

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

前列腺癌骨转移治疗的研究进展

李宁, 肖国有

引用本文:

李宁, 肖国有. 前列腺癌骨转移治疗的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(8): 641–646.

LI Ning, XIAO Guoyou. Advances in Treatment of Patients with Prostate Cancer Bone Metastases[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(8): 641–646.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1141>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

根治性外放射治疗与根治性前列腺切除术治疗局限性高危前列腺癌的疗效比较

Efficacy of Definitive External-beam Radiotherapy Versus Radical Prostatectomy on Clinically Localized High-risk Prostate Cancer Patients: A Retrospective Study

肿瘤防治研究. 2019, 46(12): 1113–1117 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0965>

前列腺特异性膜抗原PET/CT特异性分子显像在非前列腺癌诊断中的应用

Application of PSMA PET/CT Specific Molecular Imaging in Diagnosis of Non-prostate Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1022–1026 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0356>

雄激素剥夺疗法和免疫疗法在前列腺癌治疗中的研究进展

A Comprehensive Review of Androgen Deprivation Therapy and Immunotherapy on Prostate Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(10): 867–872 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0787>

一种与前列腺癌高转移细胞表面受体特异性结合的多肽片段的筛选及验证

Selection and Validation of Polypeptide Fragment Specially Locating on Surface of Highly Metastatic Prostate Cancer Cells

肿瘤防治研究. 2017, 44(9): 596–600 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0396>

HOXB13在前列腺癌中的作用及机制研究进展

Research Progress on Functions of HOXB13 in Prostate Cancer and Related Mechanisms

肿瘤防治研究. 2017, 44(8): 558–561 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0028>



杂志官网



微信公众号

前列腺癌骨转移治疗的研究进展

李宁综述, 肖国有审校

Advances in Treatment of Patients with Prostate Cancer Bone Metastases

LI Ning, XIAO Guoyou

Department of Nuclear Medicine, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China

Corresponding Author: XIAO Guoyou, E-mail: xgy725@aliyun.com

Abstract: The incidence of bone metastases is relatively high in prostate cancer (PCa) patients. Bone metastases not only cause pain and increase the risk of skeletal related events (SREs), but also have a significant impact on quality of life and shorten the overall survival of patients. In recent years, with the further understanding of the mechanism of bone metastases and the cross-talk between tumor cells and bone microenvironment, many new effective drugs have been developed and approved to inhibit the “vicious cycle” of bone metastases. The complications caused by bone metastases are reduced, which led to significant advances in the treatment of PCa bone metastasis. In this paper, we review the mechanism of PCa bone metastases, bone-targeting agents and non-bone specific anticancer drugs therapies.

Key words: Prostate cancer; Bone metastases; Treatment; Advances

摘要: 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 骨转移的发生率很高, 不仅引发疼痛、增加骨相关事件的风险, 还严重影响患者的生活质量以及缩短其生存期。近年来, 随着对PCa骨转移机制以及肿瘤细胞和骨微环境之间相关调控作用的认知不断深入, 许多新药被开发和批准用于抑制骨转移的“恶性循环”, 减少骨转移引起的并发症, 使PCa骨转移治疗取得重大进展。本文从PCa骨转移机制、骨靶向药物治疗和非骨特异性抗癌药物治疗研究进展方面进行综述, 以期临床医生提供更多的治疗选择。

关键词: 前列腺癌; 骨转移; 治疗; 进展

中图分类号: R737.25

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

在美国, 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是男性最常见的上皮性恶性肿瘤, 也是第二大癌症相关死亡常见原因^[1]。我国PCa的发病率低于欧美等发达国家, 但近年来呈快速增长趋势^[2], 且有超过70%的晚期PCa患者发生骨转移^[3]。骨转移导致骨代谢紊乱而引发骨相关事件 (skeletal related events, SREs), 如脊髓压迫、病理性骨折、高钙血症、骨肿瘤相关的外放射治疗及外科手术干预等, 不仅降低患者的生活质量, 还增加患者的

经济负担和死亡率^[4]。41.9%的PCa骨转移患者在确诊骨转移后2年内发生SREs, 因此, 降低SREs的发生率或延长SREs的发生时间对提高患者的临床疗效和降低经济负担至关重要^[5]。尽管最初对雄激素剥夺治疗的反应率超过80%, 不幸的是, 10%~50%的患者在确诊后的3年内进展为转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)^[6]。而骨痛是mCRPC患者的一个独立预后影响因素, 因此为mCRPC患者制定早期、个体化的治疗策略是改善患者预后的关键^[7], 本文就PCa骨转移机制及其最新治疗研究进展进行综述。

1 PCa骨转移的机制

近年来, 随着对PCa骨转移机制的研究不断深入, 研究人员构建了多种骨转移模型。最近, 有学者讨论了描述PCa骨转移的几种平行转移模型, 主流观点认为: 恶性前列腺癌细胞在骨转移过程中扮演着重要角色, 它们改变表型特征, 如

收稿日期: 2019-09-10; 修回日期: 2019-11-18

基金项目: 广西重点研发计划课题(桂科AB19110015)、广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S201633); 广西医药卫生自筹经费计划课题(Z20190595)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学附属肿瘤医院核医学科

通信作者: 肖国有(1963-), 男, 本科, 主任医师, 主要从事肿瘤影像诊断和核素治疗的研究, E-mail: xgy725@aliyun.com

作者简介: 李宁(1985-), 男, 硕士, 工程师, 主要从事核素治疗和肿瘤核医学、核技术应用的研究

对周围细胞的黏附力下降, 细胞迁移和侵袭能力增强^[8]。上皮-间质转化(EMT)理论认为: 上皮细胞向间质细胞转化是细胞骨架蛋白表达改变的结果, 这种改变降低了上皮细胞之间以及上皮细胞与基底膜之间的黏附并增加血管渗透性。EMT的发生是由于细胞黏附分子E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达被抑制和N-钙黏蛋白(N-cadherin)的表达被上调^[9]。循环前列腺癌细胞的归巢是由前列腺癌细胞表达的趋化因子受体4(CXCR4)介导的, 由于造血干细胞也表达CXCR4, 导致前列腺癌细胞向骨髓趋化^[8,10]。进入骨微环境的前列腺癌细胞通过整合素(如 $\alpha V\beta 3$ 或 $\alpha 2\beta 1$)介导与骨髓内皮细胞或其他细胞外基质蛋白黏附, 锚定于骨髓, 这些癌细胞或增殖或处于休眠状态^[8,11]。骨微环境中的PCa细胞分泌白细胞介素-6(IL-6)和甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)等细胞因子刺激成骨细胞高表达核因子- κB 受体活化因子配体(RANKL), RANKL与破骨细胞表面的核因子- κB 受体活化因子(RANK)结合而激活破骨细胞。活化的破骨细胞可降解骨基质, 增加基质内转化生长因子 β (TGF- β)等生长因子的释放, 促进PCa细胞生长, 形成“恶性循环”^[8]。绝大多数PCa骨转移灶表现为成骨性病变, 引发机械不稳定的编织骨形成。因此, 在前列腺癌骨转移中, 必须进行分子转换, 使平衡转向以成骨细胞为主的反应。这种转换机制目前尚未完全明确, 但有学者认为Dickkopf相关蛋白1(DKK1)参与调节转换, 因为在骨转移早期DKK1表达增加^[8,12]。

虽然前列腺癌骨转移已研究几十年, 但其转移机制尚未完全明确, 仍需要更多、更有效的临床前研究模型进行研究, 从而识别出新的、更有效的治疗靶点。

2 PCa骨转移的治疗进展

几乎所有的PCa骨转移患者在确诊后2年内出现首次SREs, 尽管接受抗吸收治疗, 2~3年内仍有15%~20%的患者发生骨折^[13]。为了降低PCa骨转移患者SREs的发生率, 目前主要使用骨靶向药物治疗和全身治疗。

2.1 骨靶向药物治疗

2.1.1 二磷酸盐 唑来膦酸(zoledronic acid, ZA)是第一种用于治疗PCa骨转移的靶向药物, 它是法尼基焦磷酸合成酶(farnesyl pyrophosphate synthase, FPPS)抑制剂, 而FPPS是甲羟戊酸途径的关键酶, 该途径的中间产物是控制蛋白质向细

胞膜转运的细胞内蛋白质异戊烯化所必需的, 蛋白质无法异戊烯化导致破骨细胞凋亡, 达到抑制骨吸收的目的^[14-15]。在ZA治疗mCRPC的Ⅲ期临床试验中, 入组的643例mCRPC患者被随机分为3组: ZA(静滴4 mg, 每3周1次)组($n=214$)、ZA 8/4(开始静滴8 mg, 随后减少至4 mg, 每3周1次)组($n=221$)和安慰剂组($n=208$)。试验结果表明: 与安慰剂组相比, ZA组显著降低mCRPC患者SREs发生率(分别为33.2%、38.5%和44.2%), 同时, ZA组显著延缓首次发生SREs时间(488天 vs. 321天, $P=0.009$)。此外, ZA还可以显著缓解mCRPC患者的骨痛, 虽然在治疗后的2年间各组的疼痛评分均有所增加, 但ZA治疗组的增加明显低于安慰剂组, 这种区别在治疗后的3、9、21和24月均能体现($P<0.05$)。遗憾的是, ZA未能延缓疾病进展、延长总体生存期(overall survival, OS)和提高患者生活质量^[16]。一项名为ALLIANCE的临床试验评估了ZA在转移性激素敏感性PCa患者中的疗效, 研究结果表明ZA未能延长首次SREs的发生时间。进一步亚组分析显示, 入组前发生SREs的患者, ZA具有延长首次REs发生的趋势($HR=0.56$)^[17]。Wirth等^[18]评估ZA(静滴4 mg, 每3周1次)治疗局部高危PCa患者(满足三者之一: PSA ≥ 20 ng/ml、淋巴结阳性或Gleason评分: 8~10分)的疗效, 中位随访4.8年后, ZA组14.7%的患者发生骨转移, 而对照组骨转移的发生率只有13.2%($P=0.65$), 该研究结果表明: 每3月使用1次ZA未能降低局部高危PCa患者骨转移的发生率。

静脉注射ZA的不良反应通常为Ⅰ~Ⅱ级, 只有少数患者出现严重并发症, 主要包括: 肾功能衰竭、下颌骨坏死、低钙血症和低磷酸盐血症等。约15%的患者会出现发热、劳累、肌痛、贫血等自限性急性期反应, 这些反应大多在静脉注射ZA1~2天后消失^[16]。

2.1.2 地诺单抗 地诺单抗(Denosumab)是特异性靶向RANKL的完全人源化的单克隆抗体(IgG₂单抗), 可以阻止RANKL和RANK结合, 抑制破骨细胞发展和活化, 减少骨吸收, 增加骨密度^[19]。一项随机双盲Ⅲ期临床试验比较Denosumab与ZA在延缓去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)骨转移中的疗效, 入组的1 904例CRPC随机分为Denosumab组(皮下注射120 mg, 每4周1次)和ZA组(静滴4 mg, 每4周1次), 结果显示, Denosumab组首次SREs中位时

间为20.7月，而ZA组为17.1月（ $HR=0.82$ ）。进一步亚组分析显示，与ZA相比，Denosumab可显著降低首次有症状SREs（ $HR=0.78$ （ $0.66\sim0.93$ ）， $P=0.005$ ）和首次及随后有症状SREs（ $RR=0.78$ （ $0.65\sim0.92$ ）， $P=0.004$ ）的风险^[20]。因此2010年Denosumab被批准用于包括PCa在内的实体瘤引起的SREs。对1 888例CRPC患者行安全性评估结果显示，Denosumab组严重不良反应发生率与ZA组相当（63% vs. 60%），而Denosumab组低钙血症发生率比ZA组高（13% vs. 6%， $P<0.0001$ ）。Hegemann等^[7]近期报道，Denosumab和ZA组治疗mCRPC导致下颌骨坏死率分别为2.3%和1.3%（ $P=0.09$ ）。尽管下颌骨坏死机制还知之甚少，但其危险因素已确定，主要包括联合化疗、不良口腔卫生或拔牙^[20]。

2.1.3 ^{89}Sr 和 ^{223}Ra 亲骨性放射性核素 ^{89}Sr 可有效缓解PCa骨转移引起的骨痛并于1993年被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准用于骨转移性疼痛治疗。 ^{89}Sr 是一种纯 β 射线发射的放射性核素， β 射线的最大能量为1.46 MeV，具有较强的骨组织穿透能力（3 mm）和较低的传能线密度（linear energy transfer, LET）。相比之下， α 核素具有超短的组织穿透性和高的LET，对肿瘤细胞具有更大的杀伤力，对周围正常组织和骨髓的毒性较小，在I期临床试验中， ^{223}Ra 治疗mCRPC患者显示出良好的安全性和耐受性^[21]。自2013年以来， ^{223}Ra 获得FDA批准用于mCRPC治疗。 ^{223}Ra 主要发射高能量、高LET和低组织穿透性（ <0.1 mm）的 α 粒子，使邻近癌细胞双链DNA被破坏，减少了其对周围正常细胞的损伤。 ^{223}Ra 的半衰期为11.43天， α 衰变分支比为93.5%， β 衰变分支比为3.6%， γ 衰变分支比为1.1%。 ^{223}Ra 是骨靶向放射性药物，进入体内后模拟并代替钙富集在骨转换增多的转移灶部位，其发射的高LET α 粒子诱发肿瘤细胞双链DNA断裂而起到杀死肿瘤细胞的作用^[22]。在纳入921例有症状的骨转移且无内脏转移的CRPC III期临床试验（ALSYMPCA）中，患者按照2:1比例随机接受50 kBq/kg ^{223}Ra 或安慰剂治疗，每4周1次、共6次。中期分析结果显示，与安慰剂组相比， ^{223}Ra 治疗组获得2.8月的生存获益（14.0月 vs. 11.2月， $P<0.001$ ）。此外， ^{223}Ra 治疗显著降低了SREs发生率，首次SREs发生的中位时间延长了5.8月（15.6月 vs. 9.8月， $P<0.001$ ）^[23]。肠道为 ^{223}Ra 主要的排泄途径，因此胃肠道症状是最常见的不良反应，

主要包括：恶心、腹泻、呕吐和外周水肿。3/4级血液系统不良反应的发生率很低^[23]，因此 ^{223}Ra 用于治疗无内脏转移的mCRPC患者可延长OS和降低SREs发生率。鉴于I/II期临床试验数据提示 β 核素放射性药物联合化疗可延长OS，而 α 粒子的性质更理想，研究者们正在进行一项II期临床试验（NCT02194842）用于评价 ^{223}Ra 联合恩杂鲁胺治疗mCRPC患者的临床疗效。

2.2 非骨特异性抗癌药物治疗

2.2.1 阿比特龙 阿比特龙（Abiraterone acetate, AA）不可逆地抑制 17α -羟化酶（CYP17）/C17，20-裂解酶活性，而CYP17是雄激素的主要合成酶，阻止雄激素的合成，同时AA也可以抑制睾丸和肾上腺分泌雄性激素，从而抑制PCa细胞的生长。在一项III期临床试验（COU-AA-302）中，入组的1 088例无症状或轻微症状的mCRPC患者按1:1接受AA或安慰剂治疗，中位随访22.2月后，AA组的中位OS长于安慰剂组（34.7月 vs. 30.3月， $P<0.01$ ），前者的影像学无进展生存期（radio-graphic progression-free survival, rPFS）亦长于后者（16.5月 vs. 8.3月， $P<0.001$ ）^[24]。基于该研究结果，2013年FDA批准AA用于治疗化疗前的CRPC患者。

一项名为LATITUDE临床试验在转移性、去势敏感性PCa患者中开展，中期分析结果显示，与安慰剂相比，AA能显著延长患者的中位OS（AA组未达到 vs. 安慰剂组34.7月， $P<0.001$ ），AA组和安慰剂组的中位rPFS分别为33.0月和14.8月（ $P<0.001$ ）。同时，该试验对AA治疗的安全性评价显示，最常见的不良事件（ $\geq 5\%$ ）是高血压、热潮红、低钾血症、头痛、泌尿道感染、上呼吸道感染、丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶升高等^[25]。基于该项研究结果，2018年FDA批准AA用于治疗高危转移性去势敏感性前列腺癌。STAMPEDE试验研究了新诊断的转移性、淋巴结阳性、局部高危晚期前列腺癌患者或根治性手术或放疗后复发的前列腺癌患者在雄激素剥夺治疗（androgen deprivation therapy, ADT）中添加AA的潜在益处，随访3年后，在ADT中添加AA可显著提高患者生存率（83% vs. 76%， $HR=0.63$ ， $P<0.001$ ）和降低发生SREs的风险（12% vs. 22%， $HR=0.46$ ， $P<0.001$ ）^[26]。

2.2.2 恩杂鲁胺 恩杂鲁胺（Enzalutamide）为雄激素受体（androgen receptor, AR）抑制剂，能竞争性抑制雄激素与AR的结合，也能抑制AR

的核转运和AR与DNA的相互作用,诱导细胞凋亡。2012年8月Enzalutamide被FDA批准用于治疗多西他赛化疗失败的mCRPC患者。在评价Enzalutamide治疗未经化疗的mCRPC患者的Ⅲ期临床试验(PREVAIL)中,发现其可降低患者30%的死亡风险($HR=0.70$, $P<0.0001$),此外,还可延长患者的中位OS(72% vs. 63%, $P<0.001$)和rPFS(65% vs. 14%, $P<0.001$)^[27]。PREVAIL试验的最终分析显示,与对照组相比,Enzalutamide降低患者68%($HR=0.32$ (0.28~0.37), $P<0.0001$)的影像学进展风险和23%($HR=0.77$ (0.67~0.88), $P=0.0002$)的死亡风险,中位rPFS时间延长14.6月(20.0月 vs. 5.4月),同时Enzalutamide可延长患者4月的OS(35.3月 vs. 31.3月)^[28]。Hussain等^[29]也报道,Enzalutamide治疗可显著延长非转移性去势抵抗性前列腺癌(nonmetastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC)无转移中位OS(36.6月 vs. 14.7月, $P<0.001$)。Enzalutamide治疗最常见的不良反应有虚弱/疲劳、高血压、恶心、潮热、眩晕和腹泻。基于该实验结果,Enzalutamide最近被批准用于治疗高危nmCRPC患者。

2.2.3 多西他赛 多西他赛(Docetaxel)为紫杉醇类的抗肿瘤药,通过干扰细胞的有丝分裂及分裂间期细胞功能所需的微管网络而起到抗肿瘤作用。Sweeney等^[30]研究发现,6周期的Docetaxel联合ADT较单独ADT治疗转移性PCa患者能获得13.6月的生存获益(57.6月 vs. 44.0月, $P<0.001$)。James等^[31]也报道,Docetaxel联合ADT治疗CRPC可显著延长OS。为了评估Docetaxel联合ADT方案(Doce ADT)治疗高危转移性未经激素治疗的PCa患者的OS,Wallis等^[32]开展了一项系统回顾和荟萃分析,入组5项随机临床试验数据,结果显示,Docetaxel联合ADT组对比单纯ADT组的OS($HR=0.75$ (0.63~0.91), $I^2=51\%$),证明Docetaxel联合ADT方案具有延长OS的作用。Docetaxel引起的不良反应较重,一项纳入2 659例Docetaxel化疗后患者的不良反应研究中,58.3%的患者出现不同程度的骨髓抑制,其中3~4级中性粒细胞和白细胞减少的发生率约为10.4%^[33]。

2.2.4 卡巴他赛 卡巴他赛(Cabazitaxel)是新型的紫杉醇类药物,其作用机制与Docetaxel类似,都是通过抑制微管蛋白的解聚,从而抑制细胞的有丝分裂和间期细胞的功能,导致细胞凋亡。在—项纳入755例—线Docetaxel化疗失败后的mCRPC患者的Ⅲ期临床试验(TROPIC)^[34]中,患者随

机分配接受Cabazitaxel联合Prednisone($n=378$)或Mitoxantrone联合Prednisone($n=377$)治疗mCRPC的中位OS分别为15.1月和12.7月($HR=0.7$ (0.59~0.83), $P<0.0001$),前者的中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)亦长于后者(2.8月 vs. 1.4月, $P<0.0001$)。基于该试验结果,2010年Cabazitaxel联合Prednisone被FDA批准用于治疗既往接受多烯紫杉醇治疗的mCRPC患者。

—项名为PROSELICA的非劣效性试验^[35]比较Docetaxel治疗后接受不同剂量(20 mg/m² (C20组) vs. 25 mg/m² (C25组)) Cabazitaxel治疗mCRPC患者的临床疗效和不良反应,试验结果显示,中位OS在C20组和C25组分别为13.4月和14.5月($HR=1.024$),C20组和C25组的PSA应答率分别为29.5%和42.9%($P<0.001$),C25组的PSA中位进展时间长于C20组(6.8月 vs. 5.7月, $HR=1.195$)。—项名为FIRSTANA的临床试验^[36]共纳入1 168例未经化疗的mCRPC患者,将他们随机分为3组: Cabazitaxel 20 mg/m² 每3周1次(C20组)、Cabazitaxel 25 mg/m² 每3周1次(C25组)和Docetaxel 75 mg/m² 每3周1次(D75组),三组的中位OS分别为24.5、25.2和24.3月(C20/D75的 $HR=1.01$, $P=0.997$; C25/D75的 $HR=0.97$, $P=0.757$),C20组和C25组的OS并不优于D75组。Kearns等^[37]对Cabazitaxel治疗的安全性评估显示,接受Cabazitaxel治疗最常见的不良反应为血液学毒性(如中性粒细胞减少症)和胃肠道症状(如腹泻、恶心、呕吐)。

2.2.5 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)是一种Ⅱ型跨膜糖蛋白,特异性地高表达于前列腺癌上皮细胞,成为治疗和显像中新的靶点^[38]。与以往的PSMA配体相比,高亲和力的PSMA配体PSMA-617具有更高的肿瘤背景摄取比^[39]。¹⁷⁷Lu发射能量适中的β粒子(0.49 MeV),具有较长的半衰期(6.7 d),可对肿瘤组织进行较长时间的照射,达到更佳的治疗效果。2015年,Kratochwil等^[40]首次应用¹⁷⁷Lu-PSMA-617靶向放射治疗1例前列腺癌患者,并用⁶⁸Ga-PSMA PET/CT显像和PSA的变化水平来评估疗效,经过2周期治疗后,患者转移灶几乎完全消失,PSA从38.0 ng/ml下降到4.6 ng/ml。在—项单臂、单中心的Ⅱ期临床试验中,共纳入30例标准治疗后疾病进展的mCRPC患者,其中87%的患者既往接受过至少—种化疗药物治疗,83%的患者既往接受过AA、Enzalu-

tamide或二者的联合治疗。随访结果显示,接受¹⁷⁷Lu-PSMA-617治疗后,57%的患者PSA下降>50%,中位PSA无进展生存时间为7.6(6.3~9.0)月,中位OS为13.5(10.4~22.7)月^[41]。一项用以评估mCRPC患者行第一个¹⁷⁷Lu-PSMA-617治疗周期后的反应和生存的Meta分析中,共纳入10项研究,总计455例mCRPC患者,分析结果显示,PSA有所下降和PSA下降>50%患者的合并比例分别为68.00%(63.55%~72.22%)和34.45%(30.14%~38.97%)。PSA有所下降患者OS的合并风险比为0.29(0.21~0.40),与PSA增高患者相比,OS差异有统计学意义($P<0.00001$),然而,PSA下降>50%患者OS的合并HR为0.82(0.54~1.25),与PSA增高患者相比,OS差异无统计学意义($P=0.39$)^[42]。因此,mCRPC患者接受¹⁷⁷Lu-PSMA-617第一个周期治疗后,大约2/3的患者PSA有所下降和1/3的患者PSA下降>50%。此外,治疗后PSA下降但下降程度未超过50%的患者显示生存获益。接受¹⁷⁷Lu-PSMA-617治疗最常见的不良反应为口干、恶心、疲劳及呕吐^[41]。

3 总结与展望

近年来,随着对PCa骨转移机制研究的不断深入,mCRPC的治疗取得了快速的发展,许多可以延缓患者骨转移时间、延长OS和改善生活质量的骨靶向药物和抗雄激素药物陆续被应用于临床,许多新药也正处于临床前试验或临床试验阶段。尽管取得了这些进展,但mCRPC患者的预后仍然很差,从根本上防治mCRPC仍是研究人员和临床医生的难题。探索新的治疗方案,靶向性、特异性地开发出新型有效的药物将成为该领域的研究重点。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA: Cancer J Clin, 2018, 68: 7-30.
- [2] 陈锐, 谢立平, 周利群, 等. 中国前列腺癌联盟成员医院前列腺穿刺活检现状的调查报告[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(5): 342-345. [Chen R, Xie LP, Zhou LQ, *et al.* Current status of prostate biopsy in Chinese Prostate Cancer Consortium member hospitals[J]. Zhonghua Mi Niao Wai Ke Za Zhi, 2015, 36(5): 342-345.]
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [4] Zhong Y, Valderrama A, Yao J, *et al.* Economic Evaluation of Treating Skeletal-Related Events among Prostate Cancer Patients[J]. Value Health, 2018, 21(3): 304-309.
- [5] Pereira J, Body JJ, Gunther O, *et al.* Cost of skeletal complications from bone metastases in six European countries[J]. J Med Econ, 2016, 19(6): 611-618.
- [6] Akaza H, Procopio G, Pripatnanont C, *et al.* Metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy: treatment patterns from the PROXIMA prospective registry[J]. J Glob Oncol, 2018, 4: 1-12.
- [7] Hegemann M, Maas M, Rausch S, *et al.* Current concepts and trends in the treatment of bone metastases in patients with advanced prostate cancer[J]. Asian J Androl, 2019, 21(1): 12-18.
- [8] Berish RB, Ali AN, Telmer PG, *et al.* Translational models of prostate cancer bone metastasis[J]. Nat Rev Urol, 2018, 15(7): 403-421.
- [9] Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(2): 69-84.
- [10] Gupta N, Duda DG. Role of stromal cell-derived factor 1 α pathway in bone metastatic prostate cancer[J]. J Biomed Res, 2016, 30(3): 181-185.
- [11] Sottnik JL, Daignault-Newton S, Zhang X, *et al.* Integrin $\alpha 2 \beta 1$ ($\alpha 2 \beta 1$) promotes prostate cancer skeletal metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30(5): 569-578.
- [12] Hall CL, Daignault SD, Shah RB, *et al.* Dickkopf-1 expression increases early in prostate cancer development and decreases during progression from primary tumor to metastasis[J]. Prostate, 2008, 68(13): 1396-1404.
- [13] Walz S, Maas M, Stenzl A, *et al.* Bone health issues in patients with prostate cancer: an evidence-based review[J]. World J Mens Health, 2019, 38(2): 151-163.
- [14] Qayoom I, Raina DB, Širka A, *et al.* Anabolic and antiresorptive actions of locally delivered bisphosphonates for bone repair[J]. Bone Joint Res, 2018, 7(10): 548-560.
- [15] Soares AP, do Espirito Santo RF, Sérgio Roberto Peres Line, *et al.* Bisphosphonates: pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 42: 212-217.
- [16] James ND, Sydes MR, Clarke NW, *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.
- [17] Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, *et al.* Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance)[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(11): 1143-1150.
- [18] Wirth M, Tammela T, Cicalese V, *et al.* Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS)[J]. Eur Urol, 2015, 67(3): 482-491.
- [19] Savvidou OD, Bolia IK, Chloros GD, *et al.* Denosumab: current use in the treatment of primary bone tumors[J]. Orthopedics, 2017, 40(4): 204-210.

- [20] Smith MR, Coleman RE, Klotz L, *et al.* Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events[J]. *Ann Oncology*, 2015, 26(2): 368-374.
- [21] Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, *et al.* A Phase I, open-label study of the biodistribution, pharmacokinetics and dosimetry of Radium-223 dichloride (²²³Ra dichloride) in patients with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(9): 1304-1309.
- [22] Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, *et al.* Radium-223 inhibits osseous prostate cancer growth by dual targeting of cancer cells and bone microenvironment in mouse models[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4335-4346.
- [23] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, *et al.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3): 213-223.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] James ND, de Bono JS, Spears MR, *et al.* Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(4): 338-351.
- [27] 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.
- [28] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, *et al.* Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(2): 151-154.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] James ND, Sydes MR, Clarke NW, *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.
- [32] Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, *et al.* Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(6): 834-844.
- [33] Al-Batran SE, Hozael W, Tauchert FK, *et al.* The impact of docetaxel-related toxicities on health-related quality of life in patients with metastatic cancer (QoliTax)[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(6): 1244-1248.
- [34] De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial[J]. *Lancet*, 2010, 76(9747): 1147-1154.
- [35] Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, *et al.* Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(28): 3198-3206.
- [36] Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, *et al.* Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial-FIRSTANA[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(28): 3189-3197.
- [37] Kearns B, Lloyd Jones M, Stevenson M, *et al.* Cabazitaxel for the second-line treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a NICE single technology appraisal[J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(6): 479-488.
- [38] Kaittanis C, Andreou C, Hieronymus H, *et al.* Prostate-specific membrane antigen cleavage of vitamin B9 stimulates oncogenic signaling through metabotropic glutamate receptors[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(1): 159-175.
- [39] Benesova M, Schafer M, Bauder-Wust U, *et al.* Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(6): 914-920.
- [40] Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, *et al.* [¹⁷⁷Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(6): 987-988.
- [41] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, *et al.* ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6): 825-833.
- [42] Kim YJ, Kim Y. Therapeutic responses and survival effects of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer: A meta-analysis[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(10): 728-734.

[编辑: 安凤; 校对: 杨卉]

作者贡献:

李 宁: 文献查阅, 论文设计、撰写及修改

肖国有: 论文的设计、指导和审核