

◇ 综 述 ◇

去势抵抗型前列腺癌治疗新进展

徐凌凡 综述 梁朝朝 审校

摘要 前列腺癌作为男性常见肿瘤之一,其发生机制尚未完全清楚。内分泌治疗仍是晚期前列腺癌主要的治疗方法,但大多数患者在经过 14~30 个月的治疗后逐渐发展为去势抵抗型前列腺癌(CRPC),成为治疗的一大难题。随着几种新型药物的获批,CRPC 的治疗也进入了新的阶段。现主要介绍了 CRPC 的概念、形成机制及主要治疗方法,并重点从药物作用机制及临床实验结果对药物治疗 CRPC 的新进展作一综述,包括抗雄激素药物、免疫制剂、分子靶向药物及其各自的代表药物如阿比特龙、Sipuleucel-T、BIBF-1120 等,为晚期前列腺癌的治疗提供新的选择。

关键词 前列腺癌;去势抵抗型;药物治疗

中图分类号 R 737.25

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)02-0276-04

前列腺癌在西方国家的男性肿瘤死亡因素中居于第 2 位^[1]。近年来,随着生活条件的改善及诊断方式的提高,前列腺癌的发病率在我国男性人群中逐年攀升。目前内分泌治疗是晚期前列腺癌主要的

治疗方法,但经过 14~30 个月的中位时间后难免发展为去势抵抗型前列腺癌(castrate-resistant prostate cancer,CRPC)。采取何种治疗方案是临床亟待解决的难题。现就药物治疗 CRPC 的新进展作一综述。

1 CRPC 的概念

去雄治疗(ADT)后的前列腺癌类型常见的有:雄激素非依赖性前列腺癌(AIPC)、激素非依赖性前列腺癌(HIPC)、激素抵抗性前列腺癌(HRPC)以及 CRPC。依据欧洲泌尿外科协会的最新指南,CRPC 的定义为:①血清睾酮浓度达到去势水平(< 1.73 nmol/L 或 50 ng/dl);②2 周内连续 3 次前列腺特异性抗原(PSA)升高,且 2 次 PSA 均较最低值升高 50%;③抗雄激素撤退后治疗无效;④内分泌治疗依然出现 PSA 升高或发生骨、其他脏器转移。CRPC 与 HRPC 最大的区别在于前者仍然对二线激素治疗有反应而后者则对任何内分泌治疗都产生抵抗^[2]。

2 CRPC 形成的机制

多种因子及信号通路参与了 CRPC 的形成,尤其是一些生理、生化因子在 CRPC 的发展演变中扮

2013-07-08 接收

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81370856)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院泌尿外科,合肥 230022

作者简介:徐凌凡,男,硕士研究生;

梁朝朝,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-

mail: Liang_chaozhao@163.com

[5] Cerfolio R J, Bryant A S, Maniscalco L M. A nondivided intercostal muscle flap further reduces pain of thoracotomy: a prospective randomized trial[J]. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(6):1901-6.

[6] Sugi K, Nawata S, Kaneda Y, et al. Disadvantages of muscle-sparing thoracotomy in patients with lung cancer[J]. *World J Surg*, 1996; 20(5):551-5.

The influence of avoid the intercostals nerve closure technique to the postoperative pain in thoracotomy

Peng Hao, Wang Ping, Gong Dongsheng, et al

(Dept of Cardiothoracic Surgery, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032)

Abstract Using survey forms and postoperative instantly nursing to record the patients' behaviors to research conventional closure technique(CCT) and avoid the intercostals nerves closure technique's(ECT) impact on patients with postoperative pain. The results suggest postoperative pain by ECT is less than that by CCT in conventional posterior-lateral incision surgery and anterolateral 7~15 cm small incision surgery.

Key words thoracotomy; avoid the intercostals nerve closure technique or edge closure technique; conventional closure technique; postoperative pain

演重要角色。生理学上认为睾丸以外的器官或组织仍有合成雄激素的功能,例如肾上腺、肾周脂肪组织以及前列腺癌细胞本身,导致手术去势治疗失效^[3]。生化机制则包括:核转录因子 κ B/p52 信号增强、蛋白激酶磷酸化、诱导 Her2/Raf1/丝裂原-活化蛋白激酶信号通路,即 MAPK/AP-1 轴,启动信号级联放大使雄激素受体(androgen receptor, AR) 活化^[4]。尽管对于 CRPC 的发生、发展机制研究较多,但其核心始终离不开 AR,因此,AR 一直作为 ADT 后前列腺癌治疗的靶点。

2.1 AR 的活化 在雄激素作用下,AR 进行磷酸化、二聚体形成、转位至细胞核内与雄激素反应原件结合,导致目的基因转录激活,从而使 AR 得以在低浓度雄激素环境下活化,其机制可能有如下几种:① 扩增 AR 基因使 AR 表达增加;② 前列腺癌细胞对雄激素敏感性增高;③ AR 配体结合域突变使 AR 配体特异性增宽,即 AR 识别特异性降低,能与其他一些甾体激素结合而活化;④ AR 共调节因子活性的改变。AR 共调节因子目前有伴侣蛋白(包括热休克蛋白)、组蛋白和染色质修饰蛋白,连接转录结构到 AR 的因子^[5]。另外,包括 AKT 等其他生长因子信号转导途径的激活以及 Bcl-2 等抗凋亡基因的上调表达也与前列腺癌细胞适应低雄激素环境有关。

2.2 非依赖 AR 的旁路信号通路的活化 前列腺癌细胞内可能存在其他一些与 AR 信号通路完全无关的信号旁路。Bcl-2 是一种重要的凋亡抑制基因,在正常前列腺组织中几乎无 Bcl-2 的表达。然而,在 CRPC 的动物模型及前列腺癌根治术的术后标本中都发现有 Bcl-2 的过表达^[6]。相关文献^[7]表明,PI3K/AKT 信号转导通路也参与了信号旁路的活化。Qi et al^[8]发现 HER2/neu 能活化 AKT,从而引起 AKT 和 AR 的相互作用,细胞能在雄激素撤退的情况下继续生长。持续活化的 AKT 过表达能加速前列腺癌细胞(如 LNCaP 细胞)的生长。

2.3 上皮-间质的相互作用 前列腺癌组织的基质成分与前列腺癌细胞的侵袭、转移有重要关系,对于 CRPC 的发生可能也有一定作用。前列腺癌细胞单独进行培养或基质进行混合培养,对去除雄激素的反应完全不同,去势后前列腺癌细胞的凋亡需要基质细胞的 AR,而非上皮细胞的 AR。为此,相关研究^[9]显示,CRPC 的发生可能与上皮与基质之间的竞争作用有关。正常前列腺组织中,雄激素通过旁分泌的方式介导前列腺上皮与基质间相互作用,

维持着上皮与基质间的平衡;去除雄激素后,AR 信号减弱,促使基质细胞产生促凋亡信号,从而导致上皮细胞凋亡。而在 CRPC 组织中,由于 AKT 或 ERK 信号通路的存在,能够对抗由基质细胞产生的促凋亡信号,使得前列腺癌细胞能够在去除雄激素的环境下继续生存。

3 CRPC 主要的治疗方法

CRPC 为前列腺癌终末期的表现,患者血清 fP-SA/tPSA 持续升高,伴有骨或淋巴结转移的多表现为疼痛、恶病质。对于晚期前列腺癌的治疗当前的治疗主要有:① 二线激素治疗尤其对于骨转移的骨骼保护性治疗;② 细胞毒性药物治疗;③ 姑息性治疗。

4 CRPC 药物治疗的新进展

4.1 抗雄激素治疗 CRPC 能够通过下丘脑-垂体轴以外的体系进行雄激素的生化合成。这也给 CRPC 的治疗提供了新的靶点——抑制雄激素的合成途径。

4.1.1 阿比特龙 细胞素 CYP17 酶复合体作为雄激素生物合成的重要物质,广泛存在于睾丸、肾上腺、前列腺肿瘤组织中,阿比特龙可以选择性并不可逆地阻断细胞素 CYP17 酶复合体,从而阻断睾酮的生成。de Bono et al^[10]通过实验发现阿比特龙联合泼尼松可显著延长多西他赛化疗后 CRPC 伴转移(mCRPC)患者的总生存期(overall survival, OS),患者的功能状态机疲劳评分也较对照组有明显改善。阿比特龙已于 2011 年 4 月被美国 FDA 批准用于多西他赛治疗失败伴转移的 CRPC 患者。

4.1.2 MDV3100 MDV3100 是另一种 AR 拮抗剂,与 AR 的结合力远高于比卡鲁胺,通过抑制 DNA 转位及聚合发挥功效。一项多国、随机对照、双盲的 III 期临床实验显示,将约 1 200 例先前接受过包括多西他赛在内的化疗患者随机分为两组,分析结果显示实验组的中位生存期高于对照组(18.4 个月 vs 13.6 个月)^[11]。另一项评估 mCRPC 患者 ADT 失败后应用 MDV3100 的疗效的 III 期临床实验也正在进行中^[12]。

4.1.3 Orteronel 又称为 TAK-700,其作用机制同阿比特龙,选择性阻断 CYP17 酶复合体,抑制类固醇激素的合成,包括肾上腺及睾丸分泌的雄激素^[13]。已经完成的临床试验证实口服 Orteronel 的所有患者(600 mg/d)的血清 PSA 水平均降低^[14]。

科研学者正在努力阐明 Orteronel 联合泼尼松分别在初次化疗的患者中及接受过多西他赛化疗的患者中不同的疗效,两项试验均已进行到了Ⅲ期临床阶段^[15]。理论上认为其临床价值优于阿比特龙,疗效仍需临床实验验证。

4.2 免疫治疗 通过调节机体免疫系统来控制肿瘤生长的方法近些年取得了较大的进步,几种肿瘤疫苗已经被证实能够提高无症状 mCRPC 患者的中位生存期。

4.2.1 Sipuleucel-T Sipuleucel-T 是一种树突细胞的肿瘤疫苗,2010年4月被美国 FDA 批准上市,通过诱导细胞自体免疫调节功能用于无症状或症状轻微的 mCRPC 患者。将从患者体内通过扩增并在前列腺磷酸抗原(PAP)和粒细胞-巨细胞集落刺激因子(GM-CSF)中孵育活化的方式收集的雄激素抗原提呈细胞(APCs)重新注入患者体内,利用产生的抗原抗体反应达到治疗 CRPC 的目的^[16]。IMPACT 的Ⅲ期临床实验^[17]表明,将无症状或症状轻微的 mCRPC 患者随机分为实验组及安慰剂对照组,结果发现实验组的中位生存期较对照组高出 4.1 个月(25.8 个月 vs 21.7 个月)。尽管目前尚不清楚 Sipuleucel-T 治疗前列腺癌的确切机制,多数学者认为重新注入体内的 APCs 能够刺激特异性 T 细胞增殖并攻击肿瘤细胞^[18]。

4.2.2 抗细胞毒性的 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抗体 Ipilimumab 和 Tremelimumab 都是抗 CTLA-4 的单克隆抗体。一般情况下,CTLA-4 通过结合 APCs 表面的 CD80 和 CD86 分子来下调 T 细胞的活性。抗 CTLA-4 抗体可以阻断其活性,使得 CD80/CD86 分子更容易与共刺激分子 CD28 结合,引发持续性的免疫反应。Ipilimumab 和 Tremelimumab 均是完全性人源化抗体,不同点在于前者为 G1 型免疫球蛋白而后者为 G2 型^[19]。Ⅱ期临床试验发现 ADT 后辅以 Ipilimumab,3 个月内 PSA 下降 55% (<0.2 ng/ml)。与之相比,单独 ADT 的患者血清 PSA 下降仅有 38%^[20]。威斯康辛大学正在Ⅰ期临床试验中评估 Tremelimumab 与比卡鲁胺联合用于 PSA 升高不伴有转移患者的疗效^[21]。

4.3 分子靶向治疗

4.3.1 内皮素-A 受体(ETA)拮抗剂 内皮素-1 (ET-1)是前列腺癌细胞产生的一种多肽物质,既可以结合 ETA 促进肿瘤血管形成、侵犯周围组织、抑制肿瘤细胞凋亡,亦可与 ETB 结合诱导细胞凋亡^[22]。Zibotentan 是一种 ETA 的选择性拮抗剂,与

ET-1 竞争性结合 ETA,间接上调 ETB 的细胞凋亡通路。Ⅱ期临床试验已说明 Zibotentan 能延长 CRPC 患者生存时间长达 7 个月。目前几项随机双盲临床实验(ENTHUSE)正在进行,试图评价 Zibotentan 单药治疗或联合多西他赛对于转移及非转移性 CRPC 的疗效^[23]。

4.3.2 抗血管生成药物 BIBF-1120 是一种针对血管内皮生成因子(VEGF)的人源化单克隆抗体,是新型抗血管生成药物。与传统的抗血管生成药物(如贝伐单抗)不同,BIBF-1120 可作用不同的受体,包括 VEGF 受体 1~3。Ⅰ期临床试验^[24]报道,在 19 例未经化疗的 mCRPC 患者中,联合使用 BIBF-1120、多西他赛及泼尼松,13 例血清 PSA 下降 >50%。近年来研究^[25]显示,起初用于治疗骨髓瘤的药物来那度胺(Lenalidomide)在Ⅰ期临床试验中已经证实其与紫衫酚联合使用可以降低部分晚期前列腺癌患者的 PSA 水平,Ⅲ期临床试验正在评估来那度胺的临床安全性及其联合多西他赛、泼尼松的疗效及安全性。

4.3.3 络氨酸激酶抑制剂 有研究^[26]表明,络氨酸激酶家族(SRC)在前列腺癌组织中存在着过表达现象,推测在雄激素非依赖前列腺癌的发展中扮演重要角色。达沙替尼(Dasatinib)作为 SRC 家族抑制剂,在两项Ⅱ期 mCRPC 治疗的临床试验中显示具有良好的疗效。单一用药,其能够延缓 19% 的患者肿瘤进程至少 24 周^[27];而联合多西他赛,可维持无疾病进展生存时间达 19.4 周,57% 的患者伴有 PSA 下降^[28]。

5 展望

随着有关 CRPC 药物的不断创新及改进,已有部分药物用于临床实践,并显示出一定疗效。但大多数新药都伴有不同的不良反应。因此,临床上对 CRPC 患者制定治疗方案时,不仅要参考最新的治疗指南还要综合患者的病情特点、药物副反应、经济能力等,权衡利弊,采取更加个体化的治疗策略。

参考文献

- [1] Aneja S, Pratiwadi R R, Yu J B. Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: risks and potential benefits in a fiscally conservative health care system [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2012, 26(6): 512-8.
- [2] Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease [J]. *Actas Urol Esp*, 2011, 35(9):

- 501 - 14.
- [3] Locke J A , Gons E S , Lubik A A , et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Res* ,2008 ,68(15) : 6407 - 15.
- [4] Mukherjee R , McGuinness D H , McCall P , et al. Upregulation of MAPK pathway is associated with survival in castrate-resistant prostate cancer[J]. *Br J Cancer* ,2011 ,104(12) : 1920 - 8.
- [5] Brand L J , Dehm S M. Androgen receptor gene rearrangements: new perspectives on prostate cancer progression [J]. *Curr Drug Targets* ,2013 ,14(4) : 441 - 9.
- [6] Zielinski R R , Eiq B J , Chi K N. Targeting the apoptosis pathway in prostate cancer[J]. *Cancer J* ,2013 ,19(1) : 79 - 89.
- [7] Bittling R L , Armstrong A J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in castration-resistant prostate cancer[J]. *Endocr Relat Cancer* ,2013 ,20(3) : 83 - 99.
- [8] Qi W , Cooke L S , Stejskal A , et al. MP470 , a novel receptor tyrosine kinase inhibitor , in combination with Erlotinib inhibits the HER family/PI3K/Akt pathway and tumor growth in prostate cancer[J]. *BMC Cancer* ,2009 ,11(9) : 142.
- [9] Shen M M , Wang X , Economides K D , et al. Progenitor cells for the prostate epithelium: roles in development , regeneration , and cancer[J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* ,2008 ,73: 529 - 38.
- [10] de Bono J S , Logothetis C J , Molina A , et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med* ,2011 ,364(21) : 1995 - 2005.
- [11] Scher H I , Fizazi K , Saad F , et al. Effect of MDV3100 , an androgen receptor signaling inhibitor(ARSI) , on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study [J]. *J Clin Oncol* ,2012 ,30(suppl 5) : LBA 1.
- [12] Medivation ,Inc. A safety and efficacy study of oral MDV3100 in chemotherapy-naive patients with progressive metastatic prostate cancer (PREVAIL) . NLM Identifier: NCT01212991. In: *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD) : National Library of Medicine. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212991> [Accessed 26 March 2012].
- [13] Yamaoka M , Hara T , Hitaka T , et al. Orteronel (TAK-700) , a novel non-steroidal 17 β -HSD inhibitor: effects on steroid synthesis in human and monkey adrenal cells and serum steroid levels in cynomolgus monkeys [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol* ,2012 ,129(3 - 5) : 115 - 28.
- [14] Kaku T , Hitaka T , Ojida A , et al. Discovery of orteronol (TAK-700) , a naphthylmethylimidazole derivative , as a highly selective 17 β -HSD inhibitor with potential utility in the treatment of prostate cancer[J]. *Bioorg Med Chem* ,2011 ,19(21) : 6383 - 99.
- [15] Millennium Pharmaceuticals ,Inc. Study comparing orteronol plus prednisone in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer. NLM Identifier: NCT01193244. In: *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD) : National Library of Medicine. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01193244> [Accessed 26 March 2012].
- [16] Paller C J , Antonarakis E S. Sipuleucel-T for the treatment of metastatic prostate cancer: promise and challenges [J]. *Hum Vaccin Immunother* ,2012 ,8(4) : 509 - 19.
- [17] Kawalec P , Paszulewicz A , Holko P , et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. A systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Med Sci* ,2012 ,8(5) : 767 - 75.
- [18] Monjazeb A M , Hsiao H H , Sckisel GD , et al. The role of antigen-specific and non-specific immunotherapy in the treatment of cancer [J]. *J Immunotoxicol* ,2012. 9(3) : 248 - 58.
- [19] Ascierto P A , Marincola F M , Ribas A. Anti-CTLA4 monoclonal antibodies: the past and the future in clinical application [J]. *J Transl Med* ,2011 ,9: 196.
- [20] Slovin S F , Hqi qano C S , Hamid O , et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label , multicenter phase I/II study [J]. *Ann Oncol* ,2013 ,24(7) : 1813 - 21.
- [21] University of Wisconsin , Madison/Pfizer. CP-675 206 in combination with short term androgen deprivation in patients with stage D0 prostate cancer. NLM Identifier: NCT00702923. In: *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD) : National Library of Medicine. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00702923> [Accessed 26 March 2012].
- [22] Fizazi K , Miller K. Specific endothelin-A receptor antagonism for the treatment of advanced prostate cancer [J]. *BJU Int* ,2009 ,104(10) : 1423 - 5.
- [23] James N D , Caty A , Borre M , et al. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind , placebo-controlled , randomised , phase 2 trial [J]. *Eur Urol* ,2009 ,55(5) : 1112 - 23.
- [24] Bousquet G , Alexandre J , Le Tourneau C , et al. Phase I study of BIBF 1120 with docetaxel and prednisone in metastatic chemo-naive hormone-refractory prostate cancer patients [J]. *Br J Cancer* ,2011 ,105(11) : 1640 - 5.
- [25] Mathew P , Tannir N , Tu S M , et al. A modular Phase I study of lenalidomide and paclitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer following prior taxane therapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol* ,2010 ,65(4) : 811 - 5.
- [26] Fizazi K. The role of Src in prostate cancer [J]. *Ann Oncol* ,2007 ,18(11) : 1765 - 73.
- [27] Yu E Y , Wilding G , Posadas E , et al. Phase II study of dasatinib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res* ,2009 ,15(23) : 7421 - 8.
- [28] Araujo J C , Mathew P , Armstrong A J , et al. Dasatinib combined with docetaxel for castration-resistant prostate cancer: results from a phase 1-2 study [J]. *Cancer* ,2012 ,118(1) : 63 - 71.