

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.015

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.015>

## 去势抵抗性前列腺癌患者使用醋酸阿比特龙治疗后发生前列腺特异性抗原闪烁现象的相关因素

李俊, 杜鸿, 熊国兵, 廖勇, 黄翔, 邱明星

(四川省医学科学院·四川省人民医院泌尿外科, 成都 610072)

**[摘要]** 目的: 分析去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)患者应用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗早期出现前列腺特异性抗原闪烁(prostate specific antigen flare, PSA Flare)现象后对患者特异性前列腺抗原(prostate specific antigen, PSA)下降水平和无进展生存时间(progress free survival, PFS)的影响。方法: 共纳入2015年10月至2017年10月接受醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗的55例CRPC患者, 长期随访并记录治疗期间血清PSA等检查资料, 动态观察患者疾病变化情况。结果: 患者持续有效ADT内分泌治疗时间的不同对PSA Flare的出现有一定的影响。PSA Flare的出现不会影响PSA下降水平, 但会在一定程度上积极影响患者达到PSA缓解水平的疗效。PSA Flare的出现对患者的PFS无明显影响。结论: 使用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗CRPC患者中, PSA Flare的出现对患者达到PSA缓解具有一定的积极意义。

**[关键词]** 去势抵抗性前列腺癌; 醋酸阿比特龙; 前列腺特异性抗原闪烁; PSA缓解率; 前列腺特异性抗原

## Related factors of prostate specific antigen flare phenomenon in patients with Castration-resistant prostate cancer after treatment with abiraterone acetate

LI Jun, DU Hong, XIONG Guobing, LIAO Yong, HUANG Xiang, QIU Mingxing

(Department of Urology, Sichuan Academy of Medical Sciences &amp; Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

**Abstract** **Objective:** To analyze the effect of prostate specific antigen flare (PSA flare) on the level of PSA decline and the progression free survival time of patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with abiraterone acetate and prednisone acetate in the early stage of treatment. **Methods:** The clinical data of 55 CRPC patients who were treated with prednisone from October 2015 to October 2017 were enrolled in the study. Long-term follow up and record the prostate specific antigen (PSA) and other data during treatment. **Results:** The duration of continuous effective endocrine therapy had a certain effect on the occurrence of PSA flare. The occurrence of PSA flare affected the level of PSA decline, but it positively affected the curative effect of PSA to a certain extent. The presence of PSA Flare had no significant effect on PFS in patients. **Conclusion:** In the treatment of CRPC

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-30

通信作者 (Corresponding author): 李俊, Email: april0429@qq.com

patients, the presence of PSA Flare has a positive effect on PSA relief.

**Keywords** castration-resistant prostate cancer; abiraterone acetate; prostate specific antigen flare; PSA response rate; prostate specific antigen

前列腺癌(prostate cancer, Pca)是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,我国虽然是Pca的发病率及病死率全球最低的国家之一,但是随着人群饮食生活习惯的改变、平均寿命延长及医疗诊断技术的不断进步,Pca的发病率和病死率呈现逐年快速上升的趋势<sup>[1]</sup>。在临床上绝大多数患者进入Pca晚期后,通常采用内分泌治疗即雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)的方法,但是几乎所有患者均在接受内分泌治疗18~36个月后产生药物抵抗而不可避免的转变为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)<sup>[2]</sup>。近年来治疗CRPC一直是医学研究的热点,新型雄激素受体拮抗剂,如醋酸阿比特龙和恩杂鲁胺,以及免疫调节疫苗Sipuleucel-T等药物的出现为CRPC的治疗提供了更多的途径<sup>[3]</sup>。虽然上述药物可明显降低患者PSA水平,改善临床症状及延长患者的总体生存期,但在我国仅有多西他赛和醋酸阿比特龙(abiraterone acetate)获准上市,因此,临床医生在治疗上更多的是考虑多西他赛和醋酸阿比特龙的选择。

近年来使用醋酸阿比特龙的临床资料<sup>[2]</sup>中发现:部分CRPC患者在使用醋酸阿比特龙后出现前列腺特异性抗原闪烁(prostate specific antigen flare, PSA flare)现象,其表现为患者血清PSA在治疗早期(前12周左右)出现短暂而缓慢的升高然后逐步下降的现象。本研究回顾性分析四川省人民医院泌尿外科的86例CRPC患者的临床病例与数据,探讨醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗CRPC患者出现PSA flare现象后对疗效和临床生存获益的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

纳入四川省人民医院泌尿外科自2015年10月至2017年10月使用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗的86例CRPC患者,其中满足用药时间12周以上以及随访复查数据有效的能够纳入统计的患者共55例,55例患者均未使用多西他赛或其他化疗,且采用《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》制定的CRPC诊断标准确诊为CRPC。55例患者的基线情况如表1所述。

表1 患者的基线值情况

Table 1 Patients baseline values

项目	基线值
年龄/岁	中位75.2
60~69	9
70~79	31
≥80	15
Gleason评分	
<8	13 (23.7%)
8	31 (56.3%)
>8	11 (20.0)%
PSA基线值/(ng·mL <sup>-1</sup> )	中位151.3
<20	13 (23.6%)
20~80	16 (29.1%)
>80	26 (47.3%)
骨转移情况	
有	51 (92.7%)
无	4 (7.3%)
PSA缓解情况	
缓解	31 (56.4%)
未缓解	24 (43.6%)

### 1.2 临床治疗

患者均给予醋酸阿比特龙(泽珂,西安杨森)1 000 mg,1次/d,联合小剂量泼尼松5 mg,2次/d,口服的治疗方案。

### 1.3 临床随访

每月对患者进行随访,包括复查血清PSA、睾酮水平;每3个月复查骨扫描、全腹增强CT等影像学检查,了解患者的治疗情况。

## 2 结果

持续有效ADT时间为<18,18~36,>36个月的患者PSA flare出现的概率分别为54%,22%,9%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。表明持续有效ADT时

间对PSA flare的出现概率有一定的影响。

PSA下降达到缓解的31名患者中, 12人出现PSA flare现象, 血清PSA值相比基线值平均下降比率为91.6%, 而19人未出现PSA flare现象, 血清PSA值相比基线值平均下降比率为81.7%, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 表明PSA flare现象的出现不会影响PSA缓解患者的PSA下降水平。而55名患者中15人出现PSA flare, 12人达到缓解值, 40人未出现PSA flare现象, 19人达到缓解值, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 图1), 表明出现PSA flare现象会在一定程度上影响患者达到PSA缓解水平的疗效, 并且可能对其产生积极的影响。

55名患者中23人继续目前治疗, 28人出现PSA进展或失联, 死亡4人, 截止研究时间终点患者的中位无进展生存时间(progress free survival, PFS)为15.9个月(表2)。将患者分为出现PSA flare组和未出现PSA flare组, 及出现PSA flare且PSA较基线值下降 $>30\%$ 组和未出现PSA flare且PSA较基线值下降 $>30\%$ 组, 结果表明前者PFS(15.13个月 vs 15.28个月)差异无统计学意义( $P>0.05$ , 图2), 后者PFS(15.23个月 vs 17.43个月)差异无统计学意义( $P>0.05$ , 图3), 因此PSA flare的出现对患者的PFS无明显影响。

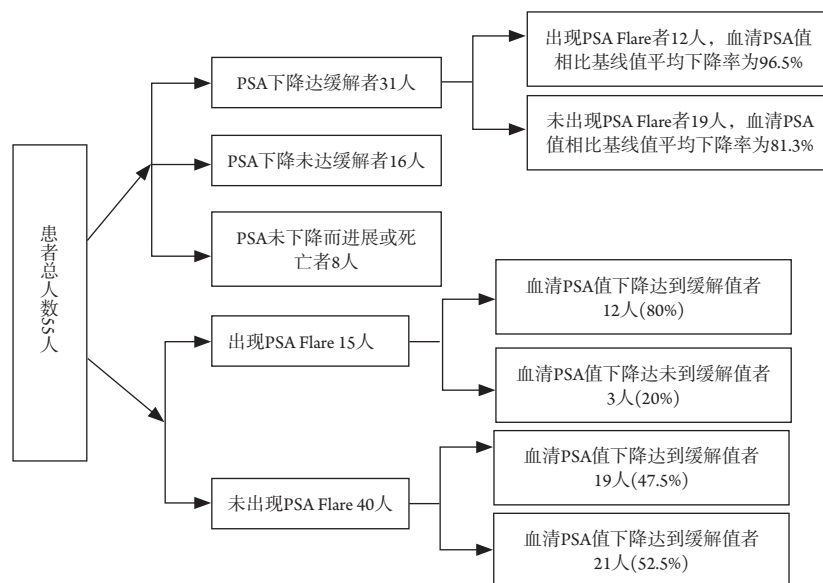


图1 患者血清PSA值的变化情况

Figure 1 Changes of serum PSA value in patients

表2 患者经醋酸阿比特龙治疗后的状态

Table 2 State of the patient after the treatment of abiraterone acetate

项目	数值	项目	数值
截止目前研究时间为止患者的治疗状态		出现PSA Flare的患者	15
持续治疗中	23	PSA下降 $>50\%$	12
进展	28	$30\%<PSA$ 下降 $<50\%$	2
死亡	4	$0\%<PSA$ 下降 $<30\%$	1
所有患者	55	PSA立即下降的患者	32
PSA下降 $>50\%$	31	PSA下降 $>50\%$	19
$30\%<PSA$ 下降 $<50\%$	7	$30\%<PSA$ 下降 $<50\%$	8
$0\%<PSA$ 下降 $<30\%$	9	$0\%<PSA$ 下降 $<30\%$	5
PSA无下降且升高的患者	8	患者截止目前随访期限内的中位无进展生存时间/月	15.9

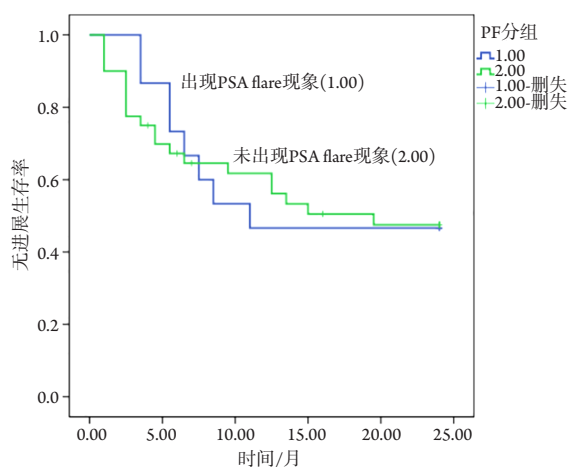


图2 利用Kaplan-Meier方法针对出现PSA Flare和未出现PSA Flare的患者进行生存分析

Figure 2 Kaplan-Meier method for analyze the survival of patients with PSA flare and the absence of PSA flare

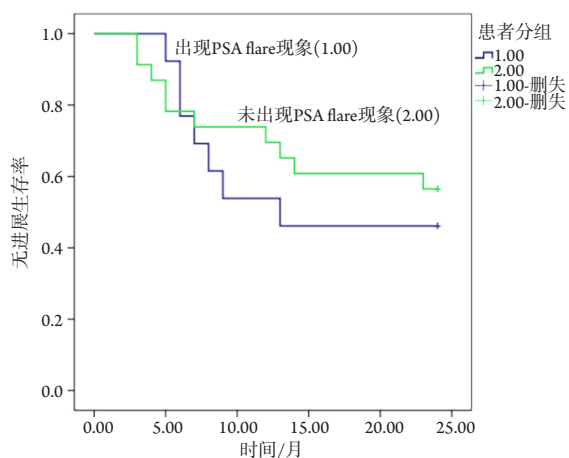


图3 利用Kaplan-Meier方法针对出现PSA flare和未出现PSA flare且PSA较基线值下降>30%的患者进行生存分析

Figure 3 Kaplan-Meier method for analyze the survival of patients with PSA flare and the absence of PSA flare (decline from baseline >30%)

### 3 讨论

目前认为CRPC的出现主要由于ADT治疗并未完全阻断肾上腺来源和前列腺癌细胞自身合成的雄激素,在转变为CRPC时,尽管患者的血清睾酮已达到去势水平,但前列腺癌细胞内的雄激素仍然在刺激肿瘤细胞的生长。在雄激素的合成的生化途径上,细胞色素P45017A1(CYP17A1)酶起关键作用,该酶催化生成合成雄激素所必需

的前体产物,此为肾上腺及前列腺癌细胞合成雄激素的重要途径<sup>[4]</sup>。醋酸阿比特龙是一种新型的雄激素受体拮抗剂药物,其作用机制是选择性抑制CYP17A1酶的活性来达到抑制雄激素合成的目的。国际多中心随机双盲对照实验的研究<sup>[5]</sup>结果显示:醋酸阿比特龙联合小剂量泼尼松治疗未经化疗的mCRPC患者及化疗失败的mCRPC患者均能降低患者的死亡风险,减缓PSA及影像学进展,延长生存时间,提高PSA应答率,同时,服用醋酸阿比特龙联合小剂量泼尼松治疗的患者显著延迟了骨转移出现的时间以及缓解骨转移所带来的相关并发症<sup>[6-8]</sup>。

PSA flare现象为患者经过治疗后血清PSA从基线水平开始增加,达到一个峰值后随后缓慢下降,最后降低低于基线值水平<sup>[9]</sup>。本研究采用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗未经多西他赛化疗的CRPC患者,部分患者在治疗的早期会出现PSA flare现象,发现27.2%(15/55)的患者出现上述现象。同时发型患者持续有效ADT时间的不同对PSA flare出现的概率有一定的影响,产生这种影响的原因和机制目前尚不清楚,而现阶段对于PSA flare发生的机制也无明确定论,这可能与肿瘤细胞的快速破坏导致PSA转录反应性增加、前列腺肿瘤细胞的药物敏感性、生物酶分子的多样化有关。本研究结果提示ADT治疗时间越短,发生PSA flare的可能越大,提示临床医生应该全面评估ADT治疗时间短的患者的疗效,因为这部分患者大多会出现醋酸阿比特龙治疗后的PSA flare现象,但ADT治疗时间的长短并不能作为疗效的预测指标。文献<sup>[10]</sup>报道接受醋酸阿比特龙治疗的患者血液循环中检测出循环肿瘤细胞(circulating tumour cells, CTC)胞浆中表达有一种AR剪切突变体AR-V7 mRNA,这类患者的PSA反应率较差,PFS及OS明显缩短,而对于AR-V7阴性的患者则无明显差别,该研究继续扩大目标样本后得出CTC与AR-V7均阳性的患者中仍有13.9%的患者对醋酸阿比特龙有PSA反应,故认为胞浆AR-V7的检测尚不能作为AA疗效的预测指标。Scher等<sup>[11]</sup>指出细胞浆AR-V7表达阳性患者经醋酸阿比特龙治疗后PSA反应率38%(6/16),而细胞核AR-V7表达阳性患者经醋酸阿比特龙治疗后PSA反应率为0%,因而认为AR-V7的细胞核蛋白表达可以作为AA疗效的预测指标。

另外,将患者分为出现PSA flare和未出现PSA flare两组进行比较,结果提示PSA flare现象的出现不会影响PSA缓解及PSA的下降水平,且出现PSA flare可能会在一定程度上对患者达到PSA缓解水平



的疗效产生积极的影响,这可能与其长时间的治疗导致肿瘤细胞已被大量破坏,转为醋酸阿比特龙治疗后残余肿瘤细胞对药物的整体反应性较低相关,这也从另一方面提示出现PSA flare现象的患者中肿瘤细胞对药物的应答及后续治疗的效果会具有优势<sup>[12-13]</sup>,也支持了其中上述肿瘤细胞应答破坏等观点。

根据国际多中心随机双盲对照实验COU-AA-302研究三期临床试验<sup>[14]</sup>报道,醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗未经化疗的CRPC患者可使患者获得更长的PFS(16.5个月),Ueda等<sup>[9]</sup>同样指出:使用上述方法治疗出现PSA flare的患者与PSA直接下降的患者并无明显差异。本研究在有效随访时间内,55名被观察患者的中位PFS为15.9个月,差异无统计学意义;而进一步利用Kaplan-Meier方法进行生存分析得出PSA flare的出现亦对患者的PFS无明显影响,不能作为患者使用醋酸阿比特龙远期疗效的评估标准。

综上所述,对于醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗CRPC患者来说,持续有效内分泌治疗时间的不同对患者出现PSA flare现象的概率有一定关联,但并不能作为醋酸阿比特龙疗效的预测指标,而是警示临床医生应对ADT持续时间较短的患者更全面谨慎地评估病情进展。而PSA flare的出现对患者达到PSA缓解具有积极的意义,并且不会影响PSA缓解的水平。本研究中出现PSA flare的患者和未出现PSA flare的患者在我治疗中心纳入研究的有效随访时间内表现出的PFS并无差异,说明PSA flare亦不会影响患者的中位PFS,因此PSA flare并不影响疗效,但也不能作为有效预测醋酸阿比特龙远期疗效的指标。临床中,越来越多的研究想要找到预测醋酸阿比特龙疗效的指标,如AR-V7和IDC-P的研究等,期待其后续的深入报道。而本研究中患者随访时间较短,样本量较少,对于醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗CRPC患者的远期获益及药物安全性等也还需等待后续研究。

## 参考文献

1. 韩苏军,张思维,陈万青,等.中国前列腺癌死亡现状及流行趋势分析[J].中华泌尿外科杂志,2012,33(11):836-839.  
HAN Sujun, ZHANG Siwei, CHEN Wanqing, et al. Analysis of the status and prevalence of prostate cancer in China[J]. Chinese Journal of Urology, 2012, 33(11): 836-839.

2. 曾浩,种铁,贺大林,等.去势抵抗性前列腺癌最新指南解读——暨中国西部专家共识[J].现代泌尿外科杂志,2017,22(2):85-94.  
ZENG Hao, ZHONG Tie, HE Dalin, et al. Assessment of updated guidelines for castration-resistant prostate cancer—Western China expert consensus conference[J]. Journal of Modern Urology, 2017, 22(2): 85-94.
3. 周世豪,陈国俊.去势抵抗型前列腺癌的治疗进展[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(3):241-244.  
ZHOU Shihao, CHEN Guojun. Progress in the treatment of castration resistant prostate cancer[J]. Journal of Clinical Urology, 2017, 32(3): 241-244.
4. Auchus RJ. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001, 30(1): 101-119.
5. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive 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.
6. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 364(21): 1995-2005.
7. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(2): 138-148.
8. 陈文东,孙艳,王沐,等.醋酸阿比特龙治疗转移性去势抵抗性前列腺癌综述[J].中国医疗保险,2016(6):58-61.  
CHEN Wendong, SUN Yan, WANG Shu, et al. Reviews on abiraterone acetate treatment on metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. China Health Insurance, 2016(6): 58-61.
9. Ueda Y, Matsubara N, Tabata KI, et al. Prostate-specific antigen flare phenomenon induced by abiraterone acetate in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(2): 320-325.
10. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 1028-1038.
11. Scher HI, Graf RP, Schreiber NA, et al. Nuclear-specific AR-V7 protein localization is necessary to guide treatment selection in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(6): 874-882.
12. Du J, Yang Q, Chen XS, et al. Changes in fPSA level could discriminate tPSA flare-up from tPSA progression in patients with castration-refractory prostate cancer during the initial phase of docetaxel-based chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol,

- 2013, 72(5): 1055-1061.
13. Leibowitz-Amit R, Templeton AJ, Omlin A, et al. Clinical variables associated with PSA response to abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(3): 657-662.
14. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302)[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(5): 815-825.

本文引用: 李俊, 杜鸿, 熊国兵, 廖勇, 黄翔, 邱明星. 去势抵抗性前列腺癌患者使用醋酸阿比特龙治疗后发生前列腺特异性抗原闪烁现象的相关因素[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(6): 1228-1233. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.015

**Cite this article as:** LI Jun, DU Hong, XIONG Guobing, LIAO Yong, HUANG Xiang, QIU Mingxing. Related factors of prostate specific antigen flare phenomenon in patients with Castration-resistant prostate cancer after treatment with abiraterone acetate[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(6): 1228-1233. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.015