

多西他赛、泼尼松联合氯磷酸二钠治疗激素抵抗性骨转移 前列腺癌的近期疗效评估

张 尧, 吴小候, 唐 伟, 王德林, 蒲 军, 罗生军
(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨多西他赛、泼尼松联合氯磷酸二钠治疗激素抵抗性骨转移前列腺癌(hormone refractory prostate cancer, HRPC)的近期疗效和毒副反应。**方法:**26 例 HRPC 患者接受以下方案化疗:多西他赛, 75 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天;泼尼松 5 mg, 2 次/d, 1~21 d 口服;3 周为一疗程。氯磷酸二钠(固令)1 片 2 次/d 全程服用, 满 3 周期化疗后, 比较化疗前后血清总前列腺特异性抗原总前列腺特异抗原(total prostate specific antigen, TPSA)、骨痛评分、骨密度及可测量病灶的变化等, 并观察本化疗方案的不良反应。**结果:**26 例患者中TPSA降低反应有效 17 例, 总有效率 65.4%;26 例患者伴骨痛患者化疗后有 21 例明显缓解, 其疼痛数字评分(numeric rating scales, NRS)平均值由 5.13 分降至 2.8 分;10 例有可测量转移病灶患者中有 6 例病灶显著缩小。化疗不良反应主要为骨髓抑制、手足综合征和胃肠道反应等。**结论:**多西他赛、泼尼松联合氯磷酸二钠治疗 HRPC 疗效确切, 毒副反应可耐受。

【关键词】前列腺癌;多西他赛;泼尼松;氯磷酸二钠;药物治疗

【中图分类号】R737.25

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-03-20

Assessment on the short-term curative effects of docetaxe and prednisone combined with disodium clodronate in the treatment of hormone-refractory prostate cancer

Zhang Yao, Wu Xiaohou, Tang Wei, Wang Delin, Pu Jun, Luo Shengjun

(Department of Urinary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the short-term curative effects and side effects of docetaxe and prednisone combined with disodium clodronate in the treatment of hormone refractory prostate cancer(HRPC). **Methods:** Twenty-six patients with HRPC were enrolled in this study and received the following treatments: docetaxe (75 mg/m², intravenously) on d1; prednisone (5 mg twice per day, preorally) on d1-d21 and disodium clodronate (one pill twice per day) on on d1-d21. After a 3-week cycle, the parameters of total prostate specific antigen (TPSA), pain score, bone mineral density and measurable metastasis were examined after the chemotherapy cycle and the side effects being observed. **Results:** Of the 26 patients, TPSA was decreased in 17 patients (65.4%). Among 26 patients with bone pain, remarkable pain relief was seen in 21 patients and the average numeric rating scale was decreased from 5.13 to 2.8. After the chemotherapy, the maximum diameter of metastatic tumor was reduced significantly in 6 out of 10 patients. The side effects of the chemotherapy were mainly myelosuppression, hand-foot syndrome and gastrointestinal reactions. **Conclusion:** The docetaxel-prednisone-disodium clodronate combination regime is effective and tolerable in the treatment for advanced hormone-refractory prostate cancer.

【Key words】prostatic cancer; docetaxel; prednisone; disodium clodronate; drug treatment

激素抵抗性前列腺癌 (hormone refractory prostate cancer, HRPC) 是前列腺癌发展的最后阶段, 以往认

作者介绍: 张 尧, Email: zhangyao7407@126.com,

研究方向: 泌尿系肿瘤研究。

通信作者: 吴小候, Email: wuxiaohou80@hotmail.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81272572); 重庆市医学科学基金资助项目 (编号: 2012-2-042)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000299.html>

为 HRPC 患者对化疗药物不敏感。但是, TAX327^[1]和 SWOG9916^[2] 2 个临床研究证实以多西他赛为基础的联合方案化疗可延长生命, 提高生活质量。因此, 多西他赛联合泼尼松方案被推荐为治疗 HRPC 的一线方案。骨骼是前列腺癌最常见的转移部位, 骨痛、病理性骨折等骨相关事件在晚期前列腺癌中发生率很高, 严重的影响患者的生活质量及预期寿命。

因此,探讨选择一种既能有效控制肿瘤生长又能降低骨相关事件发生的晚期前列腺癌的治疗方案是非常必要的。近期研究表明,氯磷酸二钠的临床应用能有效的降低癌症骨相关事件的发生。本研究以多西他赛、泼尼松 3 周方案为基础,联合氯磷酸二钠治疗晚期骨转移前列腺癌,显示出较好的临床疗效及可耐受的副作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2010 年 1 月至 2013 年 6 月在重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 26 例 HRPC 患者,年龄 51~89 岁,平均年龄 77.2 岁。全部患者经药物去势治疗,使用过氟他胺或比卡鲁胺抗雄激素药物治疗。26 例患者化疗前总前列腺特异抗原(total prostate specific antigen,TPSA)值范围在 41~980 ng/L,平均 TPSA 值为 335 ng/L。所有患者经全身骨核素显像证实有不同程度的骨转移灶并伴有疼痛,疼痛按疼痛数字评价量表进行评分。对骨转移病灶进行 CT 或 MRI 检查及病灶重建,测定骨转移病灶的大小。

1.2 纳入标准

(1)经穿刺或电切标本证实为前列腺腺癌;(2)入组前半年未接受过放疗或化疗;(3)HRPC 的诊断标准:①血清睾酮达去势水平(<50 ng/ml);②间隔 2 周连续 3 次 PSA 升高;③抗雄激素撤退治疗 4 周以上;④二线内分泌治疗期间 PSA 进展;⑤骨或软组织转移病变有进展;(4)存在可检测的肿瘤病灶;(5)身体功能状况:KPS 评分 60 分以上;(6)骨髓造血功能无明显受损(白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9$ 个/L,血小板 $\geq 100 \times 10^9$ 个/L,血红蛋白 ≥ 90.0 g/L),肝肾功能基本正常;(7)患者依从性好,能配合治疗及方便观察;(8)签署知情同意书。

1.3 治疗方法

多西他赛 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天;泼尼松 5 mg,2 次/d,1~21 d 口服。氯磷酸二钠 1 片 2 次/d 全程服用,3 周为 1 疗程。静脉滴注多西他赛前 12、2 h 和 1 h 口服地塞米松 10 mg,预防多西他赛的过敏反应及可能出现的体液潴留,多西他赛在配置后 0.9%氯化钠 500 ml,滴注时间>1 h。静滴化疗药物前、后肌注恩丹西酮预防呕吐反应。化疗期监测血常规及生化指标变化,骨髓抑制给予重组人粒细胞刺激因子(欣粒生)或重组人白介素 11(巨和立),肝功能损害给予保肝治疗。

1.4 疗效及毒副作用评价

每例患者化疗 2~3 个周期后进行毒副作用评价,3 个周期后进行疗效评估。患者在化疗前后接受全面检查,包括血 TPSA、血常规、生化全套、全身骨扫描、骨密度测定、胸部 X 线片、心电图、特定部位 CT 或 MRI 检查等。关于化疗疗效评估,本组病例参照相关研究采用以下评估标准:(1)TPSA 控制情况:血 TPSA 下降超过化疗前基线水平 50%为有效;TPSA

下降但未超过化疗前基线水平的 50%为稳定;TPSA 在治疗期间仍升高为无效^[5];(2)比较化疗前后骨密度测定;(3)比较化疗前后骨痛的疼痛数字评分(numeric rating scales,NRS);(4)比较化疗前后可测量病灶的大小。药物毒性分级采用 WHO 抗癌药物毒性反应分级(I~IV 级)标准。

2 结果

所有患者入组患者均接受多西他赛、泼尼松联合氯磷酸二钠方案治疗,26 例患者分别接受 3~10 个周期化疗,平均 6.8 个周期,其中完成 8~10 个周期 6 例,6~7 个周期 5 例,5 个周期 6 例,4 个周期 5 例,2~3 个周期 4 例。所以病例均进行疗效及毒副作用评估。对毒副作用的评估:每次化疗前均进行症状、体征及生化检查进行详细记录与比较。对疗效的评价:化疗前的基线情况与最后一次接受评价时的情况进行对比,从 TPSA 降低反应、骨痛缓解情况,NRS、可测量转移病灶大小评估。总的来看,接受化疗周期数愈多,疗效愈佳。化疗周期越长,毒副反应会增加。

2.1 TPSA 控制情况

每次化疗前,所有患者均进行血 TPSA 测定,26 例中 TPSA 降低反应有效 17 例,总有效率 65.4%(17/26);其中有 6 例血 TPSA 值化疗后降至正常水平(<4 ng/L);4 例患者化疗后血 TPSA 下降但未超过化疗前基线水平的 50%,疗效判断为稳定;另 3 例患者 TPSA 值持续上升,治疗无效。

2.2 疼痛缓解情况

骨髓是前列腺癌最常见的转移部位,是困扰晚期前列腺癌患者主要因素,有效的控制疼痛治疗晚期前列腺癌的主要方面。26 例患者化疗前 NRS 平均为 5.13 分(2~8 分),化疗后 NRS 平均值降至 2.8 分(1~5 分)。大部分患者骨痛症状在第 1 次化疗开始后 1 周左右开始出现缓解,部分患者疼痛很快缓解,有少数患者需要延续到第 2 次化疗后才明显好转。NRS 降低 ≥ 2 分者的血 TPSA 值下降均 $\geq 50\%$ 。

2.3 病灶变化情况

所以患者经全身骨核素显像证实有不同程度的骨转移灶并伴有疼痛,对骨转移病灶进行 CT 或 MRI 检查及病灶重建,测定骨转移病灶的大小。6 例转移灶显著缩小,直径从 3~5 cm 降至 1~2 cm,部分患者肿块同时伴有肺转移 9 例,瘤体直径从 2~4 cm 降至 0.7~1.6 cm。例转移灶显著缩小患者的血 TPSA 值下降均 $\geq 50\%$ 。

2.4 毒副反应

多西他赛最常规的副作用是过敏反应,本组病例化疗均进行心电监护,责任护士床旁观察用药全过程,无 1 例过敏反应发生。其他主要毒副反应是:骨髓抑制、肝肾功能损害、恶心、腹胀、呕吐、腹泻、便秘等胃肠道反应、血压升高、心脑血管疾病、脱发、神经毒性、疲劳、体质量下降等。上述毒副反应中,Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制 11 例,Ⅱ度骨髓抑制 7 例,由于化疗前后均使用升白细胞药物,无 1 例因患者致爆发感染;Ⅲ~Ⅳ度胃肠道反应 5 例,经过对症治疗后均可继续接受治疗。

化疗及随访期间无治疗相关死亡发生。

3 讨 论

前列腺癌是男性生殖系常见的恶性肿瘤。流行病学研究显示我国前列腺癌的发病率呈明显的上升的趋势,年龄化标准发病率从 20 世纪 80 年代的 1.96/10 万上升到 2008 年的 8.4/10 万,以 40% 的速率增长^[3]。研究表明,晚期前列腺癌患者接受内分泌治疗后的有效率可达 80% 以上,但是,很多患者却会在 1~2 年后发展成 HRPC 并往往伴有多处转移,骨痛及骨相关事件的发生严重影响患者的生活质量,该类患者的中位生存时间仅为 10~12 个月^[4]。如何提高前列腺癌患者的治疗效果及生存质量等已成为现阶段临床迫切需要解决一个难题。

发表于新英格兰杂志的 2 个著名的 III 期临床实验 TAX327 和 SWOG9916 分别证实了多西他赛联合泼尼松方案方案可以使 HRPC 患者生存获益,多西他赛成为第一个对 HRPC 有明确疗效的细胞毒药物。因此多西他赛联合泼尼松方案被认为是治疗 HRPC 的一线方案。氯磷酸二钠在化学结构上为二磷酸盐,对矿化组织,如骨,具有强烈的亲和性,体外研究表明它可抑制磷酸钙沉积,抑制其转化为羟磷灰石,延缓磷灰石晶体聚集成更大的结晶体,并减慢其分解。因此适用于治疗恶性肿瘤引起的高钙血症及骨质溶解。氯磷酸二钠主要以口服给药方式,更符合长期治疗的要求,该药作为一种安全性较好、使用方便的化疗药物近年来在临床广泛使用,尤其对高龄、一般情况差的患者。氯磷酸盐最主要的作用机制为抑制破坏骨的吸收,相关研究已证实可降低乳腺癌和多发性骨髓瘤患者骨折的危险性^[5],在晚期骨转移前列腺癌,也有研究报道,其能降低骨相关事件如骨折的发生,可在一定程度上延长患者的生存期。

本组病例研究将多西他赛、泼尼松 3 周方案联合氯磷酸二钠应用去势抵抗的骨转移前列腺癌,观察该方案对患者的近期疗效及副作用。临床观察结果显示:本组患者化疗后有效率 65.4% (17/26),其中有 6 例血 TPSA 值化疗后降至正常水平 (<4 ng/L);4 例患者化疗后血 TPSA 下降但未超过化疗前基线水平的 50%,疗效判断为稳定;在骨痛控制方面,26 例

患者化疗前 NRS 平均为 5.13 分 (2~8 分),化疗后 NRS 平均值降至 2.8 分 (1~5 分)。大部分患者骨痛症状在第 1 次化疗开始后 1 周左右开始出现缓解,部分患者疼痛很快缓解,有少数患者需要延续到第 2 次化疗后才明显好转。NRS 降低 ≥ 2 分者的血 TPSA 值下降均 $\geq 50\%$;在该方案的毒副作用方面,主要评估了骨髓抑制、手足综合征和胃肠道反应的情况。上述毒副反应中,III~IV 度骨髓抑制 11 例,II 度骨髓抑制 7 例,由于化疗前后均使用升白细胞药物,无 1 例因患者致爆发感染;III~IV 度胃肠道反应 5 例,经过对症治疗后均可继续接受治疗,化疗及随访期间无治疗相关死亡发生。临床观察结果显示:多西他赛、泼尼松 3 周方案联合氯磷酸二钠对 HRPC 疗效确切、安全的,患者有较好的耐受性及依从性。关于该方案的化疗多长时间问题,目前推荐为 10 个周期,也同时根据患者的疗效多适当调整,本组患者平均接受 6.8 个周期的化疗,部分患者还在继续进行,考虑到 HRPC 患者多为高龄、有伴随疾病的情况,该方案在临床实践中应该加强对患者的观察,必要时及时调整治疗方案。

该研究初步表明多西他赛、泼尼松联合氯磷酸二钠联合治疗方案对 HRPC 有较好的疗效,能有效减少患者骨痛及骨相关事件的发生,副作用较小,患者的耐受性及依从性较好,可在临床实践中推广使用。

参 考 文 献

- [1] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1502-1512.
- [2] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1513-1520.
- [3] 李 鸣, 张思维, 马建辉, 等. 中国部分市县前列腺癌发病趋势比较研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2009, 20(6): 368-370.
- [4] Stavridi F, Karapanagiotou EM, Syrigos KN. Targeted therapeutic approaches for hormone-refractory prostate cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(2): 122-130.
- [5] Palmieri C, Fullarton JR, Brown J. Comparative efficacy of bisphosphonates in metastatic breast and prostate cancer and multiple myeloma: a mixed-treatment meta-analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(24): 6863-6872.

(责任编辑:唐宗顺)