·循证药学·

转移性激素敏感性前列腺癌药物治疗方案的网状Meta分析Δ

宋海驰*，唐宗伟，陈万一#（重庆大学附属肿瘤医院药学部，重庆 400030）

中图分类号 R453.9；R737.25 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）01-0084-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.01.15

摘 要 目的 确定转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC）的最佳治疗方案，为临床决策提供依据。**方法** 系统检索Medline、Embase、BIOSIS preview、the Cochrane Library和ClinicalTrials.gov数据库，收集关于mHSPC药物治疗，且疗效结局为总生存期（OS）和放射学无进展生存期（rPFS）、安全性结局为严重不良事件（SAEs）发生率的随机对照试验。检索时限为建库至2022年3月。由2名研究人员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后，进行贝叶斯网状Meta分析。**结果** 最终纳入8项研究，共计9 437例患者，比较了7种治疗方案[醋酸阿比特龙、阿帕他胺、达罗他胺+多西他赛、多西他赛、恩杂鲁胺、标准非甾体抗雄激素（SNA）分别联合雄激素剥夺疗法（ADT）和单用ADT]的有效性和安全性。疗效指标中，能使患者OS获益最多的方案（除ADT+SNA外）是ADT+达罗他胺+多西他赛（HR＝0.54，95%CI为0.44～0.66），随后为ADT+醋酸阿比特龙（HR＝0.64，95%CI为0.57～0.71）、阿帕他胺（HR＝0.65，95%CI为0.53～0.79）或恩杂鲁胺（HR＝0.66，95%CI为0.53～0.82），最后是ADT+多西他赛（HR＝0.79，95%CI为0.71～0.88）。能使患者rPFS获益最多的方案（除ADT+SNA外）为ADT+恩杂鲁胺（HR＝0.39，95%CI为0.30～0.50），随后是ADT+阿帕他胺（HR＝0.48，95%CI为0.39～0.60）、醋酸阿比特龙（HR＝0.57，95%CI为0.51～0.64）或多西他赛（HR＝0.62，95%CI为0.56～0.69）；肿瘤负荷亚组分析的结果相同。在安全性方面，ADT+达罗他胺+多西他赛（OR＝25.86，95%CI为14.08～51.33）和ADT+多西他赛（OR＝23.35，95%CI为13.26～44.81）与SAEs发生率显著升高相关，ADT+醋酸阿比特龙（OR＝1.42，95%CI为1.10～1.82）的SAEs发生率稍有增高，其他治疗方案的SAEs发生率无明显差异。**结论** 与仅行ADT相比，ADT+达罗他胺+多西他赛三联疗法的OS获益最多，但其SAEs发生率大幅增高；与ADT+多西他赛相比，ADT+醋酸阿比特龙、阿帕他胺或恩杂鲁胺具有更多的OS获益。ADT+恩杂鲁胺在不提高患者SAEs发生率的前提下，提供了较多的rPFS获益。

关键词 转移性激素敏感性前列腺癌；雄激素剥夺疗法；药物治疗方案；网状Meta分析

Pharmacotherapy plan for metastatic hormone-sensitive prostate cancer：a network meta-analysis

SONG Haichi，TANG Zongwei，CHEN Wanyi（Dept. of Pharmacy，Chongqing University Cancer Hospital，Chongqing 400030，China）

ABSTRACT OBJECTIVE To determine the optimal therapeutic plan for metastatic hormone-sensitive prostate cancer（mHSPC），and to provide reference for clinical decision-making. **METHODS** Retrieved from Medline，Embase，BIOSIS preview，the Cochrane Library and ClinicalTrials.gov systematically，randomized controlled trials about mHSPC therapy，with overall survival（OS）and radiographic progression-free survival（rPFS）as efficacy outcomes and the incidence of serious adverse events（SAEs）as safety outcome，were collected during the inception-Mar. 2022. Two researchers independently screened the literature，extracted data，and evaluated the risk of bias for the included study before conducting a Bayesian network meta-analysis. **RESULTS** Eight studies with 9 437 patients were finally included. The effectiveness and safety of 7 therapy plans were compared [abiraterone acetate，apalutamide，darolutamide+docetaxel，docetaxel，enzalutamide，standard non-steroidal antiandrogen（SNA）in addition to ADT，and ADT alone]. In terms of efficacy index，the most beneficial regimen（except for ADT+SNA）for OS was ADT+darolutamide+docetaxel（HR＝0.54，95%CI of 0.44-0.66），followed by ADT+abiraterone acetate（HR＝0.64，95%CI of 0.57-0.71），apalutamide（HR＝0.65，95%CI of 0.53-0.79），enzalutamide（HR＝0.66，95%CI of 0.53-0.82）；the least beneficial regimen for OS was ADT+docetaxel（HR＝0.79，95%CI of 0.71-0.88）. The most beneficial regimen（except for ADT+SNA）for rPFS was ADT+enzalutamide（HR＝0.39，95%CI of 0.30-0.50），followed by ADT+apalutamide（HR＝0.48，95%CI of 0.39-0.60），abiraterone acetate（HR＝0.57，95%CI of 0.51-0.64），docetaxel（HR＝0.62，95%CI of 0.56-0.69）. The results of the tumor-loading subgroup analysis were the same. In terms of safety，ADT+darolutamide+docetaxel（OR＝25.86，95%CI of 14.08-51.33），and ADT+docetaxel（OR＝23.35，95%CI of 13.26-44.81）were associated with markedly increased SAEs；the incidence of SAEs caused by ADT+abiraterone acetate（OR＝1.42，95%CI of 1.10-1.82）was slightly increased，and those of other therapy plans had no significant difference. **CONCLUSIONS** Compared with ADT alone，ADT+darolutamide+docetaxel may provide the most significant OS

Δ**基金项目** 重庆市首批临床药学重点专科建设项目（No.渝卫办发〔2020〕68号）

＊**第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：023-65317205。E-mail：songhaichiuk123@163.com

＃**通信作者** 副主任药师，硕士。研究方向：医院药学、药事管理。电话：023-65317205。E-mail：wanyichen_cquch@163.com

benefit, but the incidence of SAEs is increased greatly; compared with ADT+docetaxel, ADT+abiraterone acetate, apalutamide or enzalutamide provide more OS benefits. ADT+enzalutamide provide optimal rPFS benefits with no increased SAEs.
KEYWORDS metastatic hormone-sensitive prostate cancer; androgen deprivation therapy; pharmacotherapy plan; network meta-analysis

前列腺癌是发病率排第2位、死亡率排第5位的男性恶性肿瘤，2020年全球共有新发病例140万，死亡人数达到37.5万[1]。转移性激素敏感性前列腺癌（metastatic hormone-sensitive prostate cancer，mHSPC）是致命的前列腺癌类别之一[1]。几十年来，雄激素剥夺疗法（androgen deprivation therapy，ADT）一直是mHSPC的标准治疗方案。然而，ADT虽然早期有效，但无法阻止病情进展为转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer，mCRPC），患者预后较差，生存期不足2年[2]。因此，选择有效的治疗方案，延缓mCRPC的发生，将有助于延长mHSPC患者的生存期。

临床研究表明，在ADT的基础上，于治疗早期增加多西他赛或醋酸阿比特龙、恩杂鲁胺、阿帕他胺和达罗他胺等雄激素受体抑制剂（androgen receptor inhibitor，ARI），可延长mHSPC患者的总生存期（overall survival，OS）和放射学无进展生存期（radiographic progression-free survival，rPFS），增加患者的临床获益[1]。然而，由于不同治疗药物之间缺乏“头对头”的临床对照试验，最佳疗法仍难确定。为了从间接比较中总结出最佳药物治疗方案，不同的研究机构进行了网络荟萃分析（network meta-analysis，NMA）。然而，随着临床试验数据的不断更新，目前能查到的NMA却很少见到纳入三联疗法（如达罗他胺联合多西他赛和ADT）的临床数据，缺乏三联疗法与双联疗法的比较及最终结果分析。

最近，TITAN和ARCHES试验的最终报告相继公布，提示相较于安慰剂联合ADT，阿帕他胺和恩杂鲁胺分别联合ADT均可显著延长mHSPC患者的OS[3-4]；ARASENS试验的数据也表明，ADT联合达罗他胺和多西他赛可显著延长mHSPC患者的OS[5]。因此，本研究基于近期发表的临床数据进行网状Meta分析，以帮助临床确定mHSPC最佳治疗方案，为临床决策提供参考。

1 方法

1.1 资料来源与检索策略

参照PRISMA进行系统评价和NMA[6]。系统检索Medline、Embase、BIOSIS preview、the Cochrane Library和ClinicalTrials.gov自建库以来至2022年3月收录的关于mHSPC与全身治疗药物相关的文章，涉及治疗药物包括醋酸阿比特龙、阿帕他胺、达罗他胺、多西他赛和恩杂鲁胺。检索式包括转移、激素敏感、前列腺癌与治疗药物4个部分，每部分均由主题词和自由词组成，经与各数据库匹配后调整为适当的检索式进行检索，文章语种仅限英文。此外，手动检索在美国临床肿瘤学会、欧洲泌尿学协会和欧洲医学肿瘤学会等重要会议上发表的摘要。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括：（1）研究对象为接受ADT及药物治疗的mHSPC患者。ADT包括双侧睾丸切除术、促黄体素释放激素激动剂或拮抗剂。药物治疗包括醋酸阿比特龙、阿帕他胺、达罗他胺、多西他赛、恩杂鲁胺及标准非甾体抗雄激素（standard non-steroidal anti-androgen，SNA）等[7]。（2）试验组方案为ADT联用醋酸阿比特龙、阿帕他胺、达罗他胺、多西他赛及恩杂鲁胺等ARI。（3）对照组方案为ADT或ADT+比卡鲁胺、尼鲁米特、氟他胺等SNA或安慰剂。（4）治疗结局方面，疗效结局为OS和rPFS，安全性结局为任何严重不良事件（serious adverse events，SAEs）的发生率。（5）研究类型为中位随访时间≥12个月的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）。本研究排除观察性研究、综述、社论、信件、病例报告、作者的回复、已发表的试验方案和未公布结果的研究。

1.3 数据筛选与提取

由两名研究人员独立使用Endnote X8软件进行数据筛选：根据标题和摘要进行初筛，对可能相关的研究进行全文审查和确认，以进行数据提取；记录排除的原因，分歧通过协商一致解决。两名研究人员从纳入的试验中提取数据，提取内容包括第一作者的姓名、出版年份、试验设计、患者人数、干预措施和结果、基线特征、随访时间和结果，以及与OS、rPFS和SAEs发生率相关的风险比（hazard ratio，HR）和95%置信区间（confidence interval，CI），所有分歧均协商解决。

1.4 偏倚风险评估

每个试验的风险偏倚由两名研究人员根据Cochrane协作组的工具（2.0版）独立评估。该工具从5个领域评估试验的总体偏倚，包括随机化过程、偏离预期干预、结果数据、结果测量和报告的试验比较结果[8]。

1.5 统计学方法

通过使用固定效应模型和随机效应模型比较直接和间接疗效，并进行贝叶斯网络分析[9]。在OS和rPFS的评估中，根据已发表的HR和CI计算出lgHR以估计差异和标准误差[10]。以HR和95%CI表示相对治疗效果[10]，并对高负荷（根据CHAARTED标准[11]定义为存在内脏转移或骨病变≥4个且椎体和骨盆外骨病变≥1个）和低负荷肿瘤进行亚组分析，以评估rPFS的影响因素[12]。在安全性方面，通过分析每个试验的SAEs发生率来估计总体比值比（odds ratio，OR）。所有统计分析均使用R 4.1.3软件进行。通过比较一致性模型和非相关平均效应模型的偏差信息准则检查直接和间接证据之间的统计一致性[11]，并采用优选概率排名曲线（surface under the cumulative ranking，SUCRA）对不同的治

疗方案进行评价。

2 结果

2.1 研究选择及特点

共检索到1 304篇文献，删除重复数据后剩余1 063篇。通过标题和摘要筛选排除了1 017篇，剩余46篇阅读全文。最终纳入系统性评价的文献包含8项RCT、9 437例患者，涉及7种治疗方案，包括醋酸阿比特龙[13—17]、阿帕他胺[3,18]、恩杂鲁胺[4,19—20]、达罗他胺+多西他赛[5]、多西他赛[5,12,17,21—24]、SNA（包括比卡鲁胺、尼鲁米特和氟他胺）[20]联合ADT和单用ADT[3,12—16,18—19,21—24]。mHSPC治疗方案比较的网络图如图1所示（图中所有干预方案均包含ADT，下图同）。

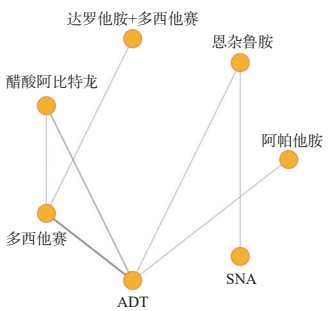


图1 mHSPC治疗方案比较的网络图

所有试验均纳入了mHSPC患者。其中，STAMPEDE试验[15—17,24]是一项多臂试验，用于评估各种联合疗法的疗效。LATITUDE试验[13—14]纳入了高危人群，包括以下3个因素中的至少2个：Gleason评分≥8、骨病变≥3个、内脏转移。除ARASENS试验[5]采用三联疗法（达罗他胺联合多西他赛和ADT）外，所有试验均采用二联疗法。TITAN试验[18]和ARCHES试验[19]包含既往接受过多西他赛治疗6个周期的患者；ENZAMET试验[20]包含在没有疾病进展的情况下既往使用多西他赛≤2个周期的患者，除此之外，既往化疗患者未被纳入其他几项试验。8项研究的中位随访时间为34～84个月。

除ARASENS试验[5]外，所有纳入的研究均评估了OS和SAEs发生率，并报告了rPFS。CHAARTED试验[12,21]和ENZAMET试验[20]评估了临床rPFS，包括症状进展、影像学进展或换用其他抗肿瘤治疗方案[12,20]。STAMPEDE试验[15—17,24]评估了rPFS，定义为从随机分组到放射学进展或死亡的时间，以先发生者为准（表1）。

就OS而言，CHAARTED[12,21]、ENZAMET[20]、ARASENS[5]3项试验的总偏倚风险较低，其他5项试验则存在一定偏倚风险。就rPFS而言，所有试验的总偏倚风险都值得关注（表2）。

表1 纳入研究的基本特征

试验名称	试验ID	干预措施（试验组vs.对照组）	主要入组标准	患者数（试验组vs.对照组）/例	OS及rPFS的OR（95%CI）	SAEs发生率（试验组vs.对照组）/%	中位随访时间/月	年龄[$M(Q_L \sim Q_U)$]（试验组vs.对照组）/岁	高负荷疾病占比（试验组vs.对照组）/%	初次诊断M1期占比（试验组vs.对照组）/%
GETUG-AFU15[22—23]	NCT00104715	多西他赛+ADT vs. ADT	（1）mHSPC；（2）KPS≥70分；（3）既往未行化疗；（4）使用ADT≤2个月，且未进展	192 vs. 193	OS：0.88（0.68～1.14） rPFS：0.69（0.55～0.87）	38 vs. 0	84	63（57～68）vs. 64（58～70）	48 vs. 47	67 vs. 75
CHAARTED[12,21]	NCT00309985	多西他赛+ADT vs. ADT	（1）mHSPC；（2）ECOG评分为0～2分；（3）既往未行化疗；（4）ADT＜4个月，且未进展；（5）允许同时进行抗雄激素治疗（如比卡鲁胺或氟他胺）	397 vs. 393	OS：0.72（0.59～0.89） rPFS：0.62（0.50～0.75）	30 vs. 3	54	64（36～88）vs. 63（39～91）	66 vs. 64	73 vs. 73
STAMPEDE[15—17,24]	NCT00268476	多西他赛+ADT vs. ADT	（1）mHSPC或高危局部晚期前列腺癌；（2）WHO PS为0～2分；（3）既往未行化疗；（4）既往12个月未行激素治疗	362 vs. 724	OS：0.81（0.69～0.95） rPFS：0.69（0.59～0.81）	未报道	78	65（60～70）vs. 65（60～71）	41 vs. 44	96 vs. 95
		醋酸阿比特龙+ADT vs. 多西他赛+ADT		115 vs. 227	OS：1.13（0.77～1.66） rPFS：0.69（0.50～0.95）	未报道	48	66（62～71）vs. 66（61～70）	未报道	61 vs. 60
		醋酸阿比特龙+ADT vs. ADT		500 vs. 502	OS：0.60（0.50～0.71） rPFS：0.58（0.49～0.69）	未报道	73	67（62～71）vs. 67（62～72）	49 vs. 51	93 vs. 95
LATITUDE[13—14]	NCT01715285	醋酸阿比特龙+ADT vs. ADT	（1）高危mHSPC；（2）ECOG评分为0～2分；（3）既往未行化疗；（4）使用ADT≤3个月，且未进展	597 vs. 602	OS：0.66（0.56～0.78） rPFS：0.47（0.39～0.55）	32 vs. 25	52	67.3（中位数）vs. 66.8（中位数）	82 vs. 78	100 vs. 100
TITAN[3,18]	NCT02489318	阿帕他胺+ADT vs. ADT	（1）mHSPC；（2）ECOG评分为0～1分；（3）既往使用多西他赛≤6个周期，且未进展；（4）使用ADT≤6个月，且未进展	525 vs. 527	OS：0.65（0.53～0.79） rPFS：0.48（0.39～0.60）	20 vs. 20	44	69（45～94）vs. 68（43～90）	62 vs. 64	78 vs. 84
ARCHES[4,19]	NCT02677896	恩杂鲁胺+ADT vs. ADT	（1）mHSPC；（2）ECOG评分为0～1分；（3）既往使用多西他赛≤6个周期，且未进展；（4）使用ADT≤3个月，且未进展	574 vs. 576	OS：0.66（0.53～0.81） rPFS：0.39（0.30～0.50）	18 vs. 20	45	70（46～92）vs. 70（42～92）	62 vs. 63	70 vs. 63
ENZAMET[20]	NCT02446405	恩杂鲁胺+ADT vs. SNA+ADT	（1）mHSPC；（2）ECOG评分为0～2分；（3）既往使用多西他赛≤2个周期，且未进展；（4）使用ADT≤3个月，且未进展；（5）既往使用多西他赛治疗≤6个周期	563 vs. 562	OS：0.67（0.52～0.86） rPFS：0.40（0.33～0.49）	43 vs. 32	34	69（63～75）vs. 69（64～75）	52 vs. 53	72 vs. 72
ARASENS[5]	NCT02799602	达罗他胺+多西他赛+ADT vs. 多西他赛+ADT	（1）mHSPC；（2）ECOG评分为0～1分；（3）既往未行化疗；（4）使用ADT≤3个月，且未进展	651 vs. 655	OS：0.68（0.57～0.80）	45 vs. 42	44	67（41～89）vs. 67（42～86）	未报道	86 vs. 87

M1期：该时期肿瘤已扩散到远处的器官或组织；KPS：卡氏评分（Karnofsky score）；ECOG：东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group）；WHO PS：世界卫生组织功能状态评分（World Health Organization performance status）。

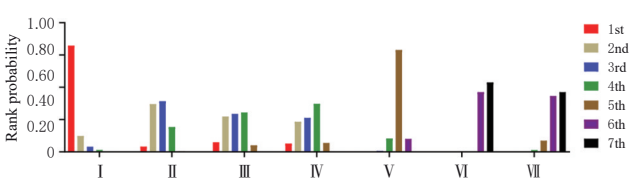
表2　纳入研究的偏倚风险

有效性指标	试验名称	干预措施(试验组 vs. 对照组)	随机化过程	偏离预期干预	结果数据	结果测量	报告的试验比较结果	总偏倚
OS	GETUG-AFU15[22-23]	多西他赛+ADT vs. ADT	低	低	低	低	可能存在偏倚风险	可能存在偏倚风险
	CHAARTED[12,21]	多西他赛+ADT vs. ADT	低	低	低	低	低	低
	STAMPEDE[15-17,24]	(1) 多西他赛+ADT vs. ADT；(2) 醋酸阿比特龙+ADT vs. 多西他赛+ADT；(3) 醋酸阿比特龙+ADT vs. ADT	低	低	可能存在偏倚风险	低	低	可能存在偏倚风险
	LATITUDE[13-14]	醋酸阿比特龙+ADT vs. ADT	低	低	可能存在偏倚风险	低	低	可能存在偏倚风险
	TITAN[3,18]	阿帕他胺+ADT vs. ADT	低	低	低	低	可能存在偏倚风险	可能存在偏倚风险
	ARCHES[4,19]	恩杂鲁胺+ADT vs. ADT	低	低	可能存在偏倚风险	低	低	可能存在偏倚风险
	ENZAMET[20]	恩杂鲁胺+ADT vs. SNA+ADT	低	低	低	低	低	低
	ARASENS[5]	达罗他胺+多西他赛+ADT vs. 多西他赛+ADT	低	低	低	低	低	低
rPFS	GETUG-AFU15[22-23]	多西他赛+ADT vs. ADT	低	低	低	可能存在偏倚风险	可能存在偏倚风险	可能存在偏倚风险
	CHAARTED[12,21]	多西他赛+ADT vs. ADT	低	低	低	可能存在偏倚风险	低	可能存在偏倚风险
	STAMPEDE[15-17,24]	(1) 多西他赛+ADT vs. ADT；(2) 醋酸阿比特龙+ADT vs. 多西他赛+ADT；(3) 醋酸阿比特龙+ADT vs. ADT	低	低	可能存在偏倚风险	可能存在偏倚风险	低	可能存在偏倚风险
	LATITUDE[13-14]	醋酸阿比特龙+ADT vs. ADT	低	低	可能存在偏倚风险	低	低	可能存在偏倚风险
	TITAN[3,18]	阿帕他胺+ADT vs. ADT	低	低	低	低	可能存在偏倚风险	可能存在偏倚风险
	ARCHES[4,19]	恩杂鲁胺+ADT vs. ADT	低	低	可能存在偏倚风险	低	低	可能存在偏倚风险
	ENZAMET[20]	恩杂鲁胺+ADT vs. SNA+ADT	低	低	低	可能存在偏倚风险	低	可能存在偏倚风险

2.2　结果

2.2.1　OS

与仅行ADT相比，除ADT+SNA外的所有治疗方案均可显著延长患者的OS。OS获益由高到低依次为ADT+达罗他胺+多西他赛（HR=0.54，95%CI为0.44～0.66）、ADT+醋酸阿比特龙（HR=0.64，95%CI为0.57～0.71）、ADT+阿帕他胺（HR=0.65，95%CI为0.53～0.79）、ADT+恩杂鲁胺（HR=0.66，95%CI为0.53～0.82）、ADT+多西他赛（HR=0.79，95%CI为0.71～0.88）、ADT+SNA（HR=0.98，95%CI为0.71～1.37）。各研究间无明显异质性（I^2=0）。SUCRA结果显示，ADT+达罗他胺+多西他赛是延长OS的首选方案（SUCRA 82.2%）。结果见图2。



Ⅰ：达罗他胺+多西他赛；Ⅱ：醋酸阿比特龙；Ⅲ：阿帕他胺；Ⅳ：恩杂鲁胺；Ⅴ：多西他赛；Ⅵ：ADT；Ⅶ：SNA。

图2　OS概率排序图

2.2.2　rPFS

与仅行ADT相比，除ADT+SNA外的其他治疗方案均可显著延长患者的rPFS。rPFS获益由高到低依次为ADT+恩杂鲁胺（HR=0.39，95%CI为0.30～0.50）、ADT+阿帕他胺（HR=0.48，95%CI为0.39～0.60）、ADT+醋酸阿比特龙（HR=0.57，95%CI为0.51～0.64）、ADT+多西他赛（HR=0.62，95%CI为0.56～0.69）、ADT+SNA（HR=0.98，95%CI为0.71～1.35）。各研究间无明显异质性（I^2=16%）。基于肿瘤负荷的rPFS亚组分析得到了类似的结果（高瘤负荷I^2=4%，低瘤负荷I^2=12%），见图3。SUCRA结果表明，ADT+恩杂鲁胺是延长rPFS的首选方案（SUCRA 88.7%）；亚组分析显示高瘤负荷（SUCRA 64.0%）和低瘤负荷（SUCRA 82.4%）患者的结果一致（图4）。

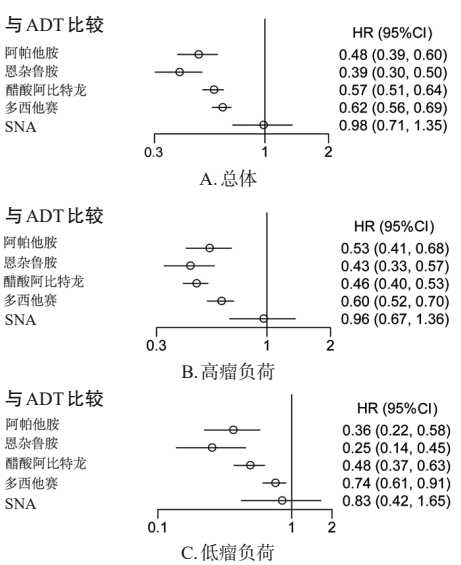


图3　mHSPC治疗方案与rPFS的关联森林图

2.2.3　SAEs发生率

与仅行ADT相比，SAEs发生率的OR排序从低到高依次为ADT+SNA（OR=0.66，95%CI为0.45～0.96）、ADT+恩杂鲁胺（OR=0.92，95%CI为0.68～1.24）、ADT+阿帕他胺（OR=0.97，95%CI为0.72～1.32）、ADT+醋酸阿比特龙（OR=1.42，95%CI为1.10～1.82）、ADT+多西他赛（OR=23.35，95%CI为13.26～44.81）、ADT+达罗他胺+多西他赛（OR=25.86，95%CI为14.08～51.33），各研究间无明显异质性（I^2=5%）。ADT+达罗他胺+多西他赛和ADT+多西他赛与SAEs发生率显著升高相关，ADT+醋酸阿比特龙与SAEs发生率

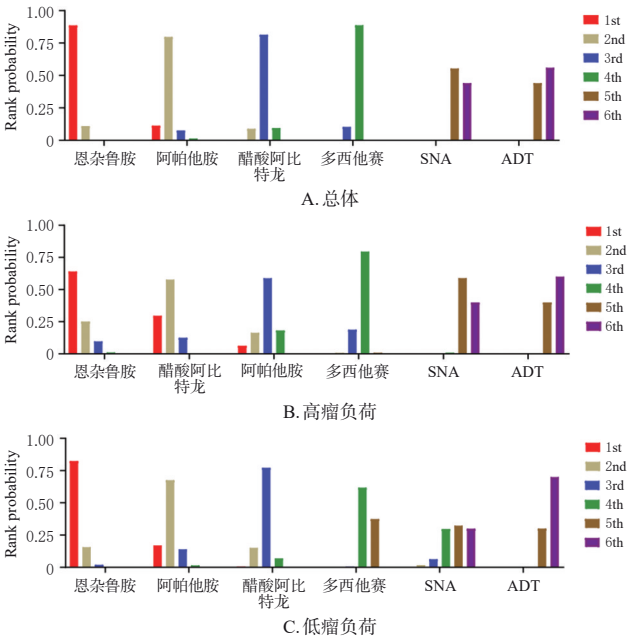
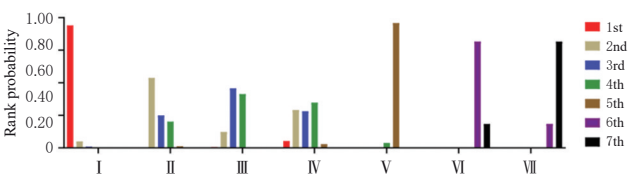


图4　rPFS概率排序图

轻度升高相关。SUCRA结果表明，ADT+SNA的安全性最高（SUCRA 93.9%），ADT+达罗他胺+多西他赛的安全性最低（SUCRA 81.6%）。结果见图5。



Ⅰ：SNA；Ⅱ：恩杂鲁胺；Ⅲ：ADT；Ⅳ：阿帕他胺；Ⅴ：醋酸阿比特龙；Ⅵ：多西他赛；Ⅶ：达罗他胺+多西他赛。

图5　SAEs概率排序图

3　讨论

本研究对mHSPC的药物治疗方案进行了系统评价，并通过NMA比较了其疗效和安全性。结果显示，与仅行ADT相比，除ADT+SNA外的所有药物治疗方案均可显著延长OS，其中ADT+达罗他胺+多西他赛的OS获益最大，ADT+阿帕他胺、恩杂鲁胺或醋酸阿比特龙则显示出相似的OS获益，而ADT+多西他赛的OS获益较小。无论肿瘤负荷高低，ADT+恩杂鲁胺均是延长rPFS的最佳疗法。在安全性方面，ADT+达罗他胺+多西他赛和ADT+多西他赛与SAEs发生率显著升高相关，ADT+醋酸阿比特龙与SAEs发生率轻度升高相关。值得关注的是，ADT+阿帕他胺或恩杂鲁胺均不会导致SAEs发生率升高。各方案安全性由高到低依次为ADT+SNA、ADT+恩杂鲁胺、ADT+阿帕他胺、ADT+醋酸阿比特龙、ADT+多西他赛和ADT+达罗他胺+多西他赛。

Mori等[25]通过NMA比较了几种双联疗法的生存获益，结果表明，相比仅行ADT，ADT+恩杂鲁胺可为低瘤负荷的患者提供最大的rPFS（HR=0.58，95%CI为0.51～0.65）与OS（HR=0.69，95%CI为0.55～0.87）获益，但该研究并未对三联疗法作出评价。本研究在此基础上纳入了ARASENS试验结果，比较了三联疗法（达罗他胺+多西他赛+ADT）与双联疗法的临床获益，结果表明，三联疗法具有较佳的OS获益，但不可忽视的是其SAEs发生率也显著提高，这为mHSPC的药物治疗提供了新的思路。Fizazi等[26]基于PEACE-1试验也报道了类似的结果，即醋酸阿比特龙+ADT+多西他赛加或不加放疗均可显著延长患者的OS（HR=0.82，95.1%CI为0.69～0.98，P=0.03）和rPFS（HR=0.54，99.9%CI为0.41～0.71，P<0.000 1）。本研究将PEACE-1试验排除在外，是因为其允许药物治疗联合放疗，与其他纳入的研究有很大的异质性。

本研究为mHSPC患者的全身治疗提供了一些参考：当患者可耐受三联疗法时，可考虑使用ADT+达罗他胺+多西他赛，以最大限度地提高OS获益。此外，ADT+恩杂鲁胺、阿帕他胺或醋酸阿比特龙具有相似的OS获益，且在提高rPFS获益的同时SAEs发生率未见显著升高，可用于不耐受上述三联方案的患者。

本研究存在以下局限性：首先，本研究虽然比较了rPFS，但不同文献中rPFS定义的差异可能影响结果。其次，由于ARASENS试验没有报告肿瘤负荷的数据，因此本研究未对OS进行亚组分析[5]。第三，可能存在一定数量的患者重叠，因为在STAMPEDE试验中，相同的对照组被用于比较多种治疗[16－17,24]。第四，ENZAMET试验在对照组实施SNA联合ADT，这在CHAARTE试验中也被研究者酌情决定，这些干预措施的差异可能导致结果偏倚[12,20]。此外，本研究仅考虑了mHSPC患者的药物治疗方案，因此排除了可能有益的局灶性治疗方案，特别是在低瘤负荷患者中[26]。因此，应审慎解读本研究结果。

综上所述，在对mHSPC患者的药物治疗中，ADT+达罗他胺+多西他赛相比其他方案，在带来最优的OS获益的同时，会显著提高SAEs发生率；ADT+醋酸阿比特龙、阿帕他胺或恩杂鲁胺提供了优于ADT+多西他赛的OS获益，尤其是ADT+恩杂鲁胺方案在不升高SAEs发生率的前提下，提供了较优的rPFS获益。

参考文献

[1] REBELLO R J, OING C, KNUDSEN K E, et al. Prostate cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7: 9.

[2] ONG S, O'BRIEN J, MEDHURST E, et al. Current treatment options for newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a narrative review[J]. Transl Androl Urol, 2021, 10(10): 3918-3930.

[3] CHI K N, 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.

[4] ARMSTRONG A J, IGUCHI T, AZAD A A, et al. LBA25 final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase Ⅲ, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)[J]. Ann Oncol, 2021, 32: S1300-S1301.
[5] SMITH M R, 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.
[6] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. PLoS Med, 2009, 6(7): e1000097.
[7] SHARIFI N, GULLEY J L, DAHUT W L. Androgen deprivation therapy for prostate cancer[J]. JAMA, 2005, 294(2): 238-244.
[8] STERNE J A C, SAVOVIĆ J, PAGE M J, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2019, 366: 14898.
[9] DIAS S, SUTTON A J, ADES A E, et al. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Med Decis Making, 2013, 33(5): 607-617.
[10] WOODS B S, HAWKINS N, SCOTT D A. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: a tutorial[J]. BMC Med Res Methodol, 2010, 10: 54.
[11] SWEENEY C J, CHEN Y H, CARDUCCI M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(8): 737-746.
[12] DIAS S, WELTON N J, SUTTON A J, et al. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials[J]. Med Decis Making, 2013, 33(5): 641-656.
[13] 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.
[14] FIZAZI K, TRAN N, FEIN L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 686-700.
[15] JAMES N, RUSH H, CLARKE N, et al. 611O abiraterone acetate plus prednisolone for hormone-naïve prostate cancer (PCa): long-term results from metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476)[J]. Ann Oncol, 2020, 31: S509.
[16] JAMES N D, DE BONO J S, SPEARS M R, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy[J]. N Engl J Med, 2017, 377(4): 338-351.
[17] SYDES M R, SPEARS M R, MASON M D, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol[J]. Ann Oncol, 2018, 29(5): 1235-1248.
[18] 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.
[19] 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.
[20] 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.
[21] KYRIAKOPOULOS C E, CHEN Y H, CARDUCCI M A, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase Ⅲ E3805 CHAARTED trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(11): 1080-1087.
[22] GRAVIS G, BOHER J M, JOLY F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non-castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial[J]. Eur Urol, 2016, 70(2): 256-262.
[23] GRAVIS G, FIZAZI K, JOLY F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(2): 149-158.
[24] CLARKE N W, ALI A, INGLEBY F C, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial[J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1992-2003.
[25] MORI K, MOSTAFAEI H, SARI MOTLAGH R, et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis[J]. BJU Int, 2022, 129(4): 423-433.
[26] FIZAZI K, FOULON S, CARLES J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2×2 factorial design[J]. Lancet, 2022, 399(10336): 1695-1707.

(收稿日期:2023-05-09 修回日期:2023-10-10)
(编辑:刘明伟)