

醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合比卡鲁胺片对高龄前列腺癌患者的疗效、认知功能、近期生存率的研究^Δ

蔡波*,马利民,郭新[#](南通大学附属医院泌尿外科,江苏南通 226001)

中图分类号 R737.25 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)03-0382-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.03.22

摘要 目的:研究醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合比卡鲁胺片对高龄(≥ 70 岁)前列腺癌(PCA)患者的疗效及其认知功能、近期生存率的影响。方法:将2014年11月—2016年11月我院收治的56例PCA患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各28例。观察组患者给予醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(腹壁皮下注射,3.6 mg/次,1次)联合比卡鲁胺片(口服,50 mg/次,qd)行最大限度雄激素阻断治疗,对照组患者采用去势治疗,术后采取多烯紫杉醇(第1天静脉滴注,75 mg/m²)联合醋酸泼尼松片(第1~21天,口服,5 mg/次,bid)进行辅助治疗,两组患者疗程均为3周,并均随访12个月。观察两组患者临床疗效、蒙特利尔认知功能评估表(MoCA)评分、血清前列腺特异性抗原(PSA)水平及12个月生存率。结果:观察组治疗总有效率为85.72%,显著高于对照组的60.71%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者MoCA评分、血清PSA水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);疗程结束后,两组患者MoCA评分均显著降低,但观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后6、12个月,两组患者血清PSA水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者治疗后12个月生存率为92.86%,显著高于对照组的64.29%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:采用非类固醇抗雄激素药物治疗高龄PCA效果显著,可减小对患者认知功能损害,改善血清PSA水平,提高治疗效果及近期生存率。

关键词 非类固醇抗雄激素药物;最大限度雄激素阻断治疗;醋酸戈舍瑞林缓释植入剂;比卡鲁胺片;高龄;前列腺癌;认知功能;近期生存率

Therapeutic Efficacy of Goserelin Acetate Sustained-release Implants Combined with Bicalutamide in the Treatment of Elderly Prostate Cancer Patients and Cognitive Function and Short-term Survival Rate Study
CAI Bo, MA Limin, GUO Xin (Dept. of Urinary Surgery, the Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China)

国实用医药,2012,7(36):6-8.

[20] AZEEM E, HAMDY G, SARAYA M, et al. The role of procalcitonin as a guide for the diagnosis, prognosis, and decision of antibiotic therapy for lower respiratory tract infections[J]. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2013, 62: 687-695.

[21] 顾鹏,周世文.以降钙素原指导脓毒症患者抗菌药物应用的Meta分析[J].*中国药房*,2017,28(6):791-794.

[22] 降钙素原急诊临床应用专家共识组.降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J].*中华急诊医学杂志*,2012,21(9):944-948.

[23] 王芊,华川.不同细菌感染患者血清降钙素原、C反应蛋白和WBC水平差异的研究[J].*国际检验医学杂志*,2014,

35(17):2301-2302.

[24] JONES AE, FIECHTL JF, BROWN MD, et al. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis[J]. *Ann Emerg Med*, 2007, 50(1): 34-41.

[25] DRUSANO GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug and drug" [J]. *Microbiology*, 2004, 2(4): 289-290.

[26] 杨燕,高尚兰,刘国伟.亚胺培南西司他丁长时程给药对重症肺炎患者康复进程的影响[J].*中国医学工程*,2016,24(11):22-24.

[27] ELSEVIERS M, VAN CY, NAYAERT S, et al. Prevalence and management of antibiotic associated diarrhea in general hospitals[J]. *Infectious Diseases*, 2015, 15(129): 1-9.

(收稿日期:2017-10-09 修回日期:2017-11-21)

(编辑:刘明伟)

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址:重庆市合川工业园区希尔安路168号
电话:023-67893732 邮编:401520

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81141056)

* 副主任医师,博士研究生。研究方向:泌尿系统肿瘤的治疗。
电话:0513-81168312。E-mail:caiboxu@126.com

[#] 通信作者:副主任医师,博士。研究方向:泌尿系统肿瘤的治疗。
电话:0513-811683112。E-mail:xinguo@hotmail.com

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate therapeutic efficacy of Goserelin acetate sustained-release implants combined with bicalutamide in the treatment of elderly (≥ 70 years old) prostate cancer patients, and its effects on cognitive function and short-term survival rate. METHODS: A total of 56 prostate cancer patients treated in our hospital from Nov. 2014 to Nov. 2016 were divided into observation group and control group according to random number table, with 28 cases in each group. Observation group was given maximal androgen blockage (MAB) treatment which was Goserelin acetate sustained-release implant (subcutaneous injection of abdominal wall, 3.6 mg/ times, once) combined with Bicalutamide tablet (orally, 50 mg/times, qd). Control group received surgical castration, and then was given docetaxel (intravenous dripping on 1st day) combined with Prednisone acetate tablets (1st-21st day, orally, 5 mg/time, bid) after surgery for adjuvant therapy. Treatment course of 2 groups lasted for 3 weeks, and all patients were followed up for 12 months. Clinical efficacy, Montreal cognitive function assessment table (MoCA) score, serum prostate specific antigen (PSA) levels and 12-month survival rate were observed in 2 groups. RESULTS: The total response rate of observation group was significantly higher than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in MoCA score and serum PSA levels between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, MoCA scores of 2 groups were decreased significantly, and the observation group was higher than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). 6 and 12 months after treatment, serum PSA levels of 2 groups were decreased significantly, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$); 12-month survival rate of observation group (92.86%) was significantly higher than that of control group (64.29%), with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Nonsteroidal anti-androgen drugs show significant therapeutic efficacy for elderly prostate cancer, reduce cognitive function damage, improve serum PSA levels, therapeutic efficacy and short-term survival rate.

KEYWORDS Nonsteroidal anti-androgen drugs; Maximal androgen blockage treatment; Goserelin acetate sustained-release implant; Bicalutamide tablet; Elderly; Prostate cancer; Cognitive function; Short-term survival rate

前列腺癌(Prostate cancer, PCA)是指发病于前列腺的上皮性恶性肿瘤,在欧美国家具有较高的发病率,且其发病率呈上升趋势^[1]。由于PCA早期筛查工作在我国尚未普及,导致多数患者确诊时疾病已进展至晚期,丧失根治性手术治疗时机^[2]。1985年,亮丙瑞林联合非类固醇抗雄激素药物氟他胺首次用于治疗PCA,以期实现最大限度雄激素阻断(Maximum androgen blockage, MAB)^[3-4]。近年来,随着临床对PCA研究的深入,MAB临床治疗价值得到广泛重视。同时,安庚等^[5]研究指出,去势治疗可对患者心理状态产生严重影响,而通过抗雄激素药物实施MAB治疗可弥补此弊端。因此,笔者在本研究探讨了醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合非类固醇抗雄激素药物比卡鲁胺片MAB对高龄前列腺癌患者的疗效、认知功能和近期生存率的影响,为非类固醇抗雄激素药物的应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)PCA临床诊断标准符合人民卫生出版社《外科学》(第8版)^[6];(2)经病理检查确诊;(3)首次接受MAB干预治疗;(4)肿瘤TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期;(5)年龄 ≥ 70 岁;(6)患者知情同意本研究干预方案并签署知情同意书。

排除标准:(1)并发颅脑良、恶性肿瘤;(2)并发阿尔茨海默病;(3)伴有严重内科疾病,并可能对患者脑功能产生影响;(4)纳入研究前3个月内发生急性脑血管病;(5)既往有癫痫病史;(6)并发甲状腺功能亢进。

1.2 研究对象

本研究经我院伦理委员会审批通过后,选取2014年

11月—2016年11月我院收治的56例PCA患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各28例。观察组患者年龄70~81岁,平均(75.60 \pm 3.51)岁;TNM分期:Ⅲ期15例,Ⅳ期13例。对照组患者年龄71~80岁,平均(75.46 \pm 3.44)岁;TNM分期:Ⅲ期16例,Ⅳ期12例。两组患者年龄、TNM分期等基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

观察组患者采用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(Astra-Zeneca UK Limited,批准文号:注册证号H20100314;规格:3.6 mg/支)联合非类固醇抗雄激素药物比卡鲁胺片(上海朝晖药业有限公司,批准文号:国药准字H20064085,规格:50 mg/粒)进行MAB治疗:腹壁皮下注射醋酸戈舍瑞林缓释植入剂3.6 mg/次(1次)+口服比卡鲁胺片50 mg/次(1次/d),持续治疗3周。对照组采用手术去势治疗:连续硬脊膜外腔麻醉,取仰卧位,消毒下腹会阴处皮肤,避开阴囊皮肤血管,于单侧阴囊正中处作长4 cm左右竖向皮肤切口,逐层剖开皮肤及肉膜、筋膜层,以手指固定睾丸,沿睾丸表面行分离处理,直至打开睾丸鞘膜腔,将精索游离出后向上分离至外环口下方,剖开精索鞘膜,通过7号丝线对输精管及精缩血管予以缝扎,切除睾丸;切开阴囊纵隔,以同法将对侧睾丸切除,止血,于阴囊处放置橡皮片引流,闭合手术切口,以纱布加压包扎阴囊,术毕,术后常规给予抗生素药物预防感染,并进行化疗:第1天静脉滴注多烯紫杉醇(上海上药新亚药业有限公司,批准文号:国药准字H20113538,规格:5 mL:30 mg)/75 mg/m²,第1~21天口服醋酸泼尼松片(海南制药有限公司制药二厂,批准文号:国药准

字 H41020896, 规格: 5 mg/片) 5 mg/次 (bid), 共治疗 3 周。两组患者均随访 12 个月。

1.4 观察指标

(1) 临床疗效: 疗程结束后第 2 d 晨起时抽取两组患者空腹静脉血 2 mL, 采用化学发光免疫分析法测定血清前列腺特异性抗原 (PSA) 水平, 血清 PSA 水平恢复至 < 4 ng/mL 为完全缓解; 血清 PSA 水平较治疗前降低 25%~50% 为部分缓解; 血清 PSA 水平较治疗前降低 ≤ 25% 为稳定; 血清 PSA 水平较治疗前升高 25% 为无效; 总有效率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数 × 100%^[7]。(2) 认知功能水平: 分别于入院时及疗程结束后观察两组患者认知功能水平, 依据蒙特利尔认知功能评估表 (MoCA) 进行评估, 包括定向力、延迟记忆、抽象、语言、形象、命名、视空间及执行功能 7 个维度, 共 30 分, 分值越高认知功能越好^[8]。(3) 血清 PSA 水平: 分别于入院时及开始治疗后 6 个月、12 个月抽取两组患者空腹静脉血 2 mL, 采用化学发光免疫分析法测定血清 PSA 水平。(4) 生存率: 12 个月后末次随访时统计两组患者生存率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用配对 *t* 检验; 计数资料以例数或百分比表示, 采用 χ^2 检验。 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 详见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [*n* (%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies of patients between 2 groups [*n* (%)]

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	无效	总有效率, %
观察组	28	13(46.43)	11(39.29)	3(10.71)	1(3.57)	85.72*
对照组	28	8(28.57)	9(32.14)	7(25.00)	4(14.29)	60.71

注: 与对照组比较, **P* < 0.05

Note: vs. control group, **P* < 0.05

2.2 两组患者治疗前后 MoCA 评分比较

治疗前, 两组患者 MoCA 评分比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗后, 两组患者 MoCA 评分均显著降低 (*P* < 0.05), 但观察组高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 2 Comparison of MoCA scores of patients between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	28	28.64 ± 0.71	27.16 ± 1.28**
对照组	28	28.51 ± 0.69	25.02 ± 1.37*

注: 与治疗前比较, **P* < 0.05; 与对照组比较, **P* < 0.05

Note: vs. before treatment, **P* < 0.05; vs. control group, **P* < 0.05

2.3 两组患者治疗前后血清 PSA 水平比较

治疗前, 两组患者血清 PSA 水平比较差异无统计学

意义 (*P* > 0.05)。治疗后 6、12 个月, 两组患者血清 PSA 水平均显著降低 (*P* < 0.05), 且观察组显著低于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 PSA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Tab 3 Comparison of serum PSA levels of patients between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
观察组	28	56.31 ± 11.46	4.73 ± 1.08**	1.02 ± 0.59**
对照组	28	55.37 ± 10.39	10.61 ± 3.87*	5.36 ± 2.64*

注: 与治疗前比较, **P* < 0.05; 与对照组比较, **P* < 0.05

Note: vs. before treatment, **P* < 0.05; vs. control group, **P* < 0.05

2.4 两组患者生存率比较

观察组患者治疗后 12 个月生存率 (26/28, 92.86%) 显著高于对照组 (18/28, 64.29%), 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

3 讨论

PCA 为男性多发恶性肿瘤, 其发病率在所有恶性肿瘤新发病例中约占 11.7%, 且其发病率在世界范围内呈不断升高趋势^[9]。马文波等^[10]研究表明, 前列腺癌筛查工作在我国尚未彻底普及, 导致多数 PCA 患者因骨痛、尿路症状就诊时癌灶已发生远处转移, 经根治性手术治疗无法取得理想疗效。

随着医疗技术不断发展, 去势手术已逐渐成为晚期前列腺癌患者内分泌治疗金标准^[11-12]。但钱苏波等^[13]及 Shore ND 等^[14]对 PCA 发病机制进行深入研究后发现, 前列腺为雄激素依赖器官, 双氢睾酮 (DHT) 为多数前列腺癌细胞生存及维持功能所必需的一种活性雄激素。约 60% 的前列腺组织内 DHT 来源于睾丸, 其余 40% 左右则主要来自肾上腺分泌的雄激素前体, 并于组织中转化为雄激素。因此, 单纯采用去势手术治疗 PCA 虽可有效减少血清雄激素含量, 但无法降低肾上腺来源的雄激素水平, 术后疾病复发风险较大。因此, 临床公认彻底阻断肾上腺来源及睾丸来源的雄激素才可最大化抑制肿瘤细胞生长, 而 MAB 治疗方式则满足这一治疗原则^[15]。

MAB 主要是利用手术去势或药物将睾丸来源雄激素去除, 并联合应用抗雄激素药物对肾上腺来源雄激素予以阻断, 陈黎黎等^[16]研究结果显示, 应用比卡鲁胺联合化疗患者治疗有效率高达 92.3%。Pan C 等^[17]研究表明, PCA 患者经 MAB 治疗后总生存期比单纯去势治疗患者生存期可长 3~6 个月左右, 5 年内生存率可提升约 2.9%。Li J 等^[18]、何峰等^[19]指出, 局限性 PCA 患者采用 MAB 治疗时间越长, 则 PCA 复发风险越小。比卡鲁胺片及氟他胺均为临床常用非类固醇抗雄激素药物, 可与雄性激素受体进行结合, 并阻断 DHT。但氟他胺可对突变雄激素受体基因转录产生激活作用, 并选择性诱导突变受体表达细胞生长, 进而致使前列腺癌细胞菌株耐药性形成。

比卡鲁胺片药物抵抗发生率较小, 且其与雄激素受

体间亲和力约为氟他胺的4倍,半衰期较长,服用较方便^[20]。此外,作为雄激素受体竞争性拮抗剂,比卡鲁胺片无外周选择性,且无盐皮质激素、糖皮质激素、雄激素、雌激素活性,不会对黄体生成素及血清睾酮产生不利影响^[21]。比卡鲁胺片可与内源性雄激素竞争性结合于靶器官受体位点,阻止双氢睾酮进入细胞核,以此抑制雄激素对前列腺产生的作用,而联合应用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂可去除肾上腺皮质来源雄激素,从而最大程度提高雄激素阻断效果,促使前列腺体积缩小,改善排尿症状,且能对肿瘤骨转移灶生长产生一定效果。本研究中,观察组临床疗效、血清PSA水平、近期生存率优于对照组,且MoCA评分降低幅度较小,有力佐证非类固醇抗雄激素药物MAB治疗高龄PCA具有可行性及有效性,可显著降低血清PSA水平,提高治疗效果,且对患者认知功能损害较小,对提高PCA生存率具有积极意义。

综上所述,采用非类固醇抗雄激素药物比卡鲁胺MAB治疗高龄PCA患者效果显著,可减小对患者认知功能损害,改善血清PSA水平,提高治疗效果及近期生存率,但由于本研究样本量选取较少,且对患者随访观察时间较短,因此研究结果是否具有广泛效力仍需经扩大样本量、延长随访时间后进一步探究证实。

参考文献

[1] FIAMEGOS A, VARKARAKIS J, KONTRAROS M, et al. Serum testosterone as a biomarker for second prostatic biopsy in men with negative first biopsy for prostatic cancer and PSA > 4 ng/mL, or with PIN biopsy result[J]. *Int Braz J Urol*, 2016, 42(5): 925-931.

[2] 李刚, 邓新军, 罗彬, 等. 手术去势联合间歇性雄激素阻断疗法治疗局部进展期前列腺癌患者的临床疗效[J]. *中国药物经济学*, 2016, 11(5): 119-120.

[3] SQUILLACE RM, MILLER D, WARDWELL SD, et al. Synergistic activity of the mTOR inhibitor ridaforolimus and the antiandrogen bicalutamide in prostate cancer models[J]. *International Journal of Oncology*, 2012, 41(2): 425-432.

[4] SRIDHAR SS, JOSHUA AM, GREGG R, et al. A phase II observation of GW786034 (pazopanib) with or without bicalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer[J]. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2014, 13(2): 124-129.

[5] 安庚, 康祥锦, 张文. 手术去势间断联合抗雄激素药物治疗晚期前列腺癌临床分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(B22): 248-249.

[6] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 587-588.

[7] 周毅, 李汉忠, 严维刚, 等. 局部中危前列腺癌近距离照射治疗联合最大限度雄激素阻断疗效分析[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(4): 257-260.

[8] 吴楠, 曾胜, 马宇坤, 等. 最大限度雄激素阻断治疗后前列腺癌患者的认知功能状况及其影响因素分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2016, 37(5): 349-353.

[9] SHIPLEY WU, SEIFERHELD W, LUKKA H, et al. Re-

port of NRG Oncology/RTOG 9601, a phase 3 trial in prostate cancer: anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after radiation therapy (RT) in patients following radical prostatectomy (RP) with pT2-3pN0 disease and an elevated PSA[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2016, 94(1): 3.

[10] 马文波, 武俊平, 马琳, 等. 手术去势联合间歇雄激素全阻断疗法治疗晚期前列腺癌的作用观察[J]. *河北医学*, 2014, 20(9): 1457-1459.

[11] 段晓宇, 朱虹, 黄娟. 阿仑膦酸钠对前列腺癌老年患者药物去势治疗后骨密度和骨标志物的影响[J]. *中国药房*, 2016, 27(35): 4974-4976.

[12] BOUTIN B, TAJEDDINE N, VANDERSMISSEN P, et al. Androgen deprivation and androgen receptor competition by bicalutamide induce autophagy of hormone-resistant prostate cancer cells and confer resistance to apoptosis[J]. *The Prostate*, 2013, 73(10): 1090-1102.

[13] 钱苏波, 沈海波, 曹奇峰, 等. 抗雄激素撤退治疗去势抵抗性前列腺癌的疗效分析[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2015, 20(1): 40-43.

[14] SHORE ND, CHOWDHURY S, VILLERS A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 observation[J]. *Lancet Oncology*, 2016, 17(2): 153-163.

[15] 杨汪明. 睾丸切除联合最大雄激素阻断(MAB)治疗中晚期前列腺癌的疗效观察[J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(1): 118-120.

[16] 陈黎黎, 徐涛, 崔涛, 等. 比卡鲁胺联合化疗治疗去势抵抗性前列腺癌患者的疗效分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2016, 21(9): 1099-1101.

[17] PAN C, ROBLES D, D'ABRONZO L, et al. Abstract 5750: Synergistic effects of everolimus and bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: results from a phase I / II clinical trial[J]. *Cancer Research*, 2012, 72(8): 5750.

[18] LI J, XIANG S, ZHANG Q, et al. Combination of curcumin and bicalutamide enhanced the growth inhibition of androgen-independent prostate cancer cells through SAPK/JNK and MEK/ERK1/2-mediated targeting NF- κ B/p65 and MUC1-C[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34(1): 1-11.

[19] 何峰, 满立波, 王海东, 等. 全雄激素阻断治疗对前列腺癌老年患者认知功能的影响探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(B11): 177-178.

[20] 李克勤. 比卡鲁胺联合化疗治疗去势抵抗性前列腺癌的疗效分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2015, 22(10): 1224-1226.

[21] LI YF, ZHANG SF, ZHANG TT, et al. Intermittent tri-weekly docetaxel plus bicalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: a single-arm prospective observation using a historical control for comparison[J]. *Asian Journal of Andrology*, 2013, 15(6): 773-779.

(收稿日期: 2017-04-03 修回日期: 2017-11-09)

(编辑: 刘明伟)