

Research Progress in the Treatment of Castration-resistant Prostate Cancer

Luming Li Hui Xu*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Prostate cancer is a prevalent disease among middle-aged and elderly men, with its incidence and mortality rates steadily increasing in China. Radical surgery, radiotherapy, and chemotherapy are viable treatment options for patients diagnosed with early-stage prostate cancer. However, the majority of patients present at intermediate or advanced stages, often accompanied by distant metastasis, significantly impacting their quality of life. Nevertheless, advancements in science and technology have led to rapid innovations in the treatment of advanced prostate cancer, substantially extending patient survival time. Nonetheless, selecting an appropriate treatment plan remains a clinical challenge. This paper aims to review current therapeutic approaches for castration-resistant prostate cancer.

Keywords

prostate cancer; castration-resistant prostate cancer; drug therapy

去势抵抗型前列腺癌治疗的研究进展

李路明 徐辉*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

前列腺癌是中老年男性的常见疾病之一, 中国前列腺癌的发病率、死亡率呈逐年升高趋势。早期前列腺癌患者可以通过根治性手术或放化疗进行治疗, 然而多数前列腺癌患者就诊时已处于中晚期, 甚至已发生远处转移, 患者的生活质量受到极大影响。不过随着科技发展、诊疗水平日益提升, 晚期前列腺癌的治疗方式快速革新, 极大延长了患者的生存时间。但选择适合患者的治疗方案仍是临床难题, 论文将对目前去势抵抗性前列腺癌的治疗手段进行综述。

关键词

前列腺癌; 去势抵抗性前列腺癌; 治疗药物

1 引言

2022年美国男性肿瘤的发病率中, 前列腺癌、肺癌和结肠直肠癌几乎占到了一半(48%), 其中前列腺癌为27%。从2014年到2019年, 前列腺癌的发病率呈现出每年上升3%的态势, 约有一半的病例在确诊时已达到进展期^[1]。目前中国居民生活质量不断改善, 预期寿命逐渐延长, 人口老龄化问题日益凸显, 随着前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)筛查普及, 前列腺癌发病率呈现逐年上升的趋势。根据全国肿瘤登记地区数据显示, 前列腺癌位居中国

男性恶性肿瘤发病率的第6位, 死亡率的第9位。2022年中国前列腺癌新发病例数约为125646例, 死亡病例数约为56239例^[2]。因此, 积极探索和深入研究前列腺癌的诊疗仍然任重道远。

2 CRPC的定义和发生机制

通过药物或手术方式对雄激素进行消耗、抑制或剥夺已然成为最重要的前列腺癌治疗手段, 而针对已经发生转移的患者, 或治疗后复发的患者, 雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)、雄激素受体信号抑制剂(androgen receptor signalling inhibitor, ARSI)和化疗占据了更为主要的地位。尽管这种治疗方法在最初应用时通常是有效的, 但ADT的反应却往往会伴随着雄激素剥夺抵抗性前列腺癌(又称去势抵抗型前列腺癌, castration resistant prostate cancer, CRPC)的复发甚至同时合并远处转移病灶, 即转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)。既往的主流观点倾向于认为CRPC的发

【作者简介】李路明(1996-), 男, 中国河北保定人, 在读硕士, 从事泌尿外科常见疾病研究。

【通讯作者】徐辉(1977-), 男, 中国黑龙江双鸭山人, 博士, 主任医师, 从事泌尿系肿瘤、前列腺增生等常见疾病研究。

生与一种雄激素非依赖性状态的产生有关,随着探索的不断深入,研究人员逐渐认识到在大多数 CRPC 病例中,雄激素信号通路的异常恢复同样是导致前列腺癌疾病进展的不可忽视的因素。大量数据提示雄激素受体在 CRPC 患者中的表达可能发生了异常升高,并且其常常与 PSA 水平的异常升高伴随出现;雄激素受体的异常过表达将在一定程度上降低雄激素发挥作用的阈值,提升组织对雄激素的敏感性而影响 ADT 的实际效果,甚至在某些情况下,这种异常的过表达可能导致组织对 ADT 后的低水平雄激素产生反应,进而重新启动雄激素依赖的肿瘤促进过程^[5]。更多的研究还发现,在对前列腺癌患者进行激素治疗后,肿瘤组织中的雄激素受体基因发生了显著的扩增,这一发现更凸显了雄激素-雄激素受体通路重新启动促进前列腺肿瘤发生发展的研究价值和临床意义。此外,早些年前的观察已经证实,即使进行了去势治疗并且血清中的雄激素水平显著下降,由于替代类固醇前体(如肾上腺雄激素)可能在瘤内产生雄激素,其在组织水平的消耗并不完全,将仍然持续低水平存在^[6]。上述问题都可能是发生 CRPC 的潜在作用机制,同时也揭示了对前列腺癌患者进行 ARSI 治疗的重要性。

3 CRPC 的治疗研究进展

3.1 雄激素受体靶向治疗

有了上述理论基础,研发人员对雄激素通路的受体抑制剂和通路相关酶抑制剂的药物开发大规模展开。其中,恩杂鲁胺被许多科研人员视为靶向药物开发的一个里程碑药物。作为一种竞争性雄激素受体拮抗剂,恩杂鲁胺与雄激素受体的结合亲和力相较于比卡鲁胺有了约 8 倍的提升^[5]。而与之对应的一种雄激素信号通路相关酶抑制剂是阿比特龙,该药物是一种 CYP17A1 酶的不可逆抑制剂,CYP17A1 酶是孕烯醇酮转化为脱氢表雄酮过程中的一种至关重要的酶,而脱氢表雄酮又是一个强效的雄激素生物合成前体。恩杂鲁胺与阿比特龙的相继问世从很大程度上影响了此后对于前列腺癌的药物治疗策略,特别是 2011 年和 2012 年发表于新英格兰医学杂志的两个重要的临床试验均发现,在对发生 CRPC 患者使用 ARSI 后,患者的总体生存情况有了显著改善^[6]。更加值得注意的是,上述发现有力地证明了即使发生了去势治疗抵抗,前列腺癌瘤体的发生发展仍然继续对雄激素受体信号通路展现出了依赖性,这一发现催生了更多的雄激素受体拮抗剂和雄激素受体通路相关酶抑制剂(如阿帕鲁胺和达洛鲁胺)的更新迭代。不仅如此,近些年多项研究更提出了在前列腺癌早期阶段就启动雄激素受体信号通路阻断的强化治疗策略。

然而,尽管有了诸多进展,随着 ARSI 的广泛使用,耐药问题也随之出现,很多接受 ARSI 治疗的患者出现了病情进展。这一情况凸显了针对 ARSI 耐药机制进行深入研究的重要性。一些针对前列腺肿瘤组织开展的测序研究指出,尽

管雄激素受体本身的改变在原发前列腺肿瘤组织中并不十分常见,在发生 CRPC 的组织中这种改变出现的频率却很高。不仅如此,更进一步的研究也表明前列腺肿瘤细胞可能通过基因扩增和过度表达雄激素受体、雄激素受体配体结合域突变、结构重排、组成型活性雄激素受体变体以及雄激素生物合成途径改变等多种复杂方式产生耐药。从理论角度来看,使用雄激素生物合成抑制剂如阿比特龙进一步降低前列腺癌患者体内的雄激素可以作为绕开雄激素受体改变的一个替代方法,而且实际上临床应用也发现患者在接受阿比特龙或恩杂鲁胺治疗后均可观察到临床指标的改善和长期缓解率的显著提升,而在先前从未接受过化疗的前列腺癌患者当中,这种临床指标的改善和长期缓解的获益更加明显^[7]。事实上,这也是前列腺癌内分泌治疗的核心方案之一。

3.2 化疗

化疗是另一种针对前列腺癌,特别是 mCRPC 的标准治疗方法。这一方法历史悠久,相对其他治疗方法可能有更为广泛的毒性和副作用,但也作为肿瘤治疗的一种终极手段发挥着重要作用。目前临床上针对 CRPC 的化疗主要采用的是基于紫杉烷的治疗方案。多西他赛早在 2004 就被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用于发生 mCRPC 的治疗,而相关报道显示多西他赛的应用可使患者的中位总生存期延长约 2~3 个月。但同时也应当注意,在所有接受多西他赛治疗的患者当中,只有约 12% 对治疗有较为良好的反应,而另一种化疗药物米托蒽醌的肿瘤反应率仅为 7%。临床上一旦多西他赛治疗未能取得理想效果,医生还可以选择卡巴他赛作为 mCRPC 的二线紫杉烷类化疗药物,该药物的中位总生存期相较于米托蒽醌在 III 期 TROPIC 试验中所展现出的中位总生存期延长了约 2~3 个月,但卡巴他赛的肿瘤反应率也仅为 14.4%。如此低的肿瘤反应率促使研究人员开展了更多关于新药的开发和试验,以培美曲塞为例,研究人员在曾接受过多西他赛治疗的前列腺癌患者当中评估了培美曲塞的疗效,结果显示仅有约 10.5% 的患者对该药产生了反应,并且患者容易受到其毒性的影响。

目前临床往往采用多种药物联合应用的方式对 mCRPC 进行治疗。以内分泌联合化疗为例,在与多西他赛联合应用的情况下,醋酸阿比特龙和泼尼松的组合在各项主要临床指标上均有较为明显的提升,包括细胞毒性药物的给药持续时间、前列腺癌相关疼痛的阿片类药物使用情况、血清中 PSA 的检出水平、无进展生存期以及总生存期^[8]。但值得注意的是,未接受过多西他赛药物治疗的患者的客观缓解率仅为 6.6%,即使接受了多西他赛药物治疗的患者其客观缓解率也仅为 14.8%^[9]。

3.3 免疫治疗

相比于前面几种治疗方法,免疫治疗是发展较快的一种新兴治疗方式。2010 年, P.W.Kantoff 等人的研究团队报道了一种名为 Sipuleucel-T(S-T) 的基于自体细胞免疫的治疗

性前列腺癌肿瘤疫苗, 数据显示该疫苗的应用可以降低发生转移的前列腺癌患者发生死亡的风险^[10], 在该项多中心、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验中, 研究人员发现与对照组相比, S-T 组的中位生存期延长了 4.1 个月, 并且还观察到 73% 的 S-T 组患者和 12.1% 的对照组患者表现出了提示 T 细胞增殖反应的高免疫反应。PROSTVAC(PRO) 是另一种针对基于痘病毒设计开发的疫苗, 在先期研究中该药物展现出了较为良好的耐受性, 且与对照相比, PROSTVAC 治疗组的患者死亡率降低了约 44%, 中位总生存期延长了约 8.5 个月^[11]。但在 2023 年报道的一项随机对照、双盲Ⅱ期临床试验中, 研究人员发现与空白对照组相比, PROSTVAC 治疗组的患者在 T 细胞反应的层面并未展现出显著的差异^[12]。另一种免疫治疗方案——免疫检查点抑制剂, 如易普利姆玛、纳武单抗、派姆单抗和阿替利珠单抗尽管在其他实体瘤中的临床研究中展现出了一定的治疗效果, 但在前列腺癌病例中的治疗效果尚有待进一步研究和探索。

3.4 分子靶点治疗

另一种新兴的治疗方案是分子靶点治疗。随着对前列腺癌发生发展机制的研究不断深入, 大量先前未知的靶点逐渐走入人们的视野, 如聚腺苷二磷酸核糖核聚酶 (PARP)、前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 和 PI3K 信号通路的药物。例如, FDA 于 2020 年批准的两种 PARP 抑制药物奥拉帕尼和卢卡帕尼可用于治疗患有影响同源重组 DNA 修饰基因的 CRPC 患者^[13]。类似的还有 NIR (PARP1/2 抑制剂)、TAL (一种具有最强捕获能力的 PARPi) 以及 VEL (一种具有最低 PARP 捕获活性和最短半衰期的 PARPi)。此外, PSMA 作为免疫靶标, 也用作靶向放射性配体的药物, Lutetium-177(177-Lu)-PSMA-617 是一种小型放射性标记 β 发射体, 可向表达 PSMA 的细胞传递 β 辐射, 并且对 PSMA 具有很强的亲和力, 应用中也在高达 51% 的 CRPC 病例中展现出了临床活性^[14], 并最终因其良好的初始反应和良好的安全性于 2022 年获得了 FDA 的认定。

4 总结与展望

近年来针对 CRPC 的新型治疗药物与方案相继问世, 虽均有一定疗效, 但都存在较大局限性。作为前列腺癌的终末阶段, 如何根据患者病情制定个性化治疗方案、优化不同类型药物应用顺序与组合, 以达到缓解症状、改善生活质量、延长生存期的目标, 仍需要进行大量的研究与探索。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2023,73(1):17-48.
- [2] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chinese medical journal*, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] Chen C D, Welsbie D S, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy[J]. *Nature medicine*, 2004, 10(1): 33-39.
- [4] Nishiyama T, Hashimoto Y, Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10(21): 7121-7126.
- [5] Tran C, Ouk S, Clegg N J, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer[J]. *Science*, 2009, 324(5928): 787-790.
- [6] Scher H I, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy[J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(13): 1187-1197.
- [7] Tannock I F, De Wit R, Berry W R, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(15): 1502-1512.
- [8] Berruti A, Pia A, Terzolo M. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365: 766-766.
- [9] Fizazi K, Scher H I, 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]. *The lancet oncology*, 2012, 13(10): 983-992.
- [10] Kantoff P W, Higano C S, Shore N D, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(5): 411-422.
- [11] Gulley J L, Borre M, Vogelzang N J, et al. Phase III trial of PROSTVAC in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(13): 1051.
- [12] Parsons J K, Pinto P A, Pavlovich C P, et al. A phase 2, double-blind, randomized controlled trial of PROSTVAC in prostate cancer patients on active surveillance[J]. *European Urology Focus*, 2023, 9(3): 447-454.
- [13] de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(22): 2091-2102.
- [14] Sartor O, De Bono J, Chi K N, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(12): 1091-1103.