

# 阿比特龙治疗mCRPC的临床应用进展

张院冬<sup>1</sup>, 任海林<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2021年10月26日; 录用日期: 2021年11月23日; 发布日期: 2021年11月30日

## 摘要

前列腺癌(prostate cancer, PC)是男性发病率较高的一种疾病, 在高收入国家和低收入国家之间, 患病率差异很大。转移性前列腺癌(metastatic prostate cancer, mPC)是一种危及患者生命的疾病, 也是一个重要的公共卫生问题, 近几十年来, 雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy, ADT)一直是主要的治疗手段, 可暂时控制疾病。随着新型内分泌治疗药物(以阿比特龙为代表)问世, 转移性前列腺癌(mPC)治疗进入了内分泌治疗新时代。醋酸阿比特龙(abiraterone acetate, AA)是CYP17酶的选择性抑制剂, 国内及国外的相关临床试验研究了其在转移性去势抵抗前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)治疗过程中的有效性及安全性, 醋酸阿比特龙联合泼尼松能够显著提高患者总生存期以及肿瘤无进展生存期, 提高患者生活质量。本文对阿比特龙以及mCRPC进行介绍, 凸显阿比特龙在治疗方面的重要性。就阿比特龙以及mCRPC近年的研究进展作一综述。目的是提供关于醋酸阿比特龙(AA)在mCRPC阶段的有效性和安全性证据数据, 包括其作用机制和副作用。

## 关键词

转移性去势抵抗性前列腺癌, 醋酸阿比特龙, 治疗序列

# Progress in Clinical Application of Abiraterone in the Treatment of mCRPC

Yuandong Zhang<sup>1</sup>, Hailin Ren<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>The Affiliation Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 26<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2021; published: Nov. 30<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Prostate cancer (PC) is a disease with a high incidence in men, and prevalence varies widely be-

\*通讯作者。

tween high and low-income countries. Metastatic prostate cancer (mPC) is a life-threatening disease and an important public health problem, and androgen deprivation therapy (ADT) has been the mainstay of treatment in recent decades to temporarily control the disease. With the advent of new endocrine therapy drugs (represented by abiraterone acetate), the treatment of metastatic prostate cancer has entered a new era of therapy. Abiraterone acetate (AA) is a selective inhibitor of CYP17, and its efficacy and safety in the treatment of mCRPC have been studied in domestic and foreign clinical trials. Abiraterone acetate combined with prednisone can significantly improve the overall survival and progression-free survival of patients, and improve the quality of life of patients. This article introduces abiraterone acetate and mCRPC, highlighting the importance of abiraterone acetate in treatment and summarizes the research progress of abiraterone acetate and mCRPC in recent years. The objective is to provide data on the efficacy and safety of abiraterone acetate in the mCRPC phase, including its mechanism of action and side effects.

## Keywords

Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Abiraterone Acetate, Sequence Therapy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

前列腺癌是男性极为常见的恶性肿瘤, 为全世界男性第二大常见癌症, 根据全球癌症统计 (GLOBOCAN 2018), 2018 年全球新诊断病例 1,276,106 例, 高收入国家患病率较高[1]。前列腺癌的发病率和死亡率与患者的年龄相关, 65 岁以上的患者发病率最高, 据估计, 到 2030 年, 65 岁以上的男性人口占比将上升到 19.6%, 而 2000 年仅为 12.4%, 因此, 在未来几年, 被诊断为前列腺癌(PC)和需要治疗的男性百分比将上升[2]。在我国, 近 10 年来随着人口老龄化的进展以及越来越普遍的中老年男性健康体检, 前列腺癌的发病率和检出率较之前上升, 逐渐进展为对我国老年男性身体健康造成严重危害的疾病[3]。晚期和转移性前列腺癌主要采用雄激素剥夺疗法(ADT)进行治疗。相关研究表明, 高达 80% 的患者有积极的治疗反应, 但随着时间的推移, 最终进展为 mCRPC 是难以避免的, 三分之一的患者在一到两年内出现抵抗[4]。目前 mCRPC 依然是一种致死率较高的疾病, 尽管在过去的十几年中有多种治疗手段在临床上应用。而且有一些药物已经在临床上证实, 可以延长晚期前列腺癌患者的生存期。直至 2010 年, 多西他赛是唯一的延长 mCRPC 患者生存期的药物[5]。所幸的是随着对 mCRPC 的认识不断提高, 一些新的 mCRPC 治疗方案逐渐开始应用, 如阿比特龙、恩杂鲁胺, 卡巴他赛等。

## 2. mCRPC 的发生机制

mCRPC 是指持续 ADT 治疗后疾病依然进展。特征是睾酮达到去势水平, 但出现疾病进展(包括生化进展以及影像学进展), 并有明确的远处转移灶。目前对于转移性去势抵抗前列腺癌的发生机制仍在进一步的探索当中, 相关研究表明, 上皮细胞异常增生已不在被视为引起前列腺癌的主要原因, 进而认为是前列腺癌上皮细胞和间质之间多条信号通路相互作用的结果, 其中, AR 信号通路发挥了极为重要的作用[6]。

虽然使用 LHRH 类似物和雄激素剥夺疗法(ADT)可以抑制循环中的睾酮水平, 阻断 AR 的转录活性, 并暂时对肿瘤具有抑制作用, 但前列腺癌会反过来影响 AR, 并在雄激素去势水平下适应生存[7]。解释

这一现象的机制有多种, 包括 AR 基因突变、过表达、AR 剪接变异体表达等[8]。

### 3. 阿比特龙治疗 mCRPC 的临床试验

雄激素受体信号通路抑制剂阿比特龙(AA), 于 2015 年在中国上市, 之前, 其临床治疗效果已在海外得到相关验证, 随着其在东亚人群中的治疗有效性以及安全性得到相关临床试验的证实, 为中国 mCRPC 患者的治疗提供了一种新的方案。

阿比特龙治疗 mCRPC 相关的临床试验较多, 其中, 以下两项研究说服力较强: 1) COU-AA-301 研究: 是一项多国、随机、双盲、安慰剂对照试验, 共纳入之前接受多西他赛化疗的 mCRPC 患者 1195 例, 随机分配到阿比特龙组或安慰剂组, 主要的观察终点是总生存期(OS), 其中, 阿比特龙组的中位总生存期为 14.8 个月, 安慰剂组则为 10.9 个月(HR 0.65, 95% CI: 0.54~0.77,  $P < 0.001$ )。前者的 OS 改善 3.9 个月, 但盐皮质激素的相关不良反应也更重, 尽管这些副作用大多被归类为 1 级[9]; 2) COU-AA-302 研究: 未接受化疗的 1088 例 mCRPC 患者随机接受阿比特龙或安慰剂治疗, 主要的观察终点为总生存期, 与安慰剂组相比, 阿比特龙的中位总生存期更长(34.7 个月 vs. 30.3 个月, HR 0.81,  $P = 0.0033$ )其 OS 和影像学 PFS 分别改善 4.4 个月和 8.2 个月[10], 两项研究对阿比特龙的疗效提供了相关证据。说明了阿比特龙可提高患者的总生存率以及肿瘤无进展生存率。二次分析发现, 阿比特龙组患者疲劳强度改善[11], 患者健康相关的生活质量受益, 生活质量恶化时间推迟[12]。骨相关症状(患者报告的疼痛缓解、疼痛进展的延迟以及骨骼相关事件发生的延迟时间)也得到改善[13]。

### 4. mCRPC 的治疗顺序

目前, mCRPC 的治疗有多种选择, 除了阿比特龙、多西他赛、恩杂鲁胺等已经使用多年的药物外, 在某些亚型中, 也可采用派姆单抗、奥拉帕尼等, 对转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的适当排序是一个正在进行的研究领域。尽管有一些研究对其治疗顺序进行了报道, 但是最佳治疗顺序还没有达成共识。一些观察性研究和专家支持优先使用抗雄激素作为一线疗法[14]。醋酸阿比特龙(AA)和恩杂鲁胺(enzalutamide, ENZA)作为雄激素受体轴靶向药, 对转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的治疗显示了一定的积极作用。

恩杂鲁胺是新型雄激素受体拮抗剂, 抑制雄激素受体, 作用于雄激素通路阻断其活化, 降低核转位、DNA 结合效率, 从而抑制肿瘤细胞增殖[15]。SCHER 等[16]报道了一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验, 共纳入 1199 例 mCRPC 患者, 患者随机分配到恩杂鲁胺组与安慰剂组, 结果显示恩杂鲁胺组总体生存率较安慰剂组高(18.4 个月 vs. 13.6 个月)。PSA 下降率以及影像学无进展生存期也较安慰剂组高。

虽然醋酸阿比特龙(AA)和恩杂鲁胺(ENZA)都可延长 mCRPC 患者的生存期, 但这两种治疗进行排序的最佳方法还没有确定。因此, 我们可以对两种药物治疗 mCRPC 患者的顺序进行进一步的探索。

一项多中心开放交叉试验对阿比特龙(AA)和恩杂鲁胺(ENZA)治疗 mCRPC 的有效序列进行了报道。mCRPC 患者( $n = 202$ )被随机分为阿比特龙(AA) + 恩杂鲁胺(ENZA) (A→E)或恩杂鲁胺(ENZA) + 醋酸阿比特龙(ABI) (E→A)。主要终点是 PSA 第二次进展的时间。与逆序组相比, A→E 组 PSA 第二次进展中位时间更长(19.3 vs. 15.2 月, HR 0.66,  $P = 0.036$ ) [17]。显示了 A→E 组有更好的 PSA 结果。

另外一项国外的研究对连续接受恩杂鲁胺(ENZA)和醋酸阿比特龙(AA)治疗的 mCRPC 患者进行了回顾性分析。81 例患者符合入组标准, 其中 65 例为阿比特龙(AA) + 恩杂鲁胺(ENZA) (A→E), 16 例为恩杂鲁胺(ENZA) + 醋酸阿比特龙(AA) (E→A)。将醋酸阿比特龙(AA) + 恩杂鲁胺(ENZA) (A→E)的联合无进展生存期(PFS)与反向序列进行比较, 结果: A→E 序列在联合 PFS 间存在差异(HR 0.37, 95% CI 0.22~0.64,

$P < 0.001$ )。两组间 OS 无统计学差异(HR 0.57, 95%CI 0.29~1.11,  $P = 0.098$ ), 但 A→E 组 OS 在数值上优于逆序组。认为在 mCRPC 患者中, A→E 序列有利于改善预后, 在无进展生存期(PFS)方面有统计学证实, 但在 OS 方面没有统计学证实[18]。虽然相关文献报道了 A→E 组有更好的 PSA 结果。但是这一证据水平较低。需要大规模的随机试验来验证这一结果。

另一个关键问题是首先选择多西他赛化疗还是雄激素受体靶向药物治疗。2004 年多西他赛被批准用于治疗 mCRPC 患者。多西他赛属于紫杉烷类抗癌药物, 能延长 mCRPC 患者的生存期。一项研究将多西他赛联合强的松与米托蒽醌联合强的松相比, 结果示与米托蒽醌联合强的松的方案相比, 多西他赛可使 mCRPC 患者生存期延长 2.4 个月[5]。

最近, 有多项生物标志物研究被用于预测治疗前列腺的治疗效果。其中, 雄激素受体剪接变异体 7 (AR-V7) 似乎在预测相关患者的预后方面较有前景, 可以预测对雄激素受体靶向药物治疗和紫杉烷类药物治疗的反应[19]。AR-V7 阳性的患者, 其对恩杂鲁胺或阿比特龙的治疗反应率低于 AR-V7 阴性患者。虽然 AR-V7 的存在并不是雄激素受体靶向药物治疗的绝对禁忌症, 但它可能会降低这些药物的疗效。紫杉烷类药物治疗 AR-V7 阳性患者比雄激素受体靶向药物治疗更有效。然而, 对于 AR-V7 阴性患者而言, 两种治疗方式的临床结果似乎没有显著差异[20]。此外, 多项研究表明多西他赛化疗可能产生 AR 耐药[21][22]。因此, 雄激素受体靶向药物治疗可能是未接受化疗的患者获得充分治疗反应的合适选择, 特别是当 AR 突变状态未被确定时。

## 5. 阿比特龙的药理作用

通过与 17- $\alpha$ -羟化酶/C17,20 裂解酶(CYP17A1)结合, 阿比特龙抑制雄激素前体向脱氢表雄酮、雄烯二酮和睾酮的转化[23]。孕烯醇酮在 17 $\alpha$ -羟化酶的作用下转化为 17 $\alpha$ -羟基妊娠烯醇酮, C17, 20 裂解酶下一步将 17 $\alpha$ -羟基妊娠烯醇酮转化为脱氢表雄酮。脱氢表雄酮是双氢睾酮的前身, 因此, 阿比特龙可以抑制双氢睾酮(DHT)的合成[24]。与 ADT 具有协同作用, 可减少不受下丘脑-垂体-性腺轴控制的组织中雄激素的产生, 如肾上腺和前列腺癌细胞本身。

阿比特龙常用的口服剂型为醋酸阿比特龙, 推荐剂量为 1000 mgQd, 早晨餐前 1~2 小时口服, 与泼尼松 5 mgBid 联合服用。醋酸阿比特龙经吸收后被肝脏迅速代谢为具有生物活性的阿比特龙, 给药后约 2 小时可达到最大血药浓度[25]。有报道显示含有脂质成分的食物能增强阿比特龙的吸收。同时提高血药浓度及增加药物代谢 AUC 面积, 低脂膳食或高脂膳食的给药分别使 AUC 增加 5 倍或 10 倍[26]。一项前瞻性随机试验发现, 每天服用 250 mg 阿比特龙同低脂早餐在 PSA 下降水平方面不低于空腹每天服用阿比特龙 1000 mg (食物组为 58%, 空腹组为 50%), 其无进展生存期相似(8.6 个月对 8.6 个月,  $P = 0.38$ ) [27]。但目前有关于这方面研究的报道较少, 对低剂量阿比特龙的远期具体疗效尚不完全明确, 需后期进行积极的探索。

此外, 因我国 mCRPC 患者多为高龄患者, 多合并有心脑血管疾病、糖尿病等慢性病, 需同时服用阿比特龙和其他药物, 且由于阿比特龙对肝脏内多种药物代谢酶活性均具有抑制作用, 如 CYP450、CYP2D6、CYP2C8 等, 这些酶在其他药物的代谢中发挥作用, 如镇痛药、抗抑郁药、抗糖尿病药、降脂药和心血管药物(受体阻断剂) [28], 如 CYP2C8 是格列吡酮的代谢酶, 合用阿比特龙可增加健康志愿者中吡格列酮的 AUC [29]。可能会导致低血糖发生。

## 6. 相关不良反应

阿比特龙的不良反应与抑制 CYP17A1 有关。CYP17A1 是一种在睾丸和肾上腺皮质等组织中表达的酶。它在前列腺肿瘤组织中也有表达。这种酶参与胆固醇向雄激素前体的转化和类固醇激素的合成。糖



皮质激素(如皮质醇)的产生需要 $17\alpha$ -羟化酶,因为它将孕烯醇酮和孕酮转化为 $17\alpha$ -羟基妊娠烯醇酮和 $17\alpha$ -羟孕酮。糖皮质激素水平下降,促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌的负反馈受到影响,ACTH代偿性增加,以及孕烯醇酮和孕酮的增加被转化成盐皮质激素[30]。盐皮质激素增加,则可导致高血压、低钾血症等相关不良反应。必要时需对患者的低钾血症、高血压进行积极纠正,且在服药期间,需对患者的血压以及血钾水平定期检测。

为减轻阿比特龙的不良反应,患者需要同时使用皮质类固醇药物(如泼尼松),因其可以补偿由于抑制 $17\alpha$ -羟化酶而导致的皮质醇减少,从而减少盐皮质激素。或可服用盐皮质激素的拮抗剂。需要注意的是许多甾体类皮质激素的拮抗剂均有激活雄激素受体的作用,因此不能用于前列腺患者的治疗。

值得注意的是,近年来,一些学者研究发现,在阿比特龙治疗进展后更换皮质类固醇药物,将泼尼松改为地塞米松,可以在一定程度上延缓部分 mCRPC 患者的病情进展,延长阿比特龙的治疗周期,且耐受性可。Fenioux 等[31]学者对这一观点进行的回顾性研究,共纳入 48 例阿比特龙联合泼尼松(10 mg, qd)治疗的 mCRPC 患者,待出现生化进展后更换皮质类固醇药物为地塞米松(0.5 mg, qd),13 例(27.1%)患者在激素转换后 PSA 下降 > 50%,更换皮质类固醇药物后的中位无进展生存期为 10.4 个月。

另一项来自我国的临床试验纳入了 46 例 mCRPC 患者,其中,12 例(26.1%)患者在激素转换后 PSA 下降 > 50%,更换激素后的中位无进展生存期为 3.7 个月[32]。

虽然阿比特龙能有效改善 mCRPC 患者的预后,但随着治疗的进展,难免会出现耐药和疾病进展。可选择包括化疗、其他第二代抗雄激素药物或 PARP 抑制剂等,但不是所有的患者有条件接受上述治疗,因此,这种激素更换的方式为阿比特龙治疗 mCRPC 患者提供了一种新的方向。但目前关于这方面的研究相对较少,具体机制及长期生存获益仍需进一步研究。在具体的临床诊疗过程中仍需谨慎选择。

除盐皮质激素增多之外,肝脏毒性以及心脏毒性等不良反应也较为常见,在一项多中心回顾性分析中,25 名服用阿比特龙后发生肝毒性的男性,肝毒性的中位发病时间为 7.1 周(范围为 4~95 周)。恢复正常的中位时间为 6.2 周(2~14 周),其中 13 例患者在继续使用阿比特龙全剂量治疗的情况下自行痊愈。无患者出现 4 级或 5 级肝毒性[33]。

## 7. 总结

阿比特龙作为雄激素受体信号通路抑制剂,已经成为一种耐受性良好、方便和有效的治疗选择。且被批准用于 mCRPC 的治疗已近 10 余年,安全性以及有效性得到验证。且口服的给药方式,也极大地方便了患者。中国正逐步进入老龄化社会,前列腺癌患病率在不断攀升,且部分前列腺癌患者发现时已步入晚期,所以对晚期前列腺癌的治疗需投入更多的关注。虽然目前对 mCRPC 患者的治疗已有多种选择,但相关药物的治疗序列仍未明确,需我们进一步研究探索。同时,关于阿比特龙治疗后发生耐药的问题,更换激素的治疗方式也可作为一个新的方向而积极探索。

## 参考文献

- [1] Rawla, P. (2019) Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*, **10**, 63-89. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
- [2] Stangelberger, A., Waldert, M. and Djavan, B. (2008) Prostate Cancer in Elderly Men. *Reviews in Urology*, **10**, 111-119.
- [3] 叶定伟. 前列腺癌的流行病学和中国的发病趋势[J]. *中华外科杂志*, 2006, 44(6): 362-364.
- [4] Pagliarulo, V., Bracarda, S., Eisenberger, M.A., et al. (2012) Contemporary Role of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *European Urology*, **61**, 11-25. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.026>
- [5] Tannock, I.F., De Wit, R., Berry, W.R., et al. (2004) Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **351**, 1502-1512.

- <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>
- [6] Dayyani, F., Gallick, G.E., Logothetis, C.J., *et al.* (2011) Novel Therapies for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **103**, 1665-1675. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr362>
- [7] Robinson, D., Van Allen, E.M., Wu, Y.M., *et al.* (2015) Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell*, **161**, 1215-1228. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>
- [8] Buttigliero, C., Tucci, M., Bertaglia, V., *et al.* (2015) Understanding and Overcoming the Mechanisms of Primary and Acquired Resistance to Abiraterone and Enzalutamide in Castration Resistant Prostate Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **41**, 884-892. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.08.002>
- [9] De Bono, J.S., Logothetis, C.J., Molina, A., *et al.* (2011) Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>
- [10] Ryan, C.J., Smith, M.R., De Bono, J.S., *et al.* (2013) Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 138-148. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096>
- [11] Sternberg, C.N., Molina, A., North, S., *et al.* (2013) Effect of Abiraterone Acetate on Fatigue in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer after Docetaxel Chemotherapy. *Annals of Oncology*, **24**, 1017-1025. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds585>
- [12] Harland, S., Staffurth, J., Molina, A., *et al.* (2013) Effect of Abiraterone Acetate Treatment on the Quality of Life of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer after Failure of Docetaxel Chemotherapy. *European Journal of Cancer*, **49**, 3648-3657. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.07.144>
- [13] Logothetis, C.J., Basch, E., Molina, A., *et al.* (2012) Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone Compared with Placebo and Prednisone on Pain Control and Skeletal-Related Events in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analysis of Data from the COU-AA-301 Randomised Trial. *The Lancet Oncology*, **13**, 1210-1217. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70473-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70473-4)
- [14] Pereira-Salgado, A., Kwan, E.M., Tran, B., *et al.* (2021) Systematic Review of Efficacy and Health Economic Implications of Real-World Treatment Sequencing in Prostate Cancer: Where Do the Newer Agents Enzalutamide and Abiraterone Fit in? *European Urology Focus*, **7**, 752-763. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.03.003>
- [15] Tran, C., Ouk, S., Clegg, N.J., *et al.* (2009) Development of a Second-Generation Antiandrogen for Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Science*, **324**, 787-790. <https://doi.org/10.1126/science.1168175>
- [16] Scher, H.I., Fizazi, K., Saad, F., *et al.* (2012) Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 1187-1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
- [17] Khalaf, D.J., Annala, M., Taavitsainen, S., *et al.* (2019) Optimal Sequencing of Enzalutamide and Abiraterone Acetate plus Prednisone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 2, Crossover Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 1730-1739. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30688-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30688-6)
- [18] Maughan, B.L., Lubner, B., Nadal, R., *et al.* (2017) Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. *Prostate*, **77**, 33-40. <https://doi.org/10.1002/pros.23246>
- [19] Antonarakis, E.S., Lu, C., Lubner, B., *et al.* (2015) Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncology*, **1**, 582-591. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1341>
- [20] Sciarra, A., Gentilucci, A., Silvestri, I., *et al.* (2019) Androgen Receptor Variant 7 (AR-V7) in Sequencing Therapeutic Agents for Castration Resistant Prostate Cancer: A Critical Review. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e15608. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015608>
- [21] Esch, L., Schulz, W.A. and Albers, P. (2014) Sequential Treatment with Taxanes and Novel Anti-Androgenic Compounds in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncology Research and Treatment*, **37**, 492-498. <https://doi.org/10.1159/000365530>
- [22] Lorente, D., Mateo, J., Perez-Lopez, R., *et al.* (2015) Sequencing of Agents in Castration-Resistant Prostate Cancer. *The Lancet Oncology*, **16**, e279-e292. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70033-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70033-1)
- [23] Ang, J.E., Olmos, D. and De Bono, J.S. (2009) CYP17 Blockade by Abiraterone: Further Evidence for Frequent Continued Hormone-Dependence in Castration-Resistant Prostate Cancer. *British Journal of Cancer*, **100**, 671-675. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604904>
- [24] Devore, N.M. and Scott, E.E. (2012) Structures of Cytochrome P450 17A1 with Prostate Cancer Drugs Abiraterone and TOK-001. *Nature*, **482**, 116-119. <https://doi.org/10.1038/nature10743>
- [25] Bouhajib, M. and Tayab, Z. (2019) Evaluation of the Pharmacokinetics of Abiraterone Acetate and Abiraterone Following Single-Dose Administration of Abiraterone Acetate to Healthy Subjects. *Clinical Drug Investigation*, **39**, 309-317. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00752-1>

- 
- [26] Chi, K.N., Spratlin, J., Kollmannsberger, C., *et al.* (2015) Food Effects on Abiraterone Pharmacokinetics in Healthy Subjects and Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **55**, 1406-1414. <https://doi.org/10.1002/jcph.564>
- [27] Szmulewitz, R.Z., Peer, C.J., Ibraheem, A., *et al.* (2018) Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone with Food versus Standard Dose Abiraterone in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 1389-1395. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.4381>
- [28] Del Re, M., Fogli, S., Derosa, L., *et al.* (2017) The Role of Drug-Drug Interactions in Prostate Cancer Treatment: Focus on Abiraterone Acetate/Prednisone and Enzalutamide. *Cancer Treatment Reviews*, **55**, 71-82. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.001>
- [29] Monbaliu, J., Gonzalez, M., Bernard, A., *et al.* (2016) *In Vitro* and *in Vivo* Drug-Drug Interaction Studies to Assess the Effect of Abiraterone Acetate, Abiraterone, and Metabolites of Abiraterone on CYP2C8 Activity. *Drug Metabolism & Disposition*, **44**, 1682-1691. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.070672>
- [30] Auchus, R.J., Yu, M.K., Nguyen, S., *et al.* (2014) Use of Prednisone with Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncologist*, **19**, 1231-1240. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0167>
- [31] Fenioux, C., Louvet, C., Charton, E., *et al.* (2019) Switch from Abiraterone plus Prednisone to Abiraterone plus Dexamethasone at Asymptomatic PSA Progression in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *BJU International*, **123**, 300-306. <https://doi.org/10.1111/bju.14511>
- [32] 杨振宇, 叶阳天, 李志勇, 等. 泼尼松转换为地塞米松治疗 mCRPC 的疗效分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(8): 597-602.
- [33] Colomba, E., Marret, G., Baciarello, G., *et al.* (2020) Liver Tests Increase on Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Prostate Cancer: Natural History, Management and Outcome. *European Journal of Cancer*, **129**, 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.017>