

Approved by the AUA
Board of Directors May
2018

美国泌尿外科协会 (AUA)

Authors' disclosure of
potential conflicts of inter-
est and author/staff contri-
butions appear at the end of
the article.

© 2018 by the American
Urological Association

去势抵抗型前列腺癌 (CRPC): 美国泌尿外科协会 (AUA) 2018 年指南

Michael S. Cookson, Bruce J. Roth, Philipp Dahm, Christine Engstrom, Stephen J. Freedland, Maha Hussain, Daniel W. Lin, William T. Lowrance, Mohammad Hassan Murad, William K. Oh, David F. Penson and Adam S. Kibel

临床指南实践委员会感谢 David Jarrard 教授和 Matthew Resnick 教授对于 2018 年版指南的贡献。

致读者,

2014年7月21日, FDA发布了一项公告表示医疗专业人员在向患者开具处方或指导用药时应考虑多西他赛中酒精的含量。

2013年7月26日, FDA发布了一项有关于酮康唑口服剂型的安全公告表示酮康唑具有肝毒性, 肾上腺功能不全和危及生命的药物相互作用等不良反应。

基于2013年5月指南发布以来的文献更新, 此文档于2014年4月和2015年3月进行了两次修订。指南于2018年基于非转移性去势抵抗型前列腺癌治疗的文献, 进行了新版本的修订。本指南将继续根据前列腺癌治疗相关的最新文献, 定期进行更新。

目的

由于 FDA 批准上市治疗 CRPC 的药物种类繁多, 临床医生面临着众多挑战, 其中包括药物的选择以及不同药物的选择顺序等等, 这无疑是增加了临床决策的复杂程度。我们引入 6 例特征性病例, 例涵盖了临床实践中最常遇到的临床情况。基于这些特征性病例, 我们参照最新的文献提供的合理治疗方案, 制定了本临床指南。

方法

使用“前列腺癌”和“去势抵抗”等关键词, 纳入已发表的系统性回顾和荟萃分析。检索策略由文献管理员和检索团队开发并执行, 证据来源于 1996 年 1 月至 2013 年 2 月之间发表的经同行评审的英文文献。最终共纳入 303 篇文献, 将指南中的陈述形式分为“标准, 推荐或可选”三档。针对某种特定治疗, 若文献证据充足, 则将该治疗的证据等级分为 A (高), B (中) 或 C (低) 三档。若文献证据不充足, 则以“临床应用”和“专家意见”的形式给出补充信息。2014 年 4 月, 基于 2013 年 2 月至 2014 年 2 月之间发表的研究, 指南对 CRPC 章节进行了修订, 新增 37 篇研究为 CRPC 的治疗方案提供证据。2015 年 3 月, 指南对 CRPC 章节部分内容进行了第二次修订, 新纳入了2015年2月前发表的10篇文献作为证据。2018 年 4 月进行了第三次修订, 新纳入截止于 2018 年 4 月发布的与非转移性 CRPC (nmCRPC) 的研究文献。

指南陈述概览

特征性病例1

陈述 1: 在持续雄激素剥夺治疗 (ADT) 的基础上, 对于高转移风险的非转移性去势抵抗型前列腺癌患者 (nmCRPC) 予以阿帕他胺或恩扎卢胺。(标准; 证据等级 A 级)

陈述 2: 对于不希望或无法接受标准治疗, 高转移风险的 nmCRPC 患者, 建议在 ADT 的基础

上, 持续监测。(推荐; 证据等级 C 级)

陈述 3: 对于不希望或无法接受标准治疗, 又不愿持续监测的高转移风险的 nmCRPC 患者, 予以第二代雄激素合成抑制剂 (如阿比特龙+泼尼松) 治疗。(可选; 证据等级 C 级)

陈述 4: 除了临床试验之外, 不对 nmCRPC 患者进行系统性化疗或免疫治疗。(推荐; 证据等级 C 级)

特征性病例 2

陈述 5: 对于无症状或者轻微症状, 身体状况较好且未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者, 予以阿比特龙+泼尼松, 或恩扎卢胺, 或多西他赛, 或sipuleucel-T的治疗。(标准; 证据等级 A 级 (阿比特龙+泼尼松, 恩扎卢胺), 证据等级 B 级 (多西他赛, sipuleucel-T))

陈述 6: 对于不愿意接受标准治疗方案, 无症状或者轻微症状, 身体状况较好且未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者, 予以一代抗雄药物 (氟他胺或比卡鲁胺), 或酮康唑+皮质醇激素, 或持续监测。(可选; 证据等级 C 级)

特征性病例 3

陈述 7: 对于有症状, 身体状况较好且未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者, 予以阿比特龙+泼尼松, 或恩扎卢胺, 或多西他赛的治疗。(标准; 证据等级 A (阿比特龙+泼尼松, 恩扎卢胺), 证据等级 B (多西他赛))

陈述 8: 对于不愿意接受标准治疗方案, 有症状, 身体状况较好且未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者, 予以酮康唑+皮质醇激素, 或米托蒽醌, 或放射性核素治疗。(可选; 证据等级 C 级 (酮康唑+皮质醇激素, 或放射性核素治疗), 证据等级 B 级 (米托蒽醌))

陈述 9: 对于具有骨转移相关症状, 身体状况较好, 未接受多西他赛化疗且无内脏转移的 mCRPC 患者, 予以镭-223 治疗。(标准; 证据等级 B 级)

陈述 10: 不对有症状, 身体状况较好且未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者予以雌莫司汀或 sipuleucel-T治疗。(推荐; 证据等级 C 级)

特征性病例4

陈述 11: 对于有症状, 身体状况较差且未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者, 予以阿比特龙+泼尼松, 或恩扎卢胺治疗。(可选; 证据等级 C 级)

陈述 12: 对于有症状, 身体状况较差且未接受多西他赛化疗, 且不愿接受阿比特龙+泼尼松, 或恩扎卢胺治疗的 mCRPC 患者, 予以酮康唑+皮质醇激素, 或放射性核素治疗。(可选; 证据等级 C 级)

陈述 13: 对于有症状, 身体状况较差且未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者, 特别是当全身情况较差的原因直接与 PCa 相关时, 予以多西他赛, 或米托蒽醌治疗。(专家意见)

陈述 14: 对具有骨转移相关症状，身体状况较差且未接受多西他赛化疗的非内脏转移 mCRPC 患者，特别是当全身情况较差的原因直接与骨转移相关时，予以镭-223 治疗。（**专家意见**）

陈述 15: 不对有症状，身体状况较差且未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者，予以 sipuleucel-T 治疗。（**推荐；证据等级 C 级**）

特征性病例 5

陈述 16: 对于身体状况较好且接受过多西他赛化疗的 mCRPC 患者，予以阿比特龙+泼尼松，或卡巴他赛，或恩扎卢胺治疗。若患者在化疗前接受过阿比特龙+泼尼松治疗，则予以卡巴他赛，或恩扎卢胺治疗。（**标准；证据等级 A 级（阿比特龙+泼尼松，恩扎卢胺），证据等级 B 级（卡巴他赛）**）

陈述 17: 对于身体状况较好且接受过多西他赛化疗的 mCRPC 患者，若不愿或无法接受阿比特龙+泼尼松，卡巴他赛，恩扎卢胺治疗，予以酮康唑+皮质醇激素。（**可选；证据等级 C 级**）

陈述 18: 对于身体状况较好，多西他赛治疗效果较好的 mCRPC 患者（后因副作用停药），可继续予以多西他赛治疗。（**可选；证据等级 C 级**）

陈述 19: 对于身体状况较好，接受过多西他赛化疗的非内脏转移 mCRPC 患者，若具有骨转移相关症状，予以镭-223 治疗。（**标准；证据等级 B 级**）

特征性病例 6

陈述 20: 对于身体状况差且接受过多西他赛化疗的 mCRPC 患者，予以改善症状为主的姑息治疗。对于部分患者，酌情予以阿比特龙+泼尼松，或恩扎卢胺，或酮康唑+皮质醇激素，或放射性核素治疗。（**专家意见**）

陈述 21: 对于身体状况差且接受过多西他赛化疗的 mCRPC 患者，不应予以系统性化疗或免疫治疗。（**专家意见**）

骨健康

陈述 22: 对于 CRPC 患者，予以骨保护治疗（如钙片，维生素 D），防止骨折等骨相关事件的发生。（**推荐；证据等级 C 级**）

陈述 23: 对于骨转移的 mCRPC 患者，予以地诺单抗或唑来膦酸来预防骨相关事件的发生。（**可选；证据等级 C 级**）

背景

发病率及流行病学

前列腺癌是美国男性中发病率最高，死亡率第二的实体恶性肿瘤。美国 2018 年预计新发病 165,000 例，死亡 30,000 例¹。转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 是典型的前列腺癌致死原因，其中位生存时间不到2年。虽然近期上市的多种新型药物改善了 mCRPC 患者的生存预后并给他们带来了治疗希望，但我们应该认识到 mCRPC 仍是一种无法治愈的疾病，在此背景下，我们应对未来抱以谨慎的乐观态度，并对未来的科学发现报以期待。

前列腺癌从去势敏感转变为去势抵抗的机制仍未完全阐明，但随着最近的基础研究突破，我们已经对其有了更多了解。我们现已知道，即便在雄激素处于去势水平的情况下，雄激素受体 (AR) 仍能处于活跃状态，并继续驱动前列腺癌的进展。基于这种理论，旨在进一步降低雄激素合成或阻断 AR 功能的新型药物被不断研发²⁻³。然而，除了雄激素信号传导通路之外，尚有许多其他生物学途径可导致 CRPC 的发生。随着对前列腺癌生物学的进一步了解，未来将会涌现出更多新型的 CRPC 治疗方案。

在过去的十年内，CRPC 的治疗发生了巨大变化。2004 年之前，患者一旦出现 ADT 耐药后，仅有缓解症状为主的姑息性治疗可选。随后，Tannock⁴ 和 Petrylak⁵ 等人里程碑式的研究发现多西他赛可改善 mCRPC 患者的预后。自多西他赛批准上市以来，通过随机临床试验，FDA 已批准上市其余 6 种具有生存获益的药物，即：针对雄激素信号通路的恩扎卢胺、阿比特龙、阿帕他胺⁶⁻⁸；免疫激活类药物 Sipuleucel-T⁹；化疗药物卡巴他赛¹⁰以及放射性核素类药物镭-223¹¹。这些药物已经在 CRPC 的“不同疾病状态”中进行了临床试验，用以确定患者是否，以及何时可以从某种特定治疗中获益。除此以外，其他一些已证实对 CRPC 患者具有疗效的药物正在等待 FDA 批准上市。

指南目的

由于 FDA 批准上市治疗 CRPC 的药物种类繁多，临床医生面临着众多挑战，其中包括药物的选择以及不同药物的选择顺序等等，这无疑增加了临床决策的复杂程度。我们制定的指南的目

的在于，基于现有文献报道为 CRPC 患者的治疗提供理论依据。因此，我们引入 6 个特征性病例的形式，这些病例代表了临床实践中最常遇到的临床情况。特征性病例的病情分为有无转移，有无症状，患者的身体状况 (ECOG 评分)¹以及有无接受过多西他赛治疗等不同情况。

1. 无症状的 nmCRPC
2. 无症状或轻微症状，未接受过多西他赛治疗的 mCRPC
3. 有症状，身体状况较好且未接受过多西他赛治疗的 mCRPC
4. 有症状，身体状况差且未接受过多西他赛治疗的 mCRPC
5. 有症状，身体状况较好且接受过多西他赛治疗的 mCRPC
6. 有症状，身体状况差且接受过多西他赛治疗的 mCRPC

特征性病例确定后，我们通过本文方法部分中的方案进行了文献回顾。

由于本指南旨在为 CRPC 的治疗提供循证医学证据，鉴于这是一个快速发展的领域，故指南的制定必须基于最新的系统文献综述，以及对具体患者个性化治疗目标的深入理解。在任何情况下，治疗的选择都应尊重患者个人意愿和目标。尽管我们讨论的重点是 CRPC 的治疗，但我们仍然强调，对于这些患者维持他们的睾酮水平在去势水平以下是一种标准的做法。附录B记录了本指南的流程图。

方法

初始文献选择流程

与 AUA 发布的指南方法框架一致¹²，该流程始于全面的系统性回顾。AUA 委派了一个小组对已发表的，针对 CRPC 各种治疗方案的文献进行系统性回顾和荟萃分析。系统评价的方案是由检索团队与专家小组共同制定的。检索策略由文献管理员和检索团队开发并执行，涉及多个数据库，包括 Ovid Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials and Scopus。证据文献仅限于 1996 年 1 月至 2013 年 2 月之间发表的经过同行评审的英文文献。关键词为“前列腺癌”和“去势抵抗”（去势状态下，PSA 进展或者影像学进展）。专家组成员又人为地补充了一

些满足检索要求的文献。

检索的方案侧重于常用的以及试验性的治疗方案，包括全身化疗（雌莫司汀，米托蒽醌，多西他赛，卡巴他赛），免疫疗法（Sipuleucel-T）和疫苗疗法，靶向雄激素信号通路的药物（阿比特龙阿比特龙，酮康唑，皮质类固醇，抗雄激素），放疗和放射性药物（镭-89 [Metastron®]，钐-153 [Quadramet®]，镭-223 [Alpharadin®]），抗雄激素撤退，骨保护治疗（唑来膦酸，地诺单抗），新型雄激素受体拮抗剂（恩扎卢胺），姑息性和试验性药物（CYP-17 抑制剂（TAK700），cMET / VEGFR 抑制剂（cabozantinib））。

专家小组根据对患者的重要性制定终点事件，包括总生存期（OS），无进展生存期（PFS），无转移生存期，无 PSA 进展生存期（PSA-PFS），PSA 下降率，可测量的治疗反应，不良事件/治疗副作用，生活质量（QOL），骨骼相关事件（SRE），无痛生存期和疼痛反应。

检索团队对研究的方法学质量进行独立评估，并基于效果评估的可信性，对整个证据进行了总体评估。

检索团队通过对研究特征，方法质量，主要发现和证据质量（估计可信度）的描述来总结了检索的文献。检索团队参加了专家小组会议，并协助提供纳入指南的证据文献。

研究质量和证据强度的确立

针对兴趣和热点问题，系统性回顾纳入了 303 篇符合条件的研究文献。大部分的证据均评价了现有的化疗药物，例如多西他赛（19 项 RCT），雌莫司汀（5 项 RCT）和米托蒽醌（5 项 RCT）。其他还包括了免疫治疗（8 项 RCT），雄激素信号通路治疗（12 项 RCT），放疗及放射性药物治疗（4 项 RCT）以及骨保护治疗（6 项 RCT）。这些 RCT 的质量可靠，具有轻中度偏倚。其余研究均为非随机（观察性）研究，具有较高偏倚。

在许多研究中，间接性限制了证据的质量（估计的可信度）。这种间接性常发生于以实验室或影像学测量指标作为研究终点（如 PSA 无进展生存，PSA 下降率或基于影像学的 PFS）¹³，而这些指标通常是作为死亡率，疼痛和生活质量（QoL）等一系列对治疗决策更为重要的直接指标的替代指标其他重要结果的替代指标。在大多数 CRPC 患者的 RCT 中，由于事件数量少，置信区间宽导致的不精确性）也很常见，并且会降低研究的可信度。

局限性

系统性回顾和指南制定存在一定出入。所有纳入的研究的治疗均未达到长期缓解的效果，因而需要研发更多的新型药物。未来的 RCT 中应包括患者自我评价部分的结果，例如 QoL 和疼痛控制。未来的多中心 RCT 或前瞻性荟萃分析可弥补当前纳入研究的不足。

指南修订

在 2014 年 4 月和 2015 年 3 月，通过 AUA 修订流程对 CRPC 章节指南进行了更新。在该过程中，对新发表的文献进行了审查并整合到以往的指南中，保持了指南的新颖性。2018 年 4 月又进行了另一次修订，专门针对 nmCRPC 的患者（特征性病例 1）。此次修订允许合并本指南 2013 年发布以来的后续文献。对从 2013 年 2 月至 2014 年 2 月（2014 年修订），2014 年 2 月至 2015 年 2 月（2015 年修订）和 2015 年 2 月至 2018 年 4 月（2018 年修订，专门针对 nmCRPC 患者）进行了数据库文献的检索。检索策略是由经验丰富的文献管理员在研究的主要负责人的协助下设计并执行的。检索的关键词为 CRPC 治疗相关研究。

2014 年检索新发表 998 篇参考文献，其中有 662 篇复审后排除。剩下 336 项研究纳入指南。最终，37 项研究提供了 CRPC 治疗相关数据。修订版本中推荐使用镭-223 治疗 mCRPC。

2015 年的检索新发表 1150 篇参考文献，其中 1090 篇复审后排除。剩下 60 项研究纳入指南。最终，有 10 项研究（发表于 14 篇文献中）提供了 CRPC 治疗相关数据。修订版本中推荐在未接受过化疗的 CRPC 患者中使用恩扎卢胺及阿比特龙+泼尼松的治疗方案。

2018 年检索新发表 770 篇参考文献，其中 700 篇复审后排除。剩下 70 项研究纳入指南。最终，有 47 项研究提供了 CRPC 治疗相关数据。其中，包括 5 项 nmCRPC 相关数据。修订版本中纳入 nmCRPC 治疗相关信息。

AUA 命名规则：关联证据等级的陈述类型

AUA 命名规则明确地将陈述类型与证据等级、专家小组对于患者获益/风险的判断紧密相连（表 1）¹²。评价框架采用改良版的 GRADE 框架（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation）^{13,14}。AUA 将证据的等级评定为高，中或低（A，B 或 C）。“标准”：基于 A 或 B 级证据，直接支

持该观点陈述应该 (获益 > 风险) 或者不应该 (风险 > 获益) 实施。“**推荐**”：基于 C 级证据，直接支持操作应该 (获益 > 风险) 或者不应该 (风险 > 获益) 实施。“**可选**”：是非证据直接支持性指导，由于获益与风险相似或尚未明确，因此由临床医生或患者决定是否进行相应操作。“**可选**”可能也有 A, B 或 C 级的证据支持。需要强调的是，A, B 或 C 等级并不能反映潜在获益或风险的程度，这种等级仅与特定研究的方法学评价结果有关。对于一些临床问题，由于证据很少甚至没有，不足以做出询证医学基础上的推荐陈述，此时，专家组将以“**临床应用**”和“**专家意见**”两种形式基于专家小组共识给出陈述。如果专家组成员之间存在意见分歧，则使用改良的 Delphi 方法达成共识¹⁵。“**临床应用**”未必需要有文献证据，但该陈述表达的方是被泌尿科医师或其他临床医生普遍认同的临床处理方法。“**专家意见**”是指经过专家组协商一致达成的共识及陈述，该陈述观点基于小组专家成员的临床培训，经验，知识和判断，并也可没有文

表 1: AUA 命名-陈述类型以及证据等级

标准 ：基于 A 和或 B 级证据，指示性指导直接支持该操作观点陈述应该 (获益 > 风险) 或者不应该 (风险 > 获益) 实施。
推荐 ：基于 C 级证据，指示性指导该直接支持操作应该 (获益 > 风险) 或者不应该 (风险 > 获益) 实施。
可选 ：非证据直接支持指示性指导，由于获益与风险相等相似或不清楚尚未明确，因此由临床医生或患者决定是否进行相应操作。
临床应用 ：临床实践中普遍认同的处理方法，可无文献证据
专家意见 ：专家组成员基于临床培训，经验，知识和判断，协商一致达成的共识及陈述，可无文献证据

献证据。

小组选择和同行评审过程

专家小组是由美国泌尿科协会教育与研究公司 (AUA) 创建的。AUA 的指南实践委员会 (PGC) 选举了小组主席和副主席，然后由他们任命具有专科背景的泌尿科医生和肿瘤内科医生作为小组成员。

提名后，要求小组成员签署利益冲突 (COI) 声明，并在 AUA 交互式网站上提供特定详细信息。这些详细信息首先由指南监督委员会 (GOC) 进行审查，该委员会是 PGC 的一个成员小组委

员会，由 PGC 的副主席和另外两名成员组成。GOC 会确定个人是否存在与指南相关的潜在冲突。如果没有冲突，则由 AUA 司法与道德 (J&E) 委员会审核并批准被提名人的 COI。大多数小组成员可能与指南没有利益冲突。

AUA 进行了广泛的同行评审。指南的初稿分发给 56 名不同背景的同行人审稿人。其中有 30 人做出了评论。小组审查并讨论了所有提交的意见，并根据需要修订了草案。最终，指南提交至 PGC，申请批准。然后 AUA 董事会进行最终批准。所有修订也都经过了 PGC，科学与质量委员会和董事会的批准。小组的资金由 AUA 提供。小组成员的工作没有获得任何报酬。

第一类患者

无症状非转移性去势抵抗型前列腺癌

去势抵抗型前列腺癌 (CRPC) 首要临床表现之一就是在药物或手术去势后患者 PSA 升高。前列腺癌临床试验工作组 2 (The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2, PCWG2) 将 PSA 失败定义为睾酮在去势水平 (小于 50ng/dL) 以下，PSA 升高超过最低点至少 2ng/mL 或升高幅度高于最低点至少 25%，并可在三周后可加以验证。非转移性 CRPC 指 PSA 失败但影像学未发现远处转移的前列腺癌¹⁶。此类患者呈现相对常见的去势抵抗的最早期临床表现。

指南声明 1

对于高转移风险的非转移性去势抵抗型前列腺癌患者，泌尿外科医生应该在雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation treatment, ADT) 的基础上联合阿帕鲁胺或恩杂鲁胺 (标准; 证据级别: A)。

此前未曾有大型 III 期临床试验明确可以给非转移性 CRPC 患者带来受益的药物，直到 2018 年 2 月，阿帕鲁胺获得 FDA 批准成为非转移性 CRPC 患者的首个治疗药物。此外，恩杂鲁胺也被证明可为此类患者带来获益，并于 2018 年 7 月获得 FDA 批准。

阿帕鲁胺：阿帕鲁胺是一种可直接结合至雄激素受体 (androgen receptor AR) 配体结构域的非甾体类抗雄激素药物。与第一代抗雄药物比卡鲁胺相比，它与 AR 的亲合力至少提高了 7-10 倍。

阿帕鲁胺可以通过抑制活化 AR 核转运、抑制 AR 与肿瘤细胞 DNA 结合、阻止 AR 介导转录等三种途径抑制肿瘤细胞的生长¹⁷。

在双盲、随机、安慰剂对照的 III 期临床试验 SPARTAN 研究中, 1207 名非转移性 CRPC 患者以 2:1 的比例随机分配到试验组 (阿帕鲁胺 240mg/天) 或对照组 (安慰剂)⁸。入组患者均为非转移性 CRPC, PSA 倍增时间 ≤ 10 个月, 并持续接受 ADT 治疗。主要终点分析指出, 阿帕鲁胺组的中位无转移生存期 (metastasis-free survival, MFS) 为 40.5 个月, 而安慰剂组仅为 16.2 个月 (HR=0.28; 95%CI, 0.23~0.35; P<0.001)。相较于安慰剂组, 服用阿帕鲁胺可以使远处转移或死亡的风险降低 72%。中位总生存期 (overall survival, OS) 安慰剂组为 39.0 个月, 试验组并未达到 (HR = 0.70; 95%CI, 0.47~1.04; P=0.07)。由于该试验中 OS 需要进一步随访, 因此应用 MFS 作为替代指标。MFS 是指患者从随机入组到发生远处转移或死亡的时间, 以终点事件先发生日期为准。此外, 在关于次要终点的分析中, 与安慰剂相比, 试验组阿帕鲁胺组中患者无症状进展期 (HR = 0.45; 95%CI, 0.32~0.63; P<0.001) 和无转移生存期 (HR = 0.27; 95%CI, 0.22~0.34, p<0.001) 均明显延长。阿帕鲁胺组的中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 40.5 个月, 而安慰剂组为 14.7 个月 (HR = 0.29; 95%CI, 0.24~0.36; P<0.001)。阿帕鲁胺组中大约有 10.6% 的患者因不良事件中止治疗, 而安慰剂组仅为 7.0%。阿帕鲁胺组与安慰剂组中发生率超过 15% 的不良事件主要包括疲劳 (30.4% vs. 21.1%)、高血压 (24.8% vs. 19.8%)、皮疹 (23.8% vs. 5.5%)、腹泻 (20.3% vs. 15.1%)、恶心 (18.1% vs. 15.8%)、体重下降 (16.1% vs. 6.3%)、关节疼痛 (15.9% vs. 7.5%) 和摔倒 (15.6% vs. 9.0%)。发生率较低的不良事件包括骨折 (11.7% vs. 6.5%)、头晕 (9.3% vs. 6.3%)、甲状腺功能减退 (8.1% vs. 2.0%)、精神障碍 (5.1% vs. 3.0%) 和癫痫发作 (0.2% vs. 0%)。与甲状腺功能减退有关的不良事件评级均为 1 级或 2 级, 且在开始接受阿帕鲁胺治疗后不久出现, 需进行药物治疗。因此, 在接受阿帕鲁胺治疗中需观察甲状腺功能变化, 尤其是对已知患有甲状腺功能减退症患者需进行甲状腺刺激素的监测。

恩杂鲁胺: 恩杂鲁胺作为一种新型的 AR 信号抑制剂, 可以与雄激素竞争性结合受体, 也可抑制 AR 的核易位、DNA 结合和共激活剂募集。相较于比卡鲁胺, 该药与 AR 的结合亲和力提高了

5-8 倍¹⁸。

PROSPER 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验, 旨在评估恩杂鲁胺在非转移性 CRPC 患者中的疗效和安全性¹⁹。入组标准为未发生远处转移的去势抵抗型前列腺癌患者 (Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, NM-CRPC), PSA 倍增时间 ≤ 10 个月 (中位时间为 3.7 个月) 且 PSA ≥ 2 ng/mL。根据纳入标准, 最终 1401 名患者在接受持续 ADT 治疗的基础上被随机分配 (2:1) 为试验组 (恩杂鲁胺 160mg/天) 或安慰剂组。初次 OS 中期分析中, 恩杂鲁胺组中 103 例患者 (11%) 和安慰剂组中 62 例 (13%) 发生死亡, 两组患者均未达到中位 OS; 然而, 与安慰剂相比, 恩杂鲁胺的相对死亡风险降低了 20%。截止至 2017 年 6 月, 恩杂鲁胺组共有 219 位患者 (23%) 发生转移或死亡, 而安慰剂组则有 228 位 (49%)。在 36.6 个月的随访期内, 相较于安慰剂组的 14.7 个月, 恩杂鲁胺组患者的中位 MFS 大概延长了约 22 个月 (HR = 0.29; 95%CI 0.24~0.35; P<0.001)。另外, 恩杂鲁胺组患者无 PSA 进展期相较于安慰剂组的中位时间大约延长了 33 个月, PSA 进展的相对风险降低了 93% (恩杂鲁胺: 37.2 月, 安慰剂: 3.9 月; HR = 0.07; P<0.001)。恩杂鲁胺组中有 87 例患者 (9%) 中因不良事件而终止治疗, 而安慰剂组为 28 例 (6%)。恩杂鲁胺组 32 例 (3%) 和安慰剂组 3 例患者因不良事件导致的死亡。包括惊厥、高血压、中性粒细胞减少、记忆障碍和主要的心血管事件等不良事件都多见于恩杂鲁胺组。

在 STRIVE 试验中, 139 名非转移性和 257 名转移性 CRPC 患者在接受持续 ADT 治疗的基础上随机分配 (1:1) 为试验组 (恩杂鲁胺 160mg/天) 或对照组 (比卡鲁胺 50mg/天)²⁰。试验组患者中, 无论是否发生远处转移服用恩杂鲁胺均可提高患者 PFS, 但在 NM-CRPC 患者中, 相较于比卡鲁胺组患者中位 PFS 为 8.6 个月来说, 恩杂鲁胺组的中位 PFS 并未达到 (HR = 0.24; 95% CI: 0.14~0.42; P<0.001)。恩杂鲁胺组中 91% 的患者 PSA 较基线相比下降 $\geq 50\%$, 76% 的患者下降 $\geq 90\%$, 而比卡鲁胺组中仅 42% 的患者 PSA 较基线相比下降 $\geq 50\%$, 12% 的患者下降 $\geq 90\%$ 。另外, 相较于比卡鲁胺, 服用恩杂鲁胺可以降低大于 76% 的影像学进展或死亡风险, (HR=0.24; 95% CI, 0.10~0.56), OS 并未报道。试验组中常见不良事件包括疲劳、背痛、潮热、跌倒、高血压、头晕和食欲下降。

指南声明 2

对于高转移风险的 NM-CRPC 且不希望或无法使用标准疗法的患者，建议泌尿外科医生给予患者持续 ADT 治疗并动态观察（推荐；证据等级 C）。

由于所有药物都具有潜在的副作用，而目前只有标准疗法被证实可为患者带来获益，因此，专家组认为对于不希望或无法采用标准疗法的患者，除给予持续 ADT 治疗外不建议给予其他任何治疗（即观察）。鉴于目前暂无证据表明除标准疗法以外的任何治疗会对临床结果产生影响，因此，专家组认为如果条件允许，应鼓励此类患者进入临床试验。

指南声明 3

对于不希望或无法使用标准疗法或观察的高转移风险的 NM-CRPC 患者，泌尿外科医生可推荐应用二代雄激素合成抑制剂（即阿比特龙+泼尼松）治疗（可选择；证据等级 C）。

对于不希望或不能接受标准治疗，并且不愿意仅行 ADT 治疗的患者，尽管目前缺乏关于除此之外其他治疗利弊的充分证据，但该类患者仍希望接受其他治疗。由于阿比特龙联合泼尼松可以为转移性 CRPC 和高危的转移性激素敏感性前列腺癌患者带来显著的生存获益，因此，对于该类患者阿比特龙加泼尼松可以作为另一选择。

阿比特龙：阿比特龙一种是 CYP17A 羟化酶和裂解酶的不可逆抑制剂，可以抑制 C21 孕酮前体向 C19 肾上腺雄激素、DHEA 和雄烯二酮的转化²¹。除可以应用于先前接受过化疗的转移性 CRPC 的治疗，该药物近期已被 FDA 批准用于治疗高危的转移性激素敏感性前列腺癌以及未接受化疗的转移性 CRPC。尽管与其他现有疗法（例如酮康唑或第一代抗雄激素）相比，该药物耐受性良好，但由于阿比特龙可以使 CYP17A 上游的盐皮质激素水平升高，故而可致高血压、低血钾、水肿和疲劳等症状，因此，推荐服用阿比特龙的期间需与低剂量泼尼松联合使用，以降低与治疗相关的 ACTH 及其伴随的副作用。

在该患者人群中应用阿比特龙之前，泌尿外科医生应对患者的风险及获益进行全面考量，尤其是针对合并严重基础病的患者。其次，由于暂无证据指出该种治疗方案可以带来生存获益，因此证据级别为 C 级。

指南声明 4

除外临床试验，泌尿外科医生不应为 NM-CRPC 患者提供全身化疗或免疫疗法。（推荐；证据等级：C）

近期已有多种药物（例如多西他赛、各种免疫检查点抑制剂）被证实可以为转移性 CRPC 患者带来生存获益，然而仅有部分药物被证实可为 NM-CRPC 患者带来临床益处。因此专家组强烈反对为 NM-CRPC 提供全身化疗或免疫疗法。

在所有推荐使用的药物中，只有 Denosumab 在 NM-CRPC 背景下进行系统性研究²²。研究指出，相较于安慰剂，Denosumab（120mg/月，ih）可以延迟影像学证实的骨转移发生，但对 QOL 或 OS 不会产生影响。另外，由于该药物仅中度延迟三个月的骨转移并且具有包括颌骨坏死等明显副作用，故而被 FDA 拒绝批准其应用于治疗 NM-CRPC。

鉴于明显的毒副作用以及未知的获益，因此专家组建议在该患者人群不要应用化疗或免疫疗法。

第二类患者**无症状或轻微症状并既往未接受多西他赛化疗的转移性去势抵抗型前列腺癌**

无症状或轻微症状并既往未接受多西他赛化疗的转移性去势抵抗型前列腺癌（Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, mCRPC）是目前最为常见的 CRPC 的类型。这类患者是指为体内睾酮水平达去势状态、PSA 失败、影像学检查证实远处转移性并既往未接受多西他赛化疗。与第三类及第四类患者的主要区别是有无合并因前列腺癌引起的临床症状。具体指患者是否需要常规服用阿片类镇痛药物以缓解因转移灶所引起的疼痛，如果患者需要服用止痛药物以减少疼痛，则不在此类别之中。鉴于认识到这些重要的定义，因此本小组提出了以下声明：

指南声明 5

对于无症状或轻微症状、之前未曾接受多西他赛化疗并且一般状况良好的 mCRPC 患者，推荐给予阿比特龙加泼尼松、恩杂鲁胺、多西他赛化疗或 Sipuleucel-T（标准；证据等级：A[阿比特龙+泼尼松和恩杂鲁胺]/B[多西他赛和 Sipuleucel-T]）。

目前,阿比特龙联合泼尼松、恩杂鲁胺、多西他赛和sipuleucel-T 免疫疫苗均被 FDA 批准用于治疗未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者。同时,也有相关临床试验证实上述药物都可为患者带来生存获益。

阿比特龙:阿比特龙联合泼尼松治疗目前已被证实可以提高未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者影像学 PFS 和 OS。在 COU-AA-302 研究中^{23,24},1088 位未曾接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者随机分配为试验组(阿比特龙 1000mg/天+泼尼松 5mg/bid)或对照组(安慰剂+泼尼松 5mg/bid)。该项研究的主要终点是无影像学进展生存期及 OS。如前所述,服用阿比特龙的患者影像学无进展期较安慰剂组明显改善并且差异具有统计学意义(HR=0.53, P<0.001)²³。研究结果同样指出,阿比特龙可以显著改善患者 OS(HR=0.81; 95%CI: 0.70~0.93; P=0.0033)²⁴。另外,虽然阿比特龙更易引起3-4级盐皮质激素相关不良事件和肝功能异常,但耐受性一般较好。

恩杂鲁胺:在一项名为 PREVAIL 的随机、双盲的临床III期研究中,Beer 等随机将 1717 例患者分配为试验组(恩杂鲁胺 160mg/天)和安慰剂组²⁵。纳入标准为无症状或轻度症状、先前并未行细胞毒性类药物的化疗、服用酮康唑或阿比特龙。最终研究结果指出,在 22 个月的中位随访时间内,恩杂鲁胺可以显著降低 mCRPC 患者的影像学进展风险(HR=0.19; 95%CI: 0.15~0.23; P<0.001)和死亡风险(死亡风险降低29%; HR=0.71; 95%CI: 0.60~0.84; P<0.001),并且延迟化疗开始时间(HR=0.35; 95%CI: 0.30~0.40; P<0.001)。另外,疲劳和高血压是服用恩杂鲁胺最为常见的不良事件。

多西他赛:多西他赛是一种微管组装和解聚的有效抑制剂。在 TAX-327 试验中⁴,1006 名一般状况良好的 mCRPC 患者随机分配为多西他赛组(多西他赛 75mg/m² 每三周或 30mg/m² 每周+泼尼松 5mg/bid)或米托蒽醌组(米托蒽醌 12mg/m² 每周)。鉴于先前研究证实米托蒽醌相较于安慰剂仅改善患者症状,对生存期并无太大影响,而该试验主要终点为生存期,因此米托蒽醌有效地充当着“安慰剂”的角色²⁶。最终研究结果证实,每三周多西他赛 75mg/m² 化疗联合泼尼松组患者的中位生存期为 18.9 个月,而米托蒽醌组为 16.5 个月,多西他赛 75mg/m² 每三周化疗可以显著改善患者生存期(死亡 HR: 0.75; P=0.009)。然而多西他赛 30mg/m² 每周化疗与米托蒽醌之间并未观察到明显的生存差异。该项研究强有力地支持:在 mCRPC 患者给予多西他赛

联合泼尼松。但有以下两个重要的警告,尤其是与之后新型药物进行对比时需牢记。首先,该项研究纳入人群中多数患者具有症状(第三类人群)。其次,在每三周应用多西他赛化疗的患者中有 26% 的患者发生一次或多次严重不良事件,11% 的患者因不良事件而中止治疗。SWOG 9916 的临床研究中⁵,674 名 mCRPC 患者随机分配接受 12 个周期的多西他赛和雌莫司汀或米托蒽醌和泼尼松。研究结果证实,接受多西他赛的患者相较于米托蒽醌中位生存期有所改善(17.5 vs. 15.6月, P=0.02),无进展生存期显著延长(6.3 vs. 3.2月, P<0.001),降低了 20% 的死亡风险。多西他赛相关的副作用会导致患者延迟化疗,直到其症状消失或完全放弃该种治疗。因此对于倾向于接受多西他赛化疗的患者,泌尿外科医生应对其风险及获益进行充分讨论。

Sipuleucel-T:基于 IMPACT 研究结果⁹,免疫制剂 Sipuleucel-T 被 FDA 批准用于治疗 mCRPC。在该项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中,512 名无症状或轻度症状且一般状况良好的 mCRPC 患者按照2:1的比例被随机分配接受Sipuleucel-T 或安慰剂。研究结果指出 Sipuleucel-T 组的患者中位生存期为 25.8 个月,而安慰剂组为 21.7 个月。另外,与安慰剂相比, Sipuleucel-T 可使死亡相对风险降低 22% (HR=0.78; P=0.03)。但接受 Sipuleucel-T 治疗的患者很少(<10%)表现出临床、血清学或影像学方面反应,因此,对于PSA下降或影像学表现好转期望值过高的患者不推荐给予 Sipuleucel-T 治疗。

总而言之,阿比特龙联合泼尼松、恩杂鲁胺、多西他赛和 Sipuleucel-T 被认为是该类患者的标准疗法,然而上述药物的应用最佳次序目前尚无定论。但根据一般原则,首先考虑提供毒副作用最小的药物,另外,也需考虑包括给药方式的便捷等因素。因此,泌尿外科医生应充分告知患者所有选择,并允许他们根据自己的喜好和治疗相关目标进行决策。

指南声明 6

对于不希望或无法使用标准疗法的无症状或轻微症状、之前未曾接受多西他赛化疗并且一般状况良好的 mCRPC 患者,泌尿外科医生可推荐应用第一代抗雄激素疗法如酮康唑加类固醇或观察(可选择;证据等级 C)。

由于现有的抗雄激素药物(比如卡鲁胺、尼鲁米特、氟他胺或酮

美国泌尿外科协会（AUA）

去势抵抗型前列腺癌（CRPC）

康唑联合类固醇）的毒副作用较小，因此在上述情况下，仅推荐应用现有的抗雄药物。

支持给予该类患者应用其他药物的临床研究证据较少，并且级别较低，然而也有人建议抗雄药物的停用可能对 mCRPC 的治疗产生获益。但关于支持停用抗雄治疗的临床研究多为观察性²⁷⁻²⁹，其次，目前仅有一项关于该类问题的随机对照试验结果指出抗雄药物的停用并不会带来生存获益³⁰。

抗雄激素类药物：尽管抗雄激素类药物（氟他胺、比卡鲁胺和尼鲁米特）常用，但该类药物会引起胃肠道不适和肝毒性在内的毒副作用。

酮康唑：酮康唑是一种口服的雄激素合成抑制剂，通过发挥对 CYP11A 和 CYP17A 的弱抑制作用而减少肾上腺和肿瘤组织雄激素的合成。由于可能会诱发恶心和肝毒性，因此必须与类固醇替代物一起服用。

最后，少许患者不希望接受任何治疗或等待症状发作时才考虑进行治疗，鉴于当前关于该类情况研究较少，因此专家组认为这种方法也是一种合理的选择。故而，对于该类患者，无论如何应根据个人喜好和治疗目标选择较为恰当的治疗方式。

第三类患者

一般状况良好、之前未接受多西他赛化疗且具有症状的 mCRPC

该类患者指体内睾酮水平达去势、PSA 失效、影像学检查证实、有症状的、远处转移的、并且既往未接受多西他赛化疗的患者。与第二类患者的区别主要依据是患者是否有远处转移症状。首先，除外其他病因，必须具有明显可归因于转移性疾病的症状。其次，患者在自觉疼痛时定期服用阿片类止痛药以缓解可归因于转移的疼痛，并达到可接受控制水平。最后，如果患者需要常规服用止痛药物以缓解由前列腺癌所诱发的疼痛，也应归属于此类。

指南声明 7

一般状况良好、之前未接受多西他赛化疗且具有症状的 mCRPC 患者，推荐泌尿外科医生给予患者阿比特龙联合泼尼松、恩杂鲁胺或多西他赛（标准；证据等级 A [阿比特龙联合泼尼松和恩杂

鲁胺]/B[多西他赛]）。

阿比特龙联合泼尼松：之前提及的 COU-AA-302 的研究指出在中位时间超过 4 年的随访期间内，服用阿比特龙较安慰剂可显著延长 OS 并且在临床或统计学上都具有意义。其次，该项研究指出未接受化疗的 mCRPC 患者服用阿比特龙的安全性良好²⁴。虽然阿比特龙仅在无症状和症状轻微的 mCRPC 患者中进行了随机对照 III 期临床试验，但由于该类药物的作用机制与酮康唑相似，并且具有显著姑息性和骨相关获益。因此，目前阿比特龙已被 FDA 批准应用于具有症状的 mCRPC 患者，即第三类患者。

恩杂鲁胺：如前所述，PREVAIL 临床试验表明，恩杂鲁胺可显著降低未接受过化疗 mCRPC 的影像学进展和死亡风险。该项研究在中期分析后便被终止，其结果表明，恩杂鲁胺可以推迟首次化疗时间、首次骨相关事件发生时间、软组织部分或全部应答时间、PSA 进展时间及增加 PSA 下降超过 50% 事件的发生率²⁵。

多西他赛：如前所述，TAX-327 和 SWOG-9916 均支持应用多西他赛三周方案治疗有症状的 mCRPC 患者⁴⁵。相较于米托蒽醌，多西他赛可以显著改善患者骨痛症状（35% vs. 22%；P=0.08），另外生活质量也有所改善。最新的研究结果指出，多西他赛三周方案与米托蒽醌组患者的三年生存率分别为 18.6% 和 13.5%（P=0.005），两组患者中位生存期相似³¹。另外，接受多西他赛化疗的 CRPC 患者生存获益程度与患者的年龄、一般状况或基线 PSA 水平无关。

指南解读 8

对于不希望或无法使用标准疗法的一般状况良好、之前未接受多西他赛化疗且具有症状的 mCRPC 患者，泌尿外科医生可推荐应用酮康唑联合类固醇，米托蒽醌或放射性核素治疗（可选择；证据等级 C [酮康唑]/B [米托蒽醌]/C [放射性核素治疗]）。

酮康唑：对于有症状且既往未接受化疗的 mCRPC 患者，目前尚无研究指出酮康唑的应用可以带来明显的 OS 获益。另外，由于酮康唑会诱发治疗相关的大量副作用，因此，目前推荐应用更有效的 CYP17A 抑制剂如阿比特龙。

米托蒽醌：与多西他赛化疗方案相比，拓扑异构酶抑制剂米托蒽醌的应用并不会为 mCRPC 带来生存获益⁴。其主要用于一般状况较差、有症状 mCRPC 患者（如不适合多西他赛化疗）。另外，

美国泌尿外科协会 (AUA)

去势抵抗型前列腺癌 (CRPC)

米托蒽醌可为有症状的患者中产生姑息效应，Tannock 等人指出接受米托蒽醌联合泼尼松治疗的患者中，29%的患者产生姑息效应，而对照组仅为 12% (P=0.01)²⁶。

放射性核素：对于全身广泛转移、骨受累症状明显的患者，可给予包括 Samarium-153 或锶 89 在内的全身性放疗可能会产生获益；但该治疗方式通常只适用于对姑息性化疗反应不佳且不适用于局部外放疗（例如 EBRT）的患者^{32,33}。另外，骨髓抑制的发生会对化疗药物的使用产生影响，故而，应用放射性核素治疗之前需充分考虑骨髓抑制等相关风险。关于第六类患者是否可以应用 Samarium-153，仍需要进一步讨论。

指南声明 9

对于骨转移症状明显的一般状况良好、既往未接受多西他赛化疗且未发生内脏转移的 mCRPC 患者，泌尿外科医生可推荐给予镭-223 (标准；证据等级 B)。

镭-223：镭-223是一种可以释放 α 粒子的放射性药物，其能够诱导肿瘤细胞发生双链 DNA 断裂，并且可以最大化地减少对周围骨髓暴露程度。其治疗骨转移灶主要依赖化学性质与钙离子相似、 α 放射性粒子的释放和对肿瘤细胞杀伤作用的短半衰期产物的生成。相较于锶 89 等其他放射性核素，其 α 粒子的放射半径较短，作用范围局限并且对周围健康组织破坏较少，因此，镭-223 是目前认为用于治疗患有明显骨痛症状且非内脏转移的 mCRPC 患者较为合适的治疗方式。

在一项纳入标准为既往接受或未接受多西他赛化疗、影像学证实未发生内脏转移并患有明显症状的进展性 mCRPC 的 III 期临床研究中，研究结果指出，相较于安慰剂，镭-223 可以提高患者中位生存期 (14.9 vs. 11.3 月，HR = 0.695, 95%CI: 0.581~0.832; P=0.00007)，延迟首次 SRE 的发生时间 (15.6 vs. 9.8 月，HR=0.658, 95%CI: 0.522~0.830; P=0.00037)，并且改善患者 QOL¹¹。入组患者每四周行六次 50 kBq/kg 的静脉注射，3 或 4 级中性粒细胞减少和血小板减少的发生率较低，分别为 2.2% 和 6.3%³⁴。

指南声明 10

对于之前未接受多西他赛化疗、一般状况良好并症状明显的

mCRPC 患者，泌尿外科医生不应给予雌莫司汀或 Sipuleucel-T。 (推荐；证据等级 C)。

雌莫司汀：虽然雌莫司汀可以同时具有细胞毒性和激素两种治疗效应，但先前研究指出其烷基化剂作用并不会对 OS 产生影响。Petrylak 等人研究结果指出，接受多西他赛联合雌莫司汀的患者 OS 为 17.5 个月，米托蒽醌联合泼尼松为 15.6 个月 (P=0.02)⁵。然而，Tannock 等人研究指出单药多西他赛化疗也可获得相似生存获益，因此，目前认为生存获益多归因于多西他赛，而非雌莫司汀。由于雌莫司汀毒副作用明显，因此，目前不建议常规使用⁴。包括抗雄激素撤除、替代性抗雄激素和雌激素衍生物（如二乙基间苯二酚和雌莫司汀）在内的二线激素剥夺疗法已被用于研究是否可以治疗 ADT 失败的 mCRPC 患者，然而，对于患有明显症状且未接受化疗的 mCRPC 患者，上诉药物对 OS 的作用并不明显。

Sipuleucel-T：与 FDA 适应症一致，目前 Sipuleucel-T 免疫治疗仅用于无症状或症状轻微的 mCRPC 患者（第二类患者），不推荐对有明显症状且需服用止痛药物的患者使用⁹。其次，肿瘤负荷大，内脏转移或侵袭性高的患者（预测寿命少于 12 个月）对免疫疗法的应答率偏低。

第四类患者

有症状、一般状况差、既往未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者。

临床试验通常不纳入一般状况较差 (ECOG 3-4) 的患者。因此，大多数关于此类患者的管理数据来自于合格患者（一般状况良好）的随机试验以及一些较小的临床试验。即使一个为多西他赛“不适合”的患者设计的 III 期临床试验 (ALSYMPCA 评估镭-223)，仍然只纳入一般状况良好 (ECOG 0-1) 的患者。然而，即使患者的一般状况较差，也存在某种安全治疗应该考虑并接受。若患者的一般状况较差且与 Pca 相关时，则会因有效治疗而改善。因此，必须在治疗前就该治疗对患者生活质量的风险和获益进行深入的探讨，从而进行个性化的治疗

指南声明 11

对于有症状、一般状况较差、既往未接受多西他赛化疗的

mCRPC 患者，予以阿比特龙联合强的松，或恩杂鲁胺治疗。

(可选；证据等级 C 级)

FDA 在对 COU-AA-302 研究的数据进行中期分析后，批准阿比特龙联合强的松用于 mCRPC 患者，[该疗法独立于多西他赛](#)。随访分析显示，该类患者的总体生存获益显著改善。值得注意的是，COU-AA-302 研究只适用于一般状况良好的患者，但专家组认为，即使是一般状况较差的患者，阿比特龙联合强的松也可以作为化疗的替代疗法。

有关恩杂鲁胺的进一步讨论，请参考第一、二、三类患者

指南声明 12

对于有症状、一般状况较差、既往未接受过多西他赛化疗、不愿或无法接受阿比特龙联合强的松，或恩杂鲁胺治疗的 mCRPC 患者，予以酮康唑联合类固醇，或放射性核素治疗。(可选；证据等级 C 级)

酮康唑：有研究证明，酮康唑具有抗 mCRPC 作用，在患者无法接受阿比特龙联合强的松治疗时，酮康唑是一种可行的替代疗法。关键是要认识到酮康唑具有相当的毒副作用（前文在讨论第一类患者时已述）。

放射性核素治疗：钷-153 和锶-89 并未显示出生存获益，但可以缓解患者的骨痛。这些将在第六类患者进一步讨论。镭-223 在该类患者中的应用如下文。

指南声明 13

对于有症状、一般状况较差、既往未接受过多西他赛化疗的 mCRPC 患者，特别是一般状况较差的原因与 PCa 相关时，予以多西他赛或米托蒽醌治疗。(专家意见)

mCRPC 患者一般状况较差可能与多种因素有关，但两种主要的因素是：1、与 PCa 本身有关，2、与 PCa 无关。例如，既往一般状况良好的患者，其癌症转移到骨骼和肝脏中时，可能会出现严重的疼痛、虚弱、体重减轻和其他与癌症进展相关的症状，此类患者可能从治疗中获益。若患者长期患有慢性疾病（例如糖尿病，心脏病，关节炎，肝硬化或者其他疾病），[这些疾病可能在前列腺癌诊断明确前已存在](#)。在这种情况下，有效治疗癌症不会

改善该患者状况。

多西他赛：多西他赛被认为是 mCRPC 患者的标准治疗方案，对于有症状的患者，它有助于生存获益及缓解症状。大多数一般状况较差的患者不适合化疗，但对于部分患者，若其存在与 PCa 相关的疾病，极可能在化疗中获益。这种方法必须由化疗经验丰富的医生谨慎地执行。此外，调整化疗剂量和周期可增加患者耐受性。

米托蒽醌：米托蒽醌 1996 年获批上市，两项随机试验均证明其可以缓解 mCRPC 患者的症状，但不能延长总生存期。然而，可以将其作为多西他赛，或有临床症状且一般状况较差患者的二线疗法。就像前面提到的，所有[临床试验的参加者一般状况均较好](#)，所以在一般状况较差的患者中使用时必须谨慎。如果一般状况较差与癌症进展无关，则不建议进行任何形式的全身化疗。

指南声明 14

对出现骨转移相关症状，一般状况较差、未接受过多西他赛化疗的非内脏转移 mCRPC 患者，特别是当一般状况较差的原因与骨转移相关时，建议镭-223 治疗。(专家意见)

镭-223 可用于缓解非内脏转移的患者的骨痛。在一般状况良好的患者中，镭-223 显示出生存获益。若第四类患者的一般状况较差和骨痛相关，其可能从镭-223 治疗中获益。

指南声明 15

出现症状，一般状况较差且未接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者，不建议 sipuleucel-T 治疗。(推荐；证据等级 C 级)

IMPACT 试验分析显示，sipuleucel-T 治疗 6 个月后才出现与其相关的生存获益，即降低患者疾病负担以及改善一般状况。此试验中的大多数患者未接受过化疗（18.2%的患者接受过多西他赛化疗），所有参与者均为 ECOG 0 或 1，80%以上为 ECOG 0。

因此，预期寿命较短的 mCRPC 患者使用 sipuleucel-T 获益有限，出现症状且一般状况较差的患者很难从 sipuleucel-T 中得到显著的生存获益，因此应选择其他治疗方案。

第五类患者

有症状、一般状况良好，既往接受过多西他赛化疗的mCRPC患者。

鉴于 PCa 患者在发病早期（通常为非转移性前列腺癌）接受激素治疗，可能已经发展为 CRPC（基于血清学进展），但未伴有转移或症状。因此，对于接受过多西他赛治疗的 mCRPC 患者来说，早期应用多西他赛等药物有助于改善一般状况及缓解症状。虽然这些患者的一般状况足以接受许多后续治疗，但后续治疗旨在使其保持良好的一般状况而不增加额外显著毒性。因此，针对此病人群体应选择合适后续治疗方法。

指南声明 16

接受过多西他赛化疗、一般状况良好的 mCRPC 患者，予以阿比特龙联合强的松，或卡巴他赛，或恩杂鲁胺治疗。若患者在多西他赛化疗前接受过阿比特龙联合强的松治疗，则予以卡巴他赛，或恩杂鲁胺治疗。（标准；证据等级 A 级：阿比特龙/B 级：卡巴他赛/C 级：恩杂鲁胺）

在过去 6 到 7 年，对于症状轻微甚至无症状，只存在血清学或放射学进展 CRPC 患者来说，早期使用多西他赛是治疗的一种趋势。许多接受过多西他赛治疗但失败的患者一般状况尚可，甚至部分患者仍未出现疾病相关症状。因此，在选择多西他赛化疗后的治疗方案时，首先要考虑的就是风险收益比以及如何维持良好的生活质量。由此看来，阿比特龙联合强的松，或恩杂鲁胺显示出次于卡巴他赛等药物静脉化疗的临床获益。此外，前者急性毒性明显较低，患者长期服用未出现显著累积毒性。相反，后者显示出累积骨髓毒性（全血细胞减少）和神经毒性，对于多西他赛导致的周围神经病变患者而言，阿比特龙联合强的松，或恩杂鲁胺是其最佳选择。虽然还没有比较这些药物、显示其测序信息的随机临床试验，但患者对这两种药物均表现出较好的反应。

根据 III 期临床试验的结果，FDA 批准阿比特龙联合强的松应用于未接受化疗的患者，越来越多患者在接受多西他赛化疗后建议阿比特龙联合强的松方案，在疾病进展后，恩杂鲁胺获益优于卡巴他赛。

阿比特龙：在 III 期试验（COU-AA-301）中，1195 名多西他赛治疗失败的患者予以 1000mg 阿比特龙联合强的松或安慰剂。在

12.8 个月的中位随访时间内，阿比特龙+强的松组较安慰剂组总生存期及无进展生存期明显改善且差异具有统计学意义（14.8 月 vs. 10.9 月；HR:0.65；P<0.001 和 5.6 月 vs. 3.6 个月；P<0.001），临床试验期间阿比特龙联合强的松表现良好，但不良事件增加，特别是与盐皮质激素过量有关的不良事件。

卡巴他赛：卡巴他赛是另一种与微管蛋白结合的紫杉烷，其用于临床是因为在对其他紫杉烷有抗性的肿瘤模型中表现出临床前活性。一项开放、随机的 III 期临床试验，比较了卡巴他赛静脉注射（25 mg/m²）联合口服强的松与米托蒽醌静脉注射（12 mg/m²）联合口服相同剂量强的松，均每三周一次。在这项试验中，755 名接受过多西他赛治疗的患者被随机分为两组，接受卡巴他赛治疗的患者表现出总生存时间改善（15.1 个月 vs. 12.7 个月）和无进展生存期改善（2.8 个月 vs. 1.4 个月）。卡巴他赛更易导致腹泻，但其主要毒性表现在血液学方面，其中 82% 的患者发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少，8% 的患者出现发热性中性粒细胞减少，5% 患者死亡。FDA 建议对最易患中性粒细胞减少症的患者（老年人及有大剂量放疗史的患者）预防性使用中性粒细胞生长因子。鉴于需要静脉给药，临床获益更小而毒性更大，因此卡巴他赛在此类患者中临床效果次于阿比特龙联合强的松，或恩杂鲁胺。

恩杂鲁胺：I/II 期数据显示，无论患者既往是否接受过化疗，均出现了血清学和放射学改善。随后一项双盲、安慰剂对照的 III 期 AFFIRM 试验纳入 1199 名接受过多西他赛化疗的患者，口服恩杂鲁胺 160 mg/天或安慰剂，OS（主要终点）倾向于恩杂鲁胺（18.4 个月对 13.6 个月）。恩杂鲁胺在所有次要终点也表现出显著统计学差异，包括 PSA 降低 50%，软组织应答、QOL 改善、PSA 进展时间延迟、放射学 PFS 和首次 SRE 时间延迟的患者百分比。尽管实验组 800 名患者中有 5 名出现癫痫发作，但疲劳、腹泻和潮热才是其主要副作用。恩杂鲁胺 2012 年 8 月由 FDA 批准上市，是另一种适用于此类患者的高活性口服剂，且毒性最小。

指南声明 17

对于一般状况良好且接受过多西他赛化疗的 mCRPC 患者，若不愿或无法接受阿比特龙联合泼尼松，或卡巴他赛，或恩杂鲁胺治疗，予以酮康唑+皮质醇。（可选；证据等级 C 级）

美国泌尿外科协会（AUA）

去势抵抗型前列腺癌（CRPC）

许多临床试验表明大剂量酮康唑对于此类患者的效果如下:50%的患者 PSA 下降幅度大于 50%，**可测量的疾病反应较少**，中位进展时间为 5-8 个月。一项研究表明该治疗的临床获益与以下 3 个方面相关：1、既往对抗雄激素治疗的反应；2、治疗前 PSA 倍增时间；3、疾病的分级分期。虽然酮康唑具有较低的应答率、较短的进展时间和较阿比特龙联合泼尼松更高的显著毒性发病率，但对于不能接受阿比特龙联合强的松的患者仍然是一种可行的替代方案。

指南声明 18

对于一般状况良好，多西他赛治疗效果良好的 mCRPC 患者（后因副作用停药），可继续予以多西他赛治疗。（可选；证据等级 C 级）

多西他赛有助于 mCRPC 患者延长生存期并改善生活质量。然而，长时间持续使用多西他赛会导致累积的、渐进的、非血液学的毒性（如神经性病变），这可能会抵消患者在该药中血清学、影像学或症状性获益。使用**具有内置禁药期的间歇疗法**可以延长多西他赛的整体疾病控制期，通过尽可能多的化疗时间来改善可逆性副作用并最大程度地提高患者的总体生活质量。非随机数据和一项随机实验表明，少数患者可以在多次间断给药的情况下仍对药物敏感。显然，这些药物**禁药期**可持续 4-5 个月，随后的非治疗期也可能持续数月。**合理的假设是，既往接受多西他赛治疗的患者临床获益最大，并在复治前停药时间越长的患者，越可能从使用多西他赛的治疗中受益。具备这些特征的患者以及已经从先前的毒性中恢复的患者，可考虑在该药物下架前重新尝试使用。**

指南声明 19

对于一般状况良好，接受过多西他赛化疗的非内脏转移 mCRPC 患者，若具有骨转移相关症状，予以镭-223 治疗。（标准；证据等级 B 级）

在癌症治疗过程中，癌症会转移到骨骼。多西他赛等化疗药物可以抑制骨髓功能，同时延长生存期并提高生活质量。Parker 等人的一项研究，纳入患者的 57%都曾接受过化疗，证明了镭-223 的有效性。与 EBRT 等其他治疗方法一样，其副作用包括贫血

和血小板减少。与未接受过化疗的患者相比，那些既往接受过化疗的患者发生此类副作用的风险更高。

第六类患者

有症状、一般状况较差，既往接受过多西他赛化疗的 mCRPC 患者。

美国临床肿瘤学会（ASCO）已发布关于晚期实体瘤患者，特别是有关最后几个月治疗的建议。ASCO 越来越提倡重视患者的生活质量，并着重于症状管理。生命最后几个月的治疗可能会影响终末期护理，增加成本及不必要的症状管理。一般状况较差的患者（ECOG 3 或 4）不建议行进一步治疗。

<http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/american-society-of-clinical-oncology/>

指南声明 20

对于一般状况较差且接受过多西他赛化疗的 mCRPC 患者，予以改善症状为主的姑息治疗。对于部分患者，酌情予以阿比特龙+泼尼松，或恩杂鲁胺，或酮康唑+类固醇，或放射性核素治疗。（专家意见）

姑息治疗是一种跨学科、整体性的治疗方法，用于晚期前列腺癌等疾病，保证患者预后。它包括改善身体、心理、精神及社会症状。姑息的目的是预防和减轻痛苦，保证患者及其家庭良好的生活质量。晚期前列腺癌患者因骨痛、疲劳和体重减轻而衰弱，姑息性放疗可作为部分患者控制骨痛的一种选择。对他人的依赖增加和失去控制的感觉会导致焦虑和抑郁，以及尿路梗阻、继发于脊髓压迫的无力、淋巴水肿和贫血等其他症状。应该进行以患者为中心，关注患者个人及家庭目标的全面评估和治疗。综合姑息治疗通常需要多学科协助，不同专业的人员协同评估和治疗晚期前列腺癌患者的复杂需求

阿比特龙：阿比特龙适用于无法接受药物或外科治疗、既往接受过多西他赛化疗的 CRPC 患者。使用方法和剂量信息如前文所述。

恩杂鲁胺：恩杂鲁胺用于既往接受过多西他赛治疗的 mCRPC 患者。AFFIRM 研究发现，恩杂鲁胺能显著延长化疗后 mCRPC 患者的生存期。使用方法和剂量信息如前文所述。

美国泌尿外科协会（AUA）

去势抵抗型前列腺癌（CRPC）

酮康唑：既往接受过多西他赛化疗且一般状况较差的 mCRPC 患者可以予以酮康唑治疗，但毒性较强。使用方法和剂量信息前文所述。

放射性核素治疗：在 2004 年一项关于放射性钐-153 (^{153}Sm) 与非放射性钐-153 (^{153}Sm) 治疗 CRPC 患者骨痛症状的前瞻性、随机、双盲临床 III 期研究中，Sartor 等将 152 名具有前列腺癌骨转移痛的患者随机 (2:1) 纳入试验组 (接受放射性 ^{153}Sm 治疗)。纳入标准为既往接受药物或外科手术去势，但疾病进展、骨扫描阳性，在 100mm 视觉模拟量表上的疼痛评分大于 30mm 或每天使用相当于 60mg 吗啡口服剂量的阿片类镇痛药，Karnofsky 的表现为少于 50%，预期寿命超过 4 个月。排除标准为给药后 8 周内开始激素治疗或 6 周内开始放射治疗，病理性骨折，脊髓压迫，既往半身放疗，血液系统异常，肾或肝功能不全，对磷酸盐化合物过敏以及既往接受放射性药物或双磷酸盐治疗 6 个月。患者每天填写两次疼痛及镇痛记录。静脉注射盲法药物；4 周后，52 位安慰剂患者中有 28 位未能获得满意的疼痛缓解。此时不再采用盲法，28 人中有 22 人选择接受放射性 ^{153}Sm 治疗。作者认为， $1\text{mCi/kg}^{153}\text{Sm}$ 可以安全有效的缓解 CRPC 患者的骨痛症状。副作用为轻度骨髓抑制。治疗后 3-4 周，最低白细胞和血小板计数平均分别为 $3,800/\mu\text{L}$ 和 $127,000/\mu\text{L}$ 。大约 8 周后，计数恢复到基线。血小板或白细胞未出现 4 级下降。

关于钐-153 的多项非随机试验未显示明确的不良事件和结局。联用钐-153 与多西他赛等研究的结局及不良事件同样不确切。镭-223 主要用于一般状况良好的患者，没有数据表明镭-223 在此类患者中比标准的放射性药物更具优势。

指南声明 21

对于一般状况差且接受过多西他赛化疗的 mCRPC 患者，不建议全身化疗或免疫治疗。（专家意见）

没有足够的证据表明此类患者从中获益。潜在的危害远远大于获益，因此不应予以这些治疗。

骨健康指南声明（不针对任何一类患者）

转移性前列腺癌患者骨并发症的风险增加与以下因素有关。首先，前列腺癌的中位发病年龄为 60 多岁，这意味着转移性前列

腺癌的患者平均年龄可能为 70 多岁（或更高），显然此类患者是与年龄相关的生理性骨密度降低的高危人群。其次，当复发性 PCa（例如 ADT）患者骨密度进行性下降时就应该采取干预措施，一旦达到可测量的骨量减少或骨质疏松的程度，极可能使患者骨折风险增加，对于非转移性前列腺癌患者亦是如此。此外，在晚期前列腺癌患者中，骨骼是最常见的转移部位，病程中的该部位存在转移的患者多达 70%。

指南声明 22

对于 CRPC 患者，予以骨保护治疗（如钙片，维生素 D），防止骨折等骨相关事件的发生。（推荐；证据等级 C 级）

关于使用钙片及维生素 D 来降低接受激素治疗患者骨密度损失的已发表数据令人困惑，且存在争议。造成这种困惑的部分原因是由于所研究群体不同（老年患者，无癌症的女性，绝经后的女性，接受 ADT 治疗的前列腺癌患者等）、维生素 D、补充钙剂量不同以及无法模拟维生素 D 在实验室环境下对肠道吸收钙的生理作用。

维生素 D：一项对 9000 多名 60 岁及以上患者的随机对照试验的荟萃分析报告显示，在大剂量维生素 D（700-800 IU/天）情况下，实验组髌部骨折的相对风险较单纯钙或安慰剂组降低了 26%，非椎骨骨折的相对风险降低了 23%，但是在 400 IU/天（一种常用于多种维生素制剂的剂量）的情况下没有观察到获益。另一项研究总结了接受 ADT 治疗的前列腺癌患者的 12 项补充钙和维生素 D 的临床试验的结果，表明 200-500 IU/天的维生素 D 剂量不足以防止骨密度的损失。

钙：唑来膦酸和地诺单抗的常见副作用是由于低钙血症需要剂量调整或停用，因此，向使用此类药物的患者提供补充钙维持治疗似乎是合理的。然而，单独补充钙（500-1000mg/天）并不能防止 ADT 引起的骨密度损失。此外，补充钙可能并非无害，因为流行病学研究表明，尽管存在矛盾的数据，但钙的摄入与发生心血管疾病和前列腺癌（包括致命前列腺癌）的风险相关。

因此，我们不能对长期服用 ADT 导致骨密度下降的前列腺癌患者使用补充钙和维生素 D 提出明确的建议。选择推荐这些补充剂的从业者应该意识到潜在的风险和益处。

指南声明 23

对于骨转移的 mCRPC 患者，予以地诺单抗或唑来膦酸来预防骨相关事件的发生。（可选；证据等级 C 级）

地诺单抗：**秩配体**及其抑制剂是参与骨转换的重要分子。

RANKL 是破骨细胞**功能和生存**的重要驱动因子。地诺单抗是针对 RANKL 的人单克隆抗体，可抑制破骨细胞介导的骨破坏。有研究证明地诺单抗可以增加接受 ADT 治疗的非转移性前列腺癌患者的全髌、股骨颈和腰椎的骨密度，降低椎体骨折的发生率。在随后一项纳入 1900 多名 mCRPC 患者的随机试验中，相较于静脉注射唑来膦酸，皮下注射地诺单抗可推迟严重不良事件发生时间（20.7 个月 vs. 17.1 个月）。地诺单抗会导致更显著的低钙血症（13% vs. 6%）。因此，在使用时建议补充钙并监测血清钙水平。地诺单抗无需根据血清肌酐进行剂量调整，但 22% 接受唑来膦酸治疗的患者需要根据肾功能进行基线剂量调整，另外 15% 的患者需要在研究期间因血清肌酐进行额外剂量调整。下颌骨坏死在两种药物中并不常见（2% 地诺单抗，1% 唑来膦酸）。基于这些数据，地诺单抗和唑来膦酸都可以被认为是备选方案，但地诺单抗在比较中显示了良好的疗效，因此被列为首选。

唑来膦酸：双膦酸盐是一类有效的骨吸收抑制剂，研究证明这类药物中的某些可以降低乳腺癌和多发性骨髓瘤中骨并发症的发生率。唑来膦酸是唯一一种对 mCRPC 患者有益的双膦酸盐。在一项 III 期随机试验中，每 3 周静脉注射 4mg 唑来膦酸：1) 使 SREs 的发生率降低 36%，2) 与安慰剂相比，较长的治疗时间（24 个月）可以持续获益，即使是出现过一次 SRE 的患者同样可以获益。这种疗法存在下颌骨坏死，低钙血症和肾毒性等副作用，但较罕见。后两种方法要求在每次给药前根据血清肌酐和血清钙结果进行适当的药物剂量调整。

放射性核素治疗：静脉注射放射性核素可减轻骨转移病人的疼痛。最初，锶-89 在短期内改善了部分患者的疼痛，但存在中度至重度骨髓毒性，这可能与其延长的半衰期有关。钐-153 已经在两项随机试验中显示，可在疼痛的骨转移患者中产生镇静效果，并且血液学毒性较轻，这可能与其半衰期较短有关，也证明了安全地应用多种剂量治疗的可能性。单就毒性而言，钐-153 较锶-89 小，因此考虑优先使用。

未来的发展方向

在过去的 15 年里，有关 CRPC 的药物研发取得了巨大的进步。这些进步使得 FDA 批准了多种用于 CRPC 患者的系统疗法，以减轻其疼痛，最大程度降低疾病不良影响及延长生存期。

未来的研究。到目前为止，每种药物对 mCRPC 患者生存的影响仍然是微不足道的，**仅需几个月即可衡量**。为进一步提升治疗效果，更好地指导未来的治疗发展，现阶段疾病的研究必须着眼于前列腺癌生物学的整体，结合对 CRPC 分子的整体理解以及对当前治疗的耐药机制研究，继续投入以便发现、调查和确认新的重要候选目标。

与其他几种实体瘤相比，前列腺癌药物研发的一个明显不足是缺乏有助于更好地进行个性化治疗的预测性生物标志物。鉴于相当多的患者当前无法从 FDA 批准的药物中获益或获益甚微，所以在考虑优化风险/收益时，这一点极其重要。

除了继续研发针对 mCRPC 患者的新药外，我们还必须确定治疗的最佳顺序，特别是针对类似途径的药物，以便在考虑疗效和成本效益的情况下使用。另外一个应该优先考虑的领域是研究如何科学合理的组合，最大限度地发挥药物的抗肿瘤作用。

在过去的十年里，我们对 mCRPC 的机制的理解有了长足的进步，因此新疗法不断涌现。不幸的是，mCRPC 仍然是一种致命的疾病。因此，研究使用更有效的药物来最大限度地提高 ADT 的疗效，以及在设计良好并且得到支持的临床试验中研究替代的联合治疗策略至关重要。

美国泌尿外科协会 (AUA)

去势抵抗型前列腺癌
(CRPC)

美国泌尿外科协会 (AUA)

去势抵抗型前列腺癌
(CRPC)