

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.033

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220401.1525.004.html>(2022-04-02)

前列腺癌特殊人群的新型内分泌药物的安全性*

程洪刚¹综述,李心远²,苟欣^{2△}审校

(1. 重庆市万盛区人民医院泌尿外科 400800; 2. 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

[摘要] 随着对前列腺癌发生发展机制的深入研究,新型内分泌治疗的药物选择越来越多,但不能忽视的是药物不良反应。合并基础疾病的特殊人群如何选择安全有效的新型内分泌治疗药物,需要结合肿瘤的临床病理特征、基础身体状况及药物安全性等因素综合考虑。本文针对合并不同基础疾病的前列腺癌特殊人群讨论常用的新型内分泌治疗药物的安全性。

[关键词] 前列腺癌;新型内分泌治疗;药物安全性

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2866-04

Selection of new type endocrine drugs for special population with prostate cancer*

CHENG Honggang¹, LI Xinyuan², GOU Xin^{2△}

(1. Department of Urologic Surgery, Wansheng District People's Hospital, Chongqing 400800, China;

2. Department of Urologic Surgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical

University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Along with the deep research on the mechanism of prostate cancer occurrence and development, there are more and more drug options for new type endocrine therapies, meanwhile, the test of adverse drug reactions to the patients can not be ignored. The selection of safe and effective new type endocrine drugs for special population with concomitant underlying diseases needs to be comprehensively considered by combining the tumor clinicopathological characteristics, basic physical condition and drug safety. This paper discusses the safety of commonly used new type endocrine drugs aiming at the patients with prostate cancer concomitant different underlying diseases.

[Key words] prostate cancer; new type endocrine therapy; drug safety

前列腺癌(PCa)发病率在全世界男性恶性肿瘤中已跃居第2位。随着我国人口老龄化加重和前列腺特异性抗原(PSA)筛查普遍化,PCa发病率和病死率的增长显著,已经成为我国男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤^[1-2]。与欧美地区不同的是,我国近半数以上的PCa患者初诊时已是局部晚期或者发生转移,错过了根治性手术的时机,病死率高,预后差;此外,PCa以老年男性患者居多,他们通常合并各种基础疾病,对前列腺癌药物的安全使用提出了严峻的挑战^[3]。因此针对我国PCa现状,寻找安全、高效的治疗策略一直以来都是临床关注的热点。近年来随着新型内分泌药物陆续进入医院,同样面临基于患者安全选择药物的问题。

PCa内分泌治疗发展至今已逾半个世纪,从传统

的雄激素剥夺治疗(ADT),到目前包括新型抗雄激素药物(阿比特龙)和新型雄激素受体(AR)拮抗剂(恩扎鲁胺、阿帕他胺、达罗他胺)在内的药物层出不穷,为PCa专科医生和患者提供了越来越多的选择,但是如何根据患者的肿瘤进展情况和合并的基础疾病,结合不同新型内分泌药物的疗效和副作用进行优化选择,是临床面对问题。因此,本文将讨论合并不同基础疾病的PCa特殊人群选择常用的新型内分泌治疗药物的安全性。

1 不同患者新型内分泌药物的选择

1.1 合并肝功能异常患者

根据COU-AA-301^[4]、STAMPEDE^[5]和LATITUDE^[6]等临床研究结果,阿比特龙治疗后患者出现血清天门冬氨酸氨基转移酶(ALT)和丙氨酸氨基转

* 基金项目:重庆市卫生健康委员会基金项目(2020ZLXM004)。通信作者,E-mail:gouxincq@163.com。

作者简介:程洪刚(1975-),副主任医师,本科,主要从事泌尿系统肿瘤、

移酶 (AST) 升高等肝脏功能异常的发生率约为 10%~13%。而 ENZAMATE^[7]、ARCHES^[8]、TITAN^[9]、SPARTAN^[10] 和 ARAMIS^[11] 研究显示,3 种新型 AR 拮抗剂恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺均未引起受试者肝功能异常。因此对合并肝功能异常的 PCa 患者,可优先选择新型 AR 拮抗剂。如果需要进行阿比特龙治疗时,用药前应采用肝功能 Child-Pugh 分级标准对患者肝功能损伤评估分级,并依此调整阿比特龙的使用方案。此外在治疗期间也要严密监测 ALT、AST 与总胆红素变化。

对于 Child-Pugh 分级为 A 级的患者,无须调整阿比特龙剂量,只需每月随访肝功能变化;Child-Pugh 分级为 B 级的患者推荐将阿比特龙剂量调整为 250 mg,1 次/天,并在治疗前、治疗第 1 个月每周、治疗第 2 个月和第 3 个月每 2 周监测 ALT、AST 和胆红素水平变化;对于 Child-Pugh 分级为 C 级的患者,不推荐使用阿比特龙治疗。

1.2 合并心血管基础疾病患者

新型内分泌药物引起心血管不良事件的发生率不高,报道的相关不良反应包括:高血压、房颤、心律失常、心力衰竭、心肌梗死等。虽然发生率较低,但分级较高,甚至可能直接导致患者死亡^[12],因此对于合并心血管基础疾病的特殊人群在选择新型内分泌药物时需要引起特别重视。

LATITUDE 研究结果显示,阿比特龙治疗组患者高血压发生率比安慰剂组高(37.0% vs. 22.0%),包括房颤在内的心脏事件发生率也高于安慰剂组(13.0% vs. 8.0%);COU-AA-301 研究揭示阿比特龙治疗组有 13% 患者发生心脏不良事件,10.0% 患者出现高血压,发生率均高于安慰剂组(心脏事件 10.0%; 高血压 10.0%)。而 ENZAMATE 和 ARCHES 研究显示,在恩扎卢胺治疗期间,鲜有患者出现心脏不良事件(<1.0%),但有约 8% 患者出现高血压,高于安慰剂组(4.0%)。TITAN 研究中有 17.7% 患者使用阿帕他胺后出现高血压,但发生率仅比安慰剂组(15.6%)高 2.1%。ARAMIS 研究显示达罗他胺治疗组中 3.2% 患者出现冠状动脉疾病(安慰剂组 2.5%),1.9% 患者发生心脏功能衰竭(安慰剂组 0.9%),此外还有 6.6% 患者经过达罗他胺治疗后出现高血压(安慰剂组 5.2%)。

由于阿比特龙对 CYP17 的抑制作用会导致盐皮质激素水平升高,可能增加高血压、低钾血症和体液潴留的发生风险^[13],因此对于合并心力衰竭、近期发生心肌梗死或室性心律失常的患者,须谨慎选择阿比特龙,如果在治疗前及治疗期间出现心脏功能二级及以上的患者,应停止使用阿比特龙。

此外对于新型 AR 拮抗剂,虽然已有不少临床研究提示它们可能存在增加心血管不良事件的发生风险,但没有直接的循证医学证据比较其显著性和差异性。因此认为在相关风险控制良好的情况下,新型 AR 拮抗剂不会显著增加心血管事件的发生风险。但针对合并心血管基础疾病的特殊人群,可以酌情选择对心血管负担较小的恩扎卢胺,同时在治疗前及治疗期间必须有效控制血压、纠正低钾血症,密切监测循环系统及内环境稳定情况。

1.3 合并皮疹患者

就目前公布的临床研究结果来看,阿帕他胺的皮疹相关不良反应发生率较高。TITAN 研究的药物安全性分析显示,阿帕他胺治疗组皮疹发生率高达 27.0%,显著高于安慰剂组(8.5%),另外有 10.7% 患者在阿帕他胺治疗后出现瘙痒症状(安慰剂组 4.6%)。而在 SPARTAN III 期试验中,阿帕他胺组的皮疹发生率(23.8%)也高于安慰剂组(5.5%)。在 ARAMIS 研究中,达罗他胺治疗组中有 2.9% 患者出现皮疹,发生率较安慰剂组高 2.0%。相对而言,阿比特龙和恩扎卢胺暂未出现皮疹相关不良反应事件的报道。

阿帕他胺分子中 2-氰基吡啶基团在血浆蛋白中的谷胱甘肽的作用下形成半抗原,激发机体免疫应答,从而引起皮疹^[14]。并且阿帕他胺引起的皮疹对皮质类固醇治疗有效,但容易复发^[15]。UEMURA 等^[14]进一步分析了 SPARTAN 和 TITAN 研究中日本患者的数据,结果发现在日本人群皮疹发生率更高(51%),且三级以上皮疹发生率高达 15%。

因此对于治疗前合并皮疹的患者,优先推荐使用阿比特龙和恩扎卢胺,并且在治疗期间严密检测皮疹变化,如果出现情况加重,应立即停止用药,采用对应的治疗改善皮疹。

1.4 糖尿病患者

为了减少阿比特龙对 CYP17 的抑制而引起的盐皮质激素相关并发症,通常联合使用皮质类固醇(泼尼松 5 mg,每天 2 次),提高治疗安全性,改善患者生存质量。然而皮质类固醇会促进肝糖原异生,增加糖原储备,抑制外周组织对糖的提取和利用,从而引起血糖升高^[16-17]。因此类固醇累积也对合并糖尿病的 PCa 患者提出挑战^[18]。LATITUDE 研究结果显示阿比特龙组患者高血糖症发生率(13.0%)高于安慰剂组(11.0%)。而 ENZAMATE、TITAN 和 ARAMIS 研究对于 3 种新型 AR 拮抗剂的安全性分析中并没有引起受试者高糖血症的报道。因此对于合并糖尿病的 PCa 人群使用阿比特龙治疗时,应该谨慎考虑皮质类固醇相关的不良反应,注意血糖水平监测,

规范控制血糖,调节生活方式,必要时替换为对血糖水平影响较小的新型 AR 拮抗剂。

1.5 易疲乏患者

疲乏是 PCa 新型内分泌药物常见的不良反应。通过已经公布的大规模临床研究结果,发现不同药物引起疲乏的发生率依然存在差异,这也在一定程度上为临床决策提供了依据。

在 ENZAMATE 研究中,恩扎卢胺组中 6.0% 患者出现疲乏症状,比安慰剂组发生率(1.0%)高。TITAN 研究结果显示阿帕他胺治疗后 19.7% 患者出现疲乏,比安慰剂组(16.7%)高。ARAMIS 研究中达罗他胺组中患者疲乏发生率为 15.8%,而安慰剂组中的发生率为 11.4%。而 LATITUDE 研究结果显示,阿比特龙治疗组中疲乏发生率(13.0%)甚至低于安慰剂组(14.0%)。

虽然疲乏不会直接危及患者生命安全,但给患者带来不适和痛苦确实会影响生活质量。因此 PCa 专科医师在选择新型内分泌药物时,除了需要考虑肿瘤治疗效果和其他主要不良反应,也应该重视患者生活质量的改善,尤其是面对易疲乏的这类特殊人群。

1.6 其他特殊人群

根据其他临床研究的结果,结合临床经验,总结不同新型内分泌药物在治疗期间出现的其他不良反应。对于合并甲状腺功能减退的患者应该谨慎使用阿帕他胺^[10]。阿帕他胺通过 UDP-葡萄糖醛酸转移酶能够进一步加重甲状腺功能减退,减少左甲状腺素的暴露。但可以通过甲状腺替代治疗改善^[19-20]。

此外,新型内分泌药物对血脂水平的影响也有报道。SPARTAN III 期研究发现,阿帕他胺组的患者中高胆固醇血症、高甘油三酯血症等血脂水平异常的发生率 $\geq 15.0\%$,高于安慰剂组 5.0% 以上。而这一数据高于恩扎卢胺组。因此对于合并血脂水平异常的人群,应该考虑阿帕他胺的此类风险,并且在使用期间应该密切监测血脂水平的变化。

由于恩扎卢胺可结合和抑制 γ -氨基丁酸受体,高剂量的恩扎卢胺可能会增加癫痫发作的风险^[21-22]。ENZAMATE 研究中,接近 1.0% 患者接受恩扎卢胺治疗后出现癫痫。此外,阿帕他胺作为 γ -氨基丁酸 A 型受体的拮抗剂,也会产生神经系统不良反应,但考虑到其不易透过血脑屏障^[23-24],理论上引起癫痫的风险可能低于恩扎卢胺,但 TITAN 研究显示依然有 0.6% 患者在使用阿帕他胺治疗后发生癫痫(安慰剂组 0.4%)。虽然在临床上鲜有使用恩扎卢胺和阿帕他胺后发生癫痫的报道,对于合并癫痫等中枢神经系统疾病史的 PCa 患者在选择药物时可以考虑使用此类风险较小的阿比特龙或达罗他胺。

2 展 望

随着晚期 PCa 患者越来越多,如何针对合并不同基础疾病的特殊人群制定安全、高效的新型内分泌药物治疗策略,从而使他们在生存获益最大化的同时得到生活质量的提升已然成为大家探索的热点。不断公布的循证医学数据给临床实践提供了一定的参考,但不同新型内分泌药物在特殊人群中使用的安全性仍然需要高度重视。

参考文献

- [1] SANDHU S, MOORE C M, CHIONG E, et al. Prostate cancer[J]. Nurs Stand, 2016, 30(40): 17.
- [2] REBELLO R J, OING C, KNUDSEN K, et al. Prostate cancer[J]. Nurs Stand, 2016, 30(40): 17.
- [3] LI J, XU C, LEE H J, et al. A genomic and epigenomic Atlas of prostate cancer in Asian populations[J]. Nature, 2020, 580(781): 93-99.
- [4] 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.
- [5] JAMES N D, SPEARS M R, SYDES M R. Abiraterone in metastatic prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377(17): 1696-1697.
- [6] 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.
- [7] DAVIS I D, MARTIN A J, STOCKLER M R, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 381(2): 121-131.
- [8] ARMSTRONG A J, SZMULEWITZ R Z, PETRYLAK D P, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic Hormone-Sensitive prostate cancer [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(32): 2974-2986.
- [9] CHI K N, AGARWAL N, BJARTELL A, et al. Apalutamide for metastatic, Castration-Sensitive prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 381(1): 13-24.
- [10] SMITH M R, 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.
- [11] FIZAZI K, SHORE N, TAMMELA T L, et al. Darolutamide in nonmetastatic, Castration-Resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(13):1235-1246.
- [12] ATTARD G, REID A H, AUCHUS R J, et al. Clinical and biochemical Consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97(2):507-516.
- [13] RYAN C J, SMITH M R, FONG L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with Castration-Resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(9):1481-1488.
- [14] UEMURA H, KOROKI Y, IWAKI Y, et al. Skin rash following Administration of Apalutamide in Japanese patients with Advanced Prostate Cancer: an integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study[J]. *BMC Urol*, 2020, 20(1):139.
- [15] JI C, GUHA M, ZHU X, et al. Enzalutamide and apalutamide: In vitro chemical reactivity studies and activity in a mouse drug allergy model[J]. *Chem Res Toxicol*, 2020,33(1):211-222.
- [16] MONTGOMERY B, KHEOH T, MOLINA A, et al. Impact of baseline corticosteroids on survival and steroid androgens in metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis from COU-AA-301[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(5):866-873.
- [17] NARAYANAN S, SRINIVAS S, FELDMAN D. Androgen-glucocorticoid interactions in the era of novel prostate cancer therapy[J]. *Nat Rev Urol*, 2016,13(1):47-60.
- [18] MCKAY R R, WERNER L, JACOBUS S J, et al. A phase 2 trial of abiraterone acetate without glucocorticoids for men with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer*, 2019,125(4):524-532.
- [19] VISSER T J, VAN HAASTEREN G A, LINKELS E, et al. Gender-specific changes in thyroid hormone-glucuronidating enzymes in rat liver during short-term fasting and long-term food restriction [J]. *Eur J Endocrinol*, 1996,135(4):489-497.
- [20] PYRGIDIS N, VAKALOPOULOS I, SOUNTOULIDES P. Endocrine Consequences of treatment with the new androgen receptor axis-targeted agents for advanced prostate cancer[J]. *Hormones (Athens)*, 2021,20(1):73-84.
- [21] SLOVIN S, CLARK W, CARLES J, et al. Seizure rates in Enzalutamide-Treated men with metastatic Castration-Resistant prostate cancer and risk of seizure: the UPWARD study[J]. *JAMA Oncol*, 2018,4(5):702-706.
- [22] GRAFF J N, GORDON M J, BEER T M. Safety and effectiveness of enzalutamide in men with metastatic, castration-resistant prostate cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015,16(5):749-754.
- [23] GUL A, GARCIA J A, BARATA P C. Treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: focus on apalutamide[J]. *Cancer Manag Res*, 2019,11:7253-7262.
- [24] SOPEÑA S R, SILVA R J, GARCIA G B, et al. Seizures and neuropsychiatric toxicity in patients with Non-Metastatic CRPC treated with new antiandrogens: systematic review and Meta-Analysis[J]. *Oncol Res Treat*, 2021,44(4):154-163.

(收稿日期:2021-10-23 修回日期:2022-02-16)