处骨转移,其中至少 1 处在脊柱和骨盆外^[1]。高负荷患者可从 ADT 联合多西他赛化疗的方案中获益。

3.1.3 mHSPC 患者开始 ADT 后,应检测患者的基线 PSA 并每 3~6 个月监测 PSA,同时定期常规影像学检查(临床原则)。

PSA 监测包括如下几个时间点:基线、诱导(开始治疗一段时间后)、动态监测和疾病进展。

3.1.4 无论年龄及家族史如何,都应向 mHSPC 患者提供遗传咨询和胚系基因检测(专家意见)。

3.2 治疗

3.2.1 ADT 是 mHSPC 治疗的基石,同时需联合雄激素通路阻滞的治疗(醋酸阿比特龙+强的松、阿帕他胺、恩扎卢胺)或化疗(多西他赛),强烈推荐此疗法。

多项研究表明,联合 ADT 的额外治疗能显著延长 mHSPC 患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)。

①多西他赛:CHAARTED 研究将 mHSPC 患者分为 ADT 单独治疗组和 ADT 联合多西他赛治疗组,两组中位 OS 分别为 42.7 个月和 57.6 个月,治疗进展的中位时间分别为 19.8 个月和 33.0 个月^[1]。在 STAMPEDE 研究中,与单独 ADT 治疗相比,联合多西他赛的治疗能显著改善中位 OS^[2]。多西他赛最常见的不良反应包括:发热型中性粒细胞减少症(15%)、一般症状(嗜睡、发烧、虚弱,7%)和胃肠道症状(腹泻、腹痛、便秘呕吐,8%)。

②醋酸阿比特龙:醋酸阿比特龙是 CYP17A1 的非甾体不可逆抑制剂,主要抑制性腺和肾上腺外雄激素的合成。LATITUDE 研究通过比较 ADT+醋酸阿比特龙+强的松和 ADT+安慰剂 2 种治疗方案,前者中位 OS 明显优于后者(未达到 *vs.* 34.7 个月)^[3]。STAMPEDE 研究将 1 917 例 mHSPC 患者分为 ADT+醋酸阿比特龙+强的松或 ADT+安慰剂治疗组,平均随访时间 40 个月,前者死亡例数 184 例,而后者 262 例($HR=0.63$)^[2]。醋酸阿比特龙的不良

反应主要包括肝毒性、盐皮质激素相关性高血压和低钾血症。

③阿帕他胺:阿帕他胺是一种非甾体抗雄激素。TITAN 研究随机将 82 525 例患者随机分成阿帕他胺+ADT 治疗组和安慰剂+ADT 治疗组,平均随访时间 22.7 个月。前者 FPS 患者的百分比为 68.2%,后者 47.5%^[4]。阿帕他胺治疗 24 个月后的 OS 亦高于安慰剂组,常见不良反应为皮疹。

④恩扎卢胺:恩扎卢胺是一种新型 AR 信号抑制剂。ENZAMET 试验选取 1 125 例 mHSPC 患者,比较恩扎卢胺+睾酮抑制和非甾体抗雄激素治疗的疗效,平均随访时间 34 个月,前者有 102 例死亡,后者有 143 例死亡($HR=0.67$)^[5]。

3.2.2 低负荷 mHSPC 患者可选择 ADT 联合初始前列腺放疗的方案(有条件的推荐;C 级)。

在 STAMPEDE 研究^[2]中,低容量亚组患者接受 ADT 联合前列腺放疗后显示出生存获益。因此对于愿意承担放疗风险且转移可能性小的患者,可推荐 ADT+放疗的治疗方案。

3.2.3 对于 mHSPC 患者,不应选择第一代抗雄激素药(比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特)和黄体生成素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH)激动剂联合应用,除非能阻断睾酮水平反弹(强烈建议;A 级)。

对于初诊为 mHSPC 的患者,多西他赛、醋酸阿比特龙+强的松、阿帕他胺或恩扎卢胺联合 ADT 具有令人信服的 A 级证据。

3.2.4 雄激素信号通路的药物(如:醋酸阿比特龙+强的松、阿帕他胺、比卡鲁胺、达洛鲁他胺、恩扎卢胺、氟他胺、尼鲁米特)不应单独应用,必须在联合 ADT 治疗的前提下进行(专家意见)。

4 非转移性去势抵抗性前列腺癌(nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC)

4.1 预后

4.1.1 需每 3~6 个月进行 PSA 检测,并计算去势抵抗后的 PSADT(临床原则)。

4.1.2 应每 6~12 个月进行常规影像学评估并判断疾病转移情况(专家意见)。

4.2 治疗

4.2.1 转移风险较高($PSADT \leq 10$ 个月)的 nmCRPC 患者需继续应用 ADT+阿帕他胺、达洛鲁他胺或恩扎卢胺的治疗方案(强烈推荐;A 级)。

目前没有证据表明这些药物(阿帕他胺,达洛鲁胺,恩扎卢胺)优于其他2种。

①阿帕他胺:SPARTAN试验将1207例nmCRPC患者以2:1的比例随机分为阿帕他胺组和安慰剂组。阿帕他胺组中位无转移生存(metastasis-free survival, MFS)及无进展生存时间(progression-free survival, PFS)均高于安慰剂组(40.5 vs. 16.2个月;40.5 vs. 14.7个月)^[6]。阿帕他胺的主要不良反应包括疲劳、高血压、皮疹、腹泻、恶心、体重减轻、关节痛和跌倒。

②达洛鲁胺:ARAMIS试验将1509例nmCRPC患者按2:1比例随机分配达洛鲁胺+ADT或安慰剂+ADT治疗的方案^[7]。达洛鲁胺组的中位MFS比安慰剂组长22个月(40.4 vs. 18.4个月)。

③恩扎卢胺:PROSPER试验将1401例nmCRPC患者以2:1的比例随机接受恩扎卢胺+ADT或安慰剂+ADT治疗。恩扎卢胺组的中位MFS为36.6个月,安慰剂组为14.7个月。恩扎卢胺组PSA进展的中位时间比安慰剂组长约33个月(37.2 vs. 3.9个月)^[8]。恩扎卢胺的不良反应包括惊厥、高血压、中性粒细胞减少、记忆障碍和心血管事件。

4.2.2 转移风险低(PSADT>10个月的nmCRPC患者,需持续ADT治疗+观察(临床原则))。

4.2.3 nmCRPC患者(临床试验除外)不应进行全身化疗或免疫治疗(临床原则)。

5 转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)

5.1 预后

5.1.1 及时进行基线检查(如:PSA、睾酮、LDH、Hgb、碱性磷酸酶)并检查疾病转移的位置(骨骼、淋巴结、内脏)以及并发症和患者状态,以便评估疾病预后并决定治疗方案(临床原则)。

5.1.2 每年或根据治疗反应情况进行常规影像学检查来评估疾病的转移程度(专家意见)。

5.1.3 对mCRPC患者提供胚系和体系基因检测,以确定DNA修复缺陷突变和微卫星不稳定状态。基因检测可以为恶性肿瘤的家族风险和潜在的靶向治疗提供评估依据(专家意见)。

5.2 治疗

5.2.1 对于新诊断的mCRPC,应提供持续ADT联合醋酸阿比特龙加强的松、多西他赛或恩扎卢胺的治疗方案。强烈推荐;A级[醋酸阿比特龙+强的松和

恩扎卢胺]/B级[多西他赛]。

①醋酸阿比特龙:COU-AA-302研究将1088例未经化疗的mCRPC患者,按1:1的比例随机接受醋酸阿比特龙+强的松或安慰剂+强的松治疗。阿比特龙组患者在影像学PFS方面有显著的改善($HR=0.53$),OS也有统计学意义的增加($HR=0.81$)^[9]。常见的不良反应有心脏疾病、丙氨酸转氨酶升高和高血压等。

②恩扎卢胺:在Ⅲ期双盲试验中,随机选择1717例化疗初治mCRPC患者接受恩扎卢胺或安慰剂治疗。恩扎卢胺显著降低了影像学进展的风险($HR=0.19$)和死亡风险(死亡风险降低29%)。不良反应包括疲劳、背痛、便秘和关节痛等。

③多西他赛:TAX-327研究选取1006例mCRPC患者,随机接受强的松+多西他赛75mg每3周1次,或强的松+多西他赛30mg每周1次,或米托蒽醌12mg每周1次。每3周接受多西他赛+强的松治疗的平均生存期为18.9个月,生存率明显优于接受米托蒽醌治疗的患者($HR=0.76$)^[10]。

5.2.2 无症状或症状轻微的mCRPC患者可以考虑sipuleucel-T治疗(有条件的推荐;B级)。

Sipuleucel-T是一种治疗mCRPC的免疫疗法。IMPACT试验将512例无症状或症状极轻且功能良好的mCRPC患者按2:1的比例随机接受sipuleucel-T或安慰剂治疗。与安慰剂相比,sipuleucel-T组相对降低了22%的死亡风险^[11]。

5.2.3 应向已出现骨转移症状但无内脏转移或淋巴结转移的mCRPC患者提供镭-223治疗(强烈推荐;B级)。

5.2.4 在用药顺序方面,应首先考虑优先治疗药物,并考虑另一种替代作用机制的方案备用(中度推荐;B级)。

5.2.5 对于既往接受过多西他赛化疗的mCRPC患者(无论患者在CRPC阶段是否接受醋酸阿比特龙加强的松或恩扎卢胺的治疗),均可提供卡巴他赛治疗(有条件的推荐;B级)。

5.2.6 既往接受过多西他赛化疗和醋酸阿比特龙+泼尼松或恩扎卢胺的mCRPC患者,建议使用卡巴他赛而不是选择替代性AR信号抑制剂(强烈建议;B级)。

mCRPC的最佳三线治疗尚无定论。CARD研究分析了在前2次治疗后进展的mCRPC患者中,卡巴他赛与AR信号抑制剂替代疗法的有效性。卡巴他

赛组中位 OS 为 13.6 个月,AR 信号抑制剂替代组为 11.0 个月(死亡 $HR=0.64$)。卡巴他赛组的平均 PFS 为 4.4 个月,AR 信号抑制剂替代组为 2.7 个月(进展或死亡 $HR=0.52$)^[12]。

5.2.7 在使用恩扎卢胺或醋酸阿比特龙治疗和/或紫杉醇化疗后,可以向存在有害或疑似有害胚系或体系基因突变的 mCRPC 患者提供 PARP 抑制剂治疗。无法使用 PARP 抑制剂的患者,可以考虑铂类替代治疗(中度建议;证据级别:C 级)。

PROfound 试验以 2:1 的比例随机分配 387 例 mCRPC 患者(服用恩扎卢胺或醋酸阿比特龙后进展),分别接受奥拉帕利(PARP 抑制剂)或恩扎卢胺(或醋酸阿比特龙)。奥拉帕利组的中位 PFS 为 7.4 个月,对照组为 3.6 个月。奥拉帕利组中位 OS 为 18.5 个月,对照组为 15.1 个月^[13]。奥拉帕利的不良反应主要是贫血和恶心。

5.2.8 对于错配修复缺陷或微卫星不稳定性高的 mCRPC 患者,可以考虑派姆单抗治疗(中度建议;证据级别:C 级)。

6 骨健康

6.1 需要重点评估晚期 PCa 患者 ADT 相关骨质疏松和脆性骨折的风险(临床原则)。

可选择骨折风险评估工具(<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>)预测患者 10 年髋关节骨折和重大骨质疏松相关骨折(脊柱、前臂、髌关节或肩骨折)的概率。

6.2 应向 ADT 治疗的晚期 PCa 患者推荐骨折和骨折相关事件的预防性治疗,包括补充钙和维生素 D、戒烟和负重运动等(临床原则)。

6.3 对于因骨质流失而导致高风险骨折的 PCa 患者,建议使用双膦酸盐或地诺单抗进行预防性治疗,并推荐给骨质疏松相关专科就诊(临床原则)。

6.4 骨转移的 mCRPC 患者建议使用骨保护剂(地诺单抗或唑来膦酸)来预防骨折相关事件(中度推荐;B 级)。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] JAMES ND, SYDES MR, CLARKE NW, et al. Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a multi-arm, multistage randomized controlled trial [J]. *BJU Int*, 2009, 103(4): 464-469.
- [3] 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.
- [4] CHI KN, AGARWAL N, BJARTELL A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 13-24.
- [5] DAVIS ID, MARTIN AJ, STOCKLER MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(2): 121-131.
- [6] SMITH MR, SAAD F, CHOWDHURY S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1408-1418.
- [7] FIZAZI K, SHORE N, TAMMELA TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(13): 1235-1246.
- [8] HUSSAIN M, FIZAZI K, SAAD F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2465-2474.
- [9] 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.
- [10] TANNOCK IF, DE WIT R, BERRY WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1502-1512.
- [11] KANTOFF PW, HIGANO CS, SHORE ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411-422.
- [12] DE WIT R, DE BONO J, STERNBERG CN, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2506-2518.
- [13] DE BONO J, MATEO J, FIZAZI K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22): 2091-2102.

(编辑 何婷)