

·专题笔谈·

瑞维鲁胺联合雄激素剥夺治疗高瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌的“CHART研究”解读

尤睿健, 曹煜东, 王硕, 杨勇*, 杜鹏*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 泌尿外科,
恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要: 前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一。在世界范围内, 发病率及死亡率均居前列。近年来, 转移性激素敏感性前列腺癌 (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) 的治疗进展迅速。多项研究均提示新型抗雄治疗药物应用在 mHSPC 阶段可以使患者获得更多的生存获益。瑞维鲁胺是国产原研的一种新型雄激素受体抑制剂, 在前期研究中显示对转移性去势抵抗性前列腺癌具有有效的抗肿瘤活性。本文解读的 CHART 研究是一项多中心、随机、开放标签、3期研究, 研究结果于 2022 年发表于 *Lancet Oncology* 杂志上。该研究于 2018 年 6 月至 2020 年 8 月期间共纳入 654 例初治的高瘤负荷的 mHSPC 患者, 随机接受瑞维鲁胺联合雄激素剥夺治疗 (androgen-deprivation therapy, ADT) ($n=326$) 或比卡鲁胺联合 ADT ($n=328$) 治疗。研究结果提示, 与对照组 (ADT+比卡鲁胺) 相比, 瑞维鲁胺组显著改善影像学无进展生存期 (未达到 vs 25.1 个月, $HR=0.44$, $P<0.0001$), 并显著改善总生存期 ($HR=0.58$, $P=0.0001$), 且总体安全性可控。该研究提示瑞维鲁胺联合 ADT 在高瘤负荷的 mHSPC 患者中具有较好的有效性及安全性, 为 mHSPC 的一线治疗提供了新的治疗选择。

关键词: 前列腺癌; 转移性激素敏感性前列腺癌; 去势治疗; 雄激素受体抑制剂; 瑞维鲁胺

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)04-015-05

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.04.04

Interpretation of CHART study with using rezvolutamide and androgen-deprivation therapy in patients with high-volume, metastatic, hormone-sensitive prostate cancer

You Ruijian, Cao Yudong, Wang Shuo, Yang Yong, Du Peng

*Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Urology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China**Corresponding author: Yang Yong, E-mail: yoya_urology@sina.com; Du Peng, E-mail: dupeng9000@126.com*

Abstract: Prostate cancer is one of the most common malignant tumors in men. Morbidity and mortality are very high in world. In recent years, the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) has progressed rapidly. Many studies suggest that the application of new antiandrogen therapy in the mHSPC can benefit the survival of patients. Rezvolutamide is a novel androgen receptor inhibitor developed in China, which has been shown to have effective anti-tumor activity against mHSPC in previous studies. The CHART study interpreted in this article is a multi-center, randomized, open-label, phase 3 study, the results of which has been published in the *Lancet Oncology* in 2022. From June 2018 to August 2020, a total of 654 patients with untreated mHSPC with high tumor burden were enrolled in the study, who were randomly assigned to receive rezvolutamide combined with androgen-deprivation therapy (ADT) ($n=326$) or bicalutamide plus ADT ($n=328$). The results of the study suggested that compared

尤睿健和曹煜东对本文有同等贡献

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (2022-1G-1021)

*通信作者: 杨勇, E-mail: yoya-urology@sina.com; 杜鹏, E-mail: dupeng9000@126.com

with the control group (ADT+bicalutamide), the rezvilutamide group significantly improved progression-free survival on imaging (not reached vs 25.1 months, $HR=0.44$, $P<0.0001$), and significantly improved the overall survival ($HR=0.58$, $P=0.0001$), with a good safety profile. This study suggests that rezvilutamide plus ADT has good efficacy and safety in mHSPC patients with high-volume and provides a new treatment option for the first-line treatment of mHSPC.

Keywords: Prostate cancer; Metastatic hormone-sensitive prostate cancer; Androgen-deprivation therapy; Androgen receptor inhibitor; Rezvilutamide

2018年国产瑞维鲁胺原研团队发起了一项随机、开放标签的3期试验(CHART研究),旨在评估瑞维鲁胺联合雄激素剥夺治疗(androgen-deprivation therapy, ADT)对比比卡鲁胺联合ADT治疗转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)患者的疗效和安全性。CHART研究是一项多中心、随机、开放标签、3期研究,研究结果于2022年发表于*Lancet Oncology*杂志上^[1]。笔者团队参与了CHART研究的部分工作,本文对这一研究的背景、内容进一步解读和分析,探讨其临床意义。

1 研究背景

前列腺癌是全球男性中常见的恶性肿瘤之一。尽管局限期前列腺癌患者的预后较好,晚期或转移性患者的临床结局却明显更差。在我国,初诊即为晚期的前列腺癌患者相比欧美发达国家比例明显更高,可达近50%^[2]。前列腺癌的发生发展与雄激素受体(androgen receptor, AR)活性有关,因此ADT是前列腺癌治疗的基础^[1-3]。单独应用传统ADT或联合第一代AR抑制剂曾经是mHSPC的标准治疗方法^[4-5]。高肿瘤负荷(≥ 4 个骨转移和/或内脏转移)的mHSPC预后较差^[6-7],通常会迅速发展为转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)^[7]。自2015年以来,多项Ⅲ期临床试验探索将多西他赛化疗或雄激素代谢抑制剂阿比特龙以及恩扎卢胺、阿帕他胺、达罗他胺等新型二代抗雄药物前移,用于mHSPC治疗,可以显著改善患者预后^[8-13]。尽管多种治疗方案获批用于mHSPC的初始治疗,但均存在一定的用药禁忌及不良反应,如多西他赛需考虑患者的年龄、体力状态和合并症,阿比特龙需联合泼尼松同时给药,可能会限制肝功能障碍或糖尿病或骨质疏松患者的应用^[11]。恩扎卢胺和阿帕他胺疗效明显,但可能使癫痫发作、疲劳、皮疹等不良反应的发生率增加,影响患者的生活质量^[9,14-18]。因此,找到改善生活质量和

总体存活率的最佳治疗方案就显得十分重要。

瑞维鲁胺(SHR3680)是一种国产原研新型雄激素受体抑制剂。前期临床I/II研究表明,瑞维鲁胺在mCRPC患者中具有良好的临床疗效和安全性^[19]。另外,达罗他胺相比恩扎卢胺在大脑中的浓度更低,这可能与其中枢神经系统相关不良事件的发生率很低有关^[20]。在动物试验中,瑞维鲁胺相比恩扎卢胺有更低的血脑屏障渗透率,因此理论上瑞维鲁胺可以降低癫痫发作的风险^[19]。此外,包括LATITUDE、TITAN、ARCHES等关于mHSPC的注册研究均采用单药ADT作为对照组开展^[8-9,11],而非ADT联合比卡鲁胺等第一代雄激素受体抑制剂的治疗方案。在我国,有超过半数以上的mHSPC患者采用ADT联合比卡鲁胺的治疗方案,因此以该方案作为对照组将更符合我国国情,更具有挑战性。

2 研究方法

2.1 研究设计和受试者 CHART研究是一项多中心、随机、开放、主动控制的3期临床试验。该研究招募了来自中国、波兰、捷克共和国和保加利亚等国18岁或以上的男性,其组织学或细胞学为前列腺癌,且没有神经内分泌分化或小细胞分化的组织。入组患者均为高瘤负荷状态,其定义为通过⁹⁹Tc进行骨扫描时存在4个或更多骨转移病灶,且至少有1个病灶超出骨盆或脊柱,或通过CT或MRI扫描存在内脏转移(不包括淋巴结转移)^[12]。受试者的ECOG评分为0或1,以及其他实验室检查等基线要求。曾接受过化疗或其他局部前列腺癌治疗或使用第二代雄激素受体抑制剂或其他雄激素合成抑制剂治疗的患者被排除在外。在受试者基线方面,中位年龄为69岁,中国人占90%,格里森评分 ≥ 8 占85%。所有受试者均为在初诊时即为同时性激素敏感性前列腺癌^[1]。

2.2 治疗流程 患者被1:1随机分配接受ADT联合瑞维鲁胺(瑞维鲁胺组)或ADT联合比卡鲁胺(比卡鲁胺组)治疗。

瑞维鲁胺 (240 mg) 和比卡鲁胺 (50 mg) 在 28 d 的治疗周期中每天口服一次, 直至疾病进展、出现不可接受的毒性、撤回知情同意或由研究者决定停止治疗。在研究过程中受试者接受持续性的 ADT 治疗, 且睾酮需保持在去势水平。

患者需定期完成肿瘤影像学评估、前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 检测以及患者报告结局 (patient-reported outcomes, PROs) 问卷, 并完整记录不良反应。同时定期进行其他安全性评估, 包括生命体征、体格检查、睾酮浓度、十二导联心电图、凝血功能和实验室参数 (血清化学、血液学和尿液分析)。

2.3 研究终点 共同主要终点包括由独立审查委员会 (independent review committee, IRC) 评估的影像学无进展生存期 (radiographic progression-free survival, rPFS) 和总生存期 (overall survival, OS)。次要终点包括调查者评估的影像学无进展生存期、PSA 进展时间、骨相关事件的时间、开始新的抗前列腺癌治疗的时间, IRC 评估的客观缓解率 and 安全性。探索性终点是 PSA 反应率、PSA 未检出率、PROs 和药代动力学。

3 研究结果

在 CHART 研究中, 瑞维鲁胺组有 326 例受试者, 比卡鲁胺组有 328 例受试者。

预先计划的 rPFS 的期中分析表明 (中位随访时间为 21.2 个月), 瑞维鲁胺组未达到由 IRC 评估的中位 rPFS, 比卡鲁胺组的中位 rPFS 为 25.1 个月。瑞维鲁胺组的 2 年 rPFS 率为 72.3%, 比卡鲁胺组为 50.0%。与比卡鲁胺相比, 瑞维鲁胺显著延长了 IRC 评估的中位 rPFS ($HR=0.44$, $95\%CI: 0.33\sim0.58$; $P<0.0001$)。预先计划的 OS 的期中分析表明 (中位随访时间为 29.3 个月), 两组均未达到中位 OS。瑞维鲁胺组的死亡率为 25%, 比卡鲁胺组为 38%。瑞维鲁胺组的 2 年总生存率为 81.6%, 比卡鲁胺组为 70.3%。与比卡鲁胺组相比, 瑞维鲁胺组的总生存期明显延长 ($HR=0.58$, $95\%CI: 0.44\sim0.77$; $P=0.0001$)。

瑞维鲁胺组未达到研究者评价的中位 rPFS, 比卡鲁胺组为 18.5 个月 ($HR=0.39$, $95\%CI: 0.30\sim0.50$)。瑞维鲁胺组未达到 PSA 进展的中位时间, 比卡鲁胺组为 11.0 个月 ($HR=0.21$, $95\%CI: 0.16\sim0.27$)。瑞维鲁胺组未达到骨骼相关事件的中位时间, 比卡鲁胺组为 38.7 个月 ($HR=0.65$, $95\%CI: 0.50\sim0.84$)。瑞维鲁胺组未达到开始新的抗前列腺

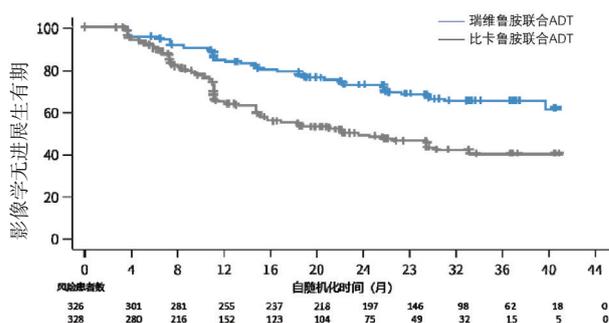


图1 两组间影像学无进展生存期分析

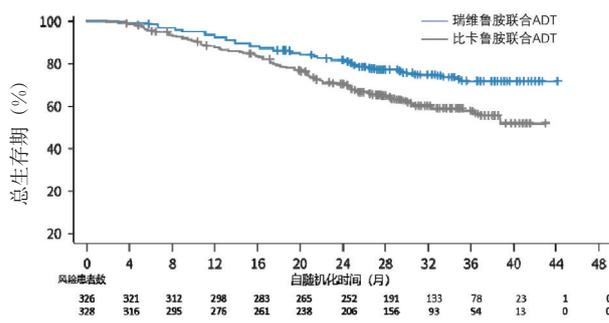


图2 两组间总生存期分析

癌治疗的中位时间, 比卡鲁胺组为 15.2 个月 ($HR=0.33$, $95\%CI: 0.26\sim0.41$)。在瑞维鲁胺组和比卡鲁胺组中, IRC 评估的客观缓解率分别为 81.0% 和 67.9%, PSA 缓解率分别为 94.4% 和 78.9%, PSA 未检出率分别为 68.7% 和 33.5%。另外两组均未达到疼痛进展的中位时间, 不过一项预先指定的敏感性分析表明, 瑞维鲁胺组的 24 个月无疼痛进展率为 64.3%, 比卡鲁胺组为 55.5% ($HR=0.75$, $95\%CI: 0.58\sim0.97$)。

总体上两组的不良事件发生率相近。瑞维鲁胺组和比卡鲁胺组 3 级及以上的严重不良事件发生率分别为 28% 和 21%, 最常见的 3 级及以上的不良事件是高血压 (分别为 8% 和 7%)、高甘油三酯血症 (7% 和 2%)、体重增加 (6% 和 4%)、贫血 (4% 和 5%) 和低钾血症 (3% 和 1%)。瑞维鲁胺组和比卡鲁胺组因不良事件而剂量中断的受试者占比分别为 12% 和 6%, 中止治疗的受试者占比均为 2%, 瑞维鲁胺组减少剂量的受试者占比为 3%。另外, 研究者认为没有与瑞维鲁胺有关的死亡病例, 但有 1 例不明原因的死亡与比卡鲁胺有关。

4 结论及意义

CHART 试验分析表明, 相比于比卡鲁胺联合 ADT 治疗, 瑞维鲁胺联合 ADT 方案能够显著改善高瘤负荷的 mHSPC 患者的影像学无进展生存期和总生存期, 以及大多数次要终点和探索性终点, 且安

全性可控。这与之前关于瑞维鲁胺在mCRPC中治疗的研究结论一致^[19]。CHART试验作为国产原研药物用于mHSPC的3期试验,证明了相较于经典方案,接受瑞维鲁胺联合ADT治疗的患者生存时间更长、药物安全性更高、患者生活质量更高,在高瘤负荷mHSPC治疗领域有了全新的“中国方案”。

初诊mHSPC占我国初诊前列腺癌患者近50%,因此近年来有关mHSPC治疗的进展也引起国内学者的广泛关注。2015年CHAARTED研究显示ADT联合多西他赛6个周期治疗高肿瘤负荷(定义为内脏转移,或 ≥ 4 个骨转移灶并至少有一个骨转移灶在盆骨或椎体之外)mHSPC患者,其总生存期明显长于对照组ADT单药治疗者^[13]。随着阿比特龙及恩扎卢胺等新型内分泌治疗药物完成mCRPC阶段的临床试验并证实其有效性,随即开始了这类新型内分泌药物在mHSPC阶段的探索。阿比特龙率先完成了mHSPC阶段的Ⅲ期临床研究(LATITUDE研究),该研究入组患者为高负荷mHSPC(定义为转移性,并符合以下三项条件中的二项:GS ≥ 8 分,骨转移灶 ≥ 3 个,可测量的内脏转移);结果显示试验组(ADT+阿比特龙+泼尼松)无论全人群总生存期及内脏转移人群总生存期均明显优于对照组(ADT单药)治疗^[11]。2019年TITAN研究及ENZAMET研究相继发表,前者研究设计为试验组ADT+阿帕他胺,对照组为ADT单药;后者研究设计为试验组ADT+恩扎卢胺,对照组为ADT+比卡鲁胺;该两项Ⅲ期临床研究均显示ADT+新型抗雄药物能明显延长患者的总生存期,但有内脏转移者则除外^[9-10]。尽管几乎同时发表的ARCHES研究设计略有不同(试验组为ADT+恩扎卢胺,对照组为ADT单药),但研究结果与TITAN及ENZAMET基本相同。CHART研究(ADT+瑞维鲁胺 vs ADT+比卡鲁胺)为我国自行研发的瑞维鲁胺治疗mHSPC患者,从结果看也符合目前新型抗雄药物的特点,即能明显延长mHSPC患者的总生存期,但对伴有内脏转移者疗效欠佳。如果仔细研究这三项研究的详细资料,笔者会发现在TITAN研究、ENZAMET研究及CHART研究中,Gleason ≥ 8 分的前列腺癌分别为67%、69%及83%,而伴有内脏转移者分别为11%、10.6%及20%,因此从这些患者基本数据中可以看出以中国人为主的CHART研究其患者的恶性度(≥ 8 分百分比)及高肿瘤负荷程度(内脏转移百分比)均明显高于TITAN研究及ENZAMET研究,但CHART研

究所示ADT+瑞维鲁胺的死亡风险下降为42%,明显大于TITAN研究及ENZAMET研究(均为33%)^[3,10-11],显示了瑞维鲁胺更为有效,且更适合我国前列腺癌患者,CHART研究为我国前列腺癌患者带来了全新的“中国方案”。

综上所述,临床研究对mHSPC的诊治产生的潜在影响。无论是CHAARTED研究还是LATITUDE研究对包括内脏转移在内的高负荷mHSPC均能有效延长患者的总生存期^[11,13],但该疗效并未出现在包括瑞维鲁胺在内的ADT+新型抗雄药物的Ⅲ期临床试验中。因此在制定mHSPC初治方案时,仅靠扫描了解有无骨转移存在着明显不足,还需进行相关的影像学检查(腹盆CT增强及胸部CT平扫或PSMA-PET/CT)筛查了解有无内脏转移。2022年ARAS-SENS研究结果显示试验组(ADT+多西他赛6个周期+达罗他胺)不但能有效延长mHSPC全人群的OS,对内脏转移者其总生存期也明显优于对照组(ADT+多西他赛)^[21],该研究不但为新型抗雄药物在伴有内脏转移的mHSPC治疗方案中的作用提供了证据,也进一步强化了对于这种高危mHSPC治疗中基于ADT+多西他赛的三药联合方案的重要性。相信随着泌尿外科医生对前列腺癌发生发展规律认识的逐步深入,基于目前临床研究所提供的证据,对mHSPC患者的诊断进行有效分层,依据循证医学证据确定良好的治疗方案,最终能最大限度地延长我国前列腺癌患者的生存期。

参考文献:

- [1] Gu W, Han W, Luo H, et al. Rezvilutamide versus bicalutamide in combination with androgen-deprivation therapy in patients with high-volume, metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (CHART): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): 1249-1260.
- [2] 叶定伟, 朱耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(4): 249-252.
- [2] Chen Y, Zhou Q, Hankey W, et al. Second generation androgen receptor antagonists and challenges in prostate cancer treatment [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 632.
- [4] Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival [J]. *Cancer*, 2009, 115(15): 3437-3445.
- [5] Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer [J]. *BJU international*, 2004, 93(9): 1177-1182.
- [6] Shiota M, Terada N, Saito T, et al. Differential prognostic

- factors in low- and high-burden de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(4): 1524–1533.
- [7] Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting [J]. *Oncol Ther*, 2020, 8(2): 209–230.
- [8] Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, 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 KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 13–24.
- [10] Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(2): 121–131.
- [11] 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.
- [12] 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 (London, England)*, 2016, 387(10024): 1163–1177.
- [13] 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.
- [14] Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, et al. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses [J]. *J Urol*, 2021, 205(5): 1361–1371.
- [15] Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(20): 2294–2303.
- [16] Higano CS, Beer TM, Taplin ME, et al. Long-term Safety and Antitumor Activity in the Phase 1–2 Study of Enzalutamide in Pre- and Post-docetaxel Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *Eur Urol*, 2015, 68(5): 795–801.
- [17] Pilon D, Behl AS, Ellis LA, et al. Assessment of Real-World Central Nervous System Events in Patients with Advanced Prostate Cancer Using Abiraterone Acetate, Bicalutamide, Enzalutamide, or Chemotherapy [J]. *Am Health Drug Benefits*, 2017, 10(3): 143–153.
- [18] Smith MR, 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.
- [19] Qin X, Ji D, Gu W, et al. Activity and safety of SHR3680, a novel antiandrogen, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase I/II trial [J]. *BMC medicine*, 2022, 20(1): 84.
- [20] Zurth C, Sandman S, Trummel D, et al. Higher blood brain barrier penetration of [C-14] apalutamide and [C-14] enzalutamide compared to [C-14] darolutamide in rats using whole-body autoradiography [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 156.
- [21] Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12): 1132–1142.