

· 主编手记 ·

## 前列腺癌与膀胱癌的治疗热点

王启林

(云南省肿瘤医院 泌尿外科, 云南 昆明 650118)

关键词: 前列腺癌; 膀胱癌; 精准治疗

中图分类号: R737.25; R737.14

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2023)04-0001-02

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2023.04.01

本期稿件选题涉及面较广, 包括前列腺癌、膀胱癌、肾癌、前列腺增生、膀胱副神经节瘤、膀胱阴道瘘、尿失禁护理等, 作者们根据自己的研究成果, 撰写了内容详实、证据充足的文章, 让读者对泌尿系统相关疾病有了更加深刻的理解和认识。同时也可以看出, 泌尿系统肿瘤仍然是学术研究的热点内容之一。

前列腺癌的研究热点仍然集中在肿瘤的精准靶向治疗方面。TRITON3 研究是一项随机、多中心、开放标签的Ⅲ期临床研究, 纳入转移性去势抵抗性前列腺癌 (Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCRPC) 且存在BRCA1、BRCA2或 ATM突变的患者, 对比 rucaparib (卢卡帕利) 与医生选择治疗 (多西他赛或第二代雄激素受体抑制剂醋酸阿比特龙或恩扎鲁胺) 两组之间的疗效差别。结果发现, 卢卡帕利组与对照组相比, 中位无进展生存期 (Progression Free Survival, PFS) 为 10.2 vs 6.4 个月, 降到影像学进展或死亡风险 39%, 中位总生存期 (overall survival, OS) 为 23.6 vs 20.9 个月, 卢卡帕利治疗延长 2.5 个月生存期, 表明卢卡帕利较对照组, 也就是多西他赛或第二代雄激素受体抑制剂治疗组相比, 可以显著改善患者 PFS, OS 由于数据成熟度不够, 未达到统计学意义<sup>[1]</sup>。TALAPRO-2 是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究, 纳入 mCRPC 患者, 无论是否存在同源重组修复基因 (homologous recombination repair gene, HRR) 突变, 评估 talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) 相对于 placebo (PBO) + ENZA 疗效差别, 结果显示 TALA+ENZA 组显著降低影像学进展或死亡风险达 37%, 尤其提到无 HRR 基因突变患者同样有生存获益。该研究的结论支持对于 mCRPC 的

患者, 不论 HRR 基因状态如何, 都可以一线使用他拉唑帕利+恩扎鲁胺治疗<sup>[2]</sup>。PROpel 最后的研究结果也已出炉, 与对照组 (阿比特龙) 相比, 奥拉帕利+阿比特龙可以延长 7 个月以上 OS, 而且超过 42 个月的中位 OS 时间也是目前对于一线治疗 mCRPC 所能达到的最长时间<sup>[3]</sup>。

多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (Poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂与其他药物的联合治疗晚期前列腺癌取得了良好的治疗效果, 在多个研究中也提示靶基因的突变已经不是前列腺癌靶向治疗的必要条件, 但是存在基因突变治疗效果更好, 没有突变的患者同样可以尝试 PARP 抑制剂治疗。似乎前列腺癌的精准治疗有一种覆盖全患者的趋势, 从理论上来说, PARP 抑制剂精准靶向基因治疗的原理是毋庸置疑的, 对于没有 HRR 基因突变患者治疗有效可能存在其他的机制尚未发现, 相信随着大数据和人工智能的发展, 前列腺癌的治疗也会朝着更加精准、更加个体化的方向发展。

膀胱癌的热点仍然集中在免疫治疗, 另外保留器官的综合治疗方式也在不断涌现。CheckMate-274 研究旨在评估纳武单抗单药治疗手术后、对卡介苗治疗无效的高危肌层浸润性尿路上皮癌患者的疗效, 纳武单抗组的中位非尿路上皮尿路上皮无复发生存期 (non-urothelial tract recurrence-free survival, NUTRFS) 为 25.9 个月, 安慰剂组为 13.7 个月。在 PD-L1 表达  $\geq 1\%$  的患者中, 中位 NUTRFS 分别为 52.6 个月和 8.4 个月。纳武单抗组的中位无病生存期 (disease-free survival, DFS) 为 22.0 个月, 安慰剂组为 10.9 个月。可以看出, 纳武单抗单药治疗显示出更好的 DFS、非尿路上皮尿路上皮 NUTRFS<sup>[4]</sup>。HCRN GU 16-257 是一项多中心Ⅱ期试验, 纳入了对顺铂耐受的

肌层浸润性尿路上皮膀胱癌患者,其在接受4周期的吉西他滨、顺铂联合纳武单抗治疗后,达到临床完全缓解(clinical complete response, cCR)的患者则不进行膀胱切除术,并接受8个周期的纳武单抗治疗和监测,没有达到cCR的患者建议行膀胱全切除术。研究结果发现有33例(43%)患者获得cCR。cCR和非cCR患者的2年生存率分别为100%和75.8%。该研究表明经尿道膀胱肿瘤电切术后纳武单抗联合化疗(顺铂+吉西他滨)的治疗方案,可获得较高的cCR率,而且绝大多数达到cCR的患者可以实现 $\geq 2$ 年保膀胱生存期<sup>[5]</sup>。IMvigor130研究评估了阿替利珠单抗单药或联合化疗在转移性尿路上皮癌患者一线治疗中的疗效。A组患者接受阿替利珠单抗联合化疗,B组接受阿替利珠单抗单药治疗,C组接受单纯含铂化疗。既往报道:A组相较于C组有显著PFS改善,但OS没有显著改善;B组相较于C组的OS也没有统计学差异,本年度更新了研究结果,尽管OS有改善的趋势,但仍然没有统计学差异,对于转移性尿路上皮癌来说,阿替利珠单抗联合化疗不能显著改善患者预后,但对于PD-L1高表达而且不适合接受顺铂的患者来说,可以使用阿替利珠单抗单药治疗<sup>[6]</sup>。

不管是非肌层浸润性膀胱癌、肌层浸润性膀胱癌或者转移性膀胱癌,在PFS、NUTRFS、疾病缓解率等预后指标上,PD-1/PD-L1抑制剂单药和联合治疗都取得了良好效果,但是对于OS,目前还有不同的结论。对于肌层浸润性膀胱癌,虽然根治性全膀胱切除仍然是治疗的金标准,但是其较多的术后并发症和较低的生活质量,仍然困扰着很多患者。随着手术、化疗、免疫治疗、放疗和靶向治疗的进步,我们也看到了保留膀胱进行综合治疗的希望。如何对个体化的患者选择合适的治疗方法,是“三联治疗”还是“四联治疗”?是手术+化疗+免疫?是放疗+化疗+靶向?还有其中不同治疗方式的治疗顺序如何安排?都是临床医师面临的问题,需要大量的临床研究证据和实践经验来不断完善治疗选择。

2022年2月,国家癌症中心发布了最新一期的全国癌症统计数据,覆盖人口达3.8亿,详尽阐述了2016年中国癌症疾病负担情况。发病人数膀胱癌8.2万人、前列腺癌7.8万人、肾癌7.6万人,死亡人数前列腺癌3.4万人、膀胱癌3.4万人、肾癌2.7万

人,其中前列腺癌的发病率和死亡率均处于上升趋势,膀胱癌的发病率处于上升趋势<sup>[7]</sup>。可以看到,前列腺癌和膀胱癌目前仍是严重影响我国人民群众健康水平的恶性疾病。随着大数据和人工智能时代的到来,更需要我们不断更新自己知识,按照国际标准设计相关的临床试验,总结临床结果,丰富和完善我们的治疗策略,为更多的患者提供更加精准、更加个体化、更加有效的综合治疗方法,满足患者对美好生活的更高需求。

#### 参考文献:

- [1] BRYCE AH, PIULATS JM, REAUME MN, et al. Rucaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): TRITON3 interim overall survival and efficacy & rucaparib vs docetaxel or second-generation androgen pathway inhibitor therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 18.
- [2] AGARWAL N, AZAD A, CARLES J, et al. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41, 6-suppl: LBA17.
- [3] CLARKE NW, ARMSTRONG AJ, THIERY-VUILLEMIN A, et al. Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41, 6-suppl: LBA16.
- [4] GALSKY MD, WITJES AA, GSCHWEND JE, et al. Extended follow-up results from the CheckMate 274 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41, 6-suppl: LBA443.
- [5] GALSKY MD, DANESHMAND S, LEWIS SC, et al. Co-primary endpoint analysis of HCRN GU 16-257: Phase 2 trial of gemcitabine, cisplatin, plus nivolumab with selective bladder sparing in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41, 6-suppl: 447.
- [6] BAMIAS A, DAVIS ID, GALSKY MD, et al. Final overall survival (OS) analysis of atezolizumab (atezo) monotherapy vs chemotherapy (chemo) in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) from the Phase 3 IMvigor130 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41, 6-suppl: LBA441.
- [7] ZHENG RS, ZHANG SW, ZENGMH, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.