泌尿外科学专题 文章编号:0253-3626(2009)09-1202-03

多西他塞联合顺铂治疗晚期激素非依赖性前列腺癌的临床分析

何卫阳,苟 欣,吴小候,王 明,汤召兵,邓远忠,李 杰
(重庆医科大学第一附属医院泌尿外科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨多西他塞加顺铂治疗晚期激素非依赖性前列腺癌的临床效果及毒副反应。方法:32 例晚期激素非依赖性前列腺癌患者,均经去势手术或(和)抗雄激素药物治疗,患者血前列腺特异抗原(Prostate specific antigen,PSA)呈逐渐上升趋势。全身骨扫描证实均有多发性骨转移灶,其中 26 例出现不同程度的骨转移灶疼痛。多西他塞 75 mg/m² 加生理盐水 250 ml 静脉滴注,第 1 d 用;顺铂 100 mg/m² 加生理盐水 500 ml 静脉滴注,第 1 d 用。结果:治疗后患者血 PSA 值降至正常水平(<4 ng/ml)8 例,PSA 值下降 >50%13 例,11 例 PSA 值变化不明显,总有效率 65%。26 例骨转移灶疼痛者化疗后 9 例疼痛缓解,17 例仍有疼痛。随访 8~49 个月,平均 26.2 个月,21 例患者死亡,中位生存期 18.6 个月。疼痛缓解期平均 13.9 个月。常见毒副反应为恶心、呕吐、白细胞减少、血红蛋白降低及血小板减少等,但均在耐受范围。结论:多西他塞联合顺铂全身化疗治疗晚期激素非依赖性前列腺癌的临床疗效明显,毒副反应较轻,可作为晚期激素非依赖性前列腺癌的一种治疗方法。

【关键词】前列腺肿瘤;辅助;化学疗法;癌
【中国图书分类法分类号】R737.25 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-06-15

Clinical results of chemotherapy applying docetaxel-cisplatin combination for advanced hormone independent prostate cancer

HE Wei-yang, et al
(*Department of Urology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy and toxicity of docetaxel and cisplatin for treatment of hormone independent prostate cancer. *Methods*: Thirty-two cases hormone independant prostate cancer patients were enrolled in this study. All patients had received castration and/or anti-androgens but relapse with elevated PSA. Multiple metastasis were diagnosed by imaging approach. Before chemotherapy, there were 26 cases suffered from pain by bone metastasis. Docetaxel 75 mg/m² + NS 250 ml was administered intravenously and cisplatin 100 mg/m² +NS 500 ml was administered intravenously on the first days. *Results*: Levels of PSA decreased to normal (<4 ng/ml) in 8 patients, and decreased more than 50 in 13 patients, and did not change in 11 patient. The total effective rate was 65%. After chemotherapy, there were still 17 cases suffered from pain of bone metastasis. The patients were followed-up for 8 ~ 49 months (mean time 26.2 months). Of 32 patients, 21 patients died from the prostate cancer. The medium survival time was 18.6 months. Average time for remission of pain was 13.9 months. The toxicity of chemotherapy was tolerable, mainly nause, vomiting, leukopenia, decreased hemoglobin and thrombocytopenia. *Conclusion*: The docetaxel-cisplatin combination regime is effective and tolerable in the treatment for advanced hormone in dependent prostate cancer, it could be considered as one of the adjuvant treatment for advanced hormone independent prostate cancer.

【Key words】Prostatic neoplasms; Adjuvant; Chemotherapy; Carcinoma

前列腺癌是雄激素依赖性肿瘤,一般除外科手术治疗外,内分泌治疗是治疗前列腺癌的首选方法。但在内分泌治疗 1~2 年后肿瘤细胞逐渐由激素依赖性转变为激素非依赖性,目前临床上对激素非依赖性前列腺癌仍无有效的治疗方法,大多数患者在 1 年内死亡。目前对于预后较差的激素抵抗性的前列腺癌治疗方法主要是化疗。

艾素(多西他赛)为国产的半合成紫杉类抗癌药,其作用机制主要为促进微管蛋白装配成微管,能促进微管聚集,抑制微管的解聚,从而抑制细胞

作者介绍:何卫阳(1973-),男,主治医师,硕士。
研究方向:泌尿系肿瘤及结石的诊治。

的有丝分裂和增殖,导致细胞死亡。实验研究表明,多西他赛在体外对前列腺癌细胞株的生长有明显抑制作用。临床研究表明它们对已耐药的乳腺癌、肺癌和卵巢癌等有较好疗效。2002 年 8 月至 2008 年 12 月我们采用多西他赛加顺铂方案治疗激素非依赖性晚期前列腺癌 32 例,效果明显,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选择 2002 年 8 月 ~ 2008 年 12 月我院住院的激素非依赖性前列腺癌患者 32 例,均符合以上病例选择条件。本组 32 例患者,年龄 61 ~ 79 岁,中位年龄 67 岁。患者均有多发性骨转移灶,其中伴不同程度骨转移灶疼痛 26 例。PSA≥100 ng/ml 者 21 例、10 ~ 100 ng/ml 者 7 例、<10 ng/ml 者 4 例。32 例患者中 9 例行根治性前列腺癌切除术加去势手术,其余 23 例行去势手术,所有患者去势后均应用抗雄激素药物治疗。

1.2 病例选择标准

①经病理证实为前列腺腺癌;②全身骨扫描检查证实有骨转移灶;③前列腺特异性抗原(PSA)经抗雄激素治疗明显下降,以后又呈逐渐上升的趋势;④骨髓造血功能无明显受损(白细胞≥3.5×10⁹个/L,血小板≥100×10⁹个/L,血红蛋白≥90.0 g/L),肝肾功能基本正常;⑤ 均未接受过紫杉醇类或其他药物化疗;⑥患者依从性好,能配合治疗及方便观察。

1.3 治疗方法

(1)多西他赛 75 mg/m² 加生理盐水 250 ml 静脉滴注,第 1 d 用;为预防过敏反应及水潴留,常规化疗前 1 d、治疗当天及化疗后 1 d 给予口服地塞米松 5 mg,每日 3 次。顺铂 100 mg/m² 加生理盐水 500 ml 静脉滴注,第 1 d 用,28 d 为 1 个疗程。

(2)水化 顺铂 1 d 给药者,第 1、2、3 d 补液量≥2 500 ml,多饮水,保证每天尿量≥2 500 ml。

(3)辅助用药 化疗期间患者均采用 5-HT 受体抑制剂预防和治疗胃肠道反应(格拉司琼针剂,3 mg 静脉推注,1 次/d);19 例患者均需用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)药物提高白细胞(欣粒生,150 μg 皮下注射,1 次/d)。

2 结果及毒副作用评价

化疗前作全面检查,包括血常规、生化常规、PSA、心电图、胸部 X 线片、全身骨扫描、特定部位 CT 或 MR 检查等。化疗结束后每周检查血常规,每次化疗前均检查生化常规、PSA 等。PSA 作为治疗反应的指标得到广泛应用,通常将 PSA 水平下降≥50%定义为有效。本组患者疗效的评价主要是根据 PSA 值、临床症状及生存时间,生存时间自化疗开始后计算。

2.1 效果

本组 32 例患者分别接受了 4~6 个疗程的化疗,每疗程基本按计划全剂量给药。化疗结束后,患者血 PSA 值降至正常水平(<5 ng/ml)8 例,13 例PSA 值下降>50%,PSA 值变化不明显 11 例,总有效率 65%。本组 21 例伴有骨转移灶疼痛的患者在第 1 次用药后 1~2 周内部分症状均得到明显缓解。化疗结束后,按 VRS 疼痛分级 0 级 15 例、Ⅰ级 12 例、Ⅱ级 5 例。11 例 PSA 变化不明显者疼痛及临床状况无明显改善。随访 8~49 个月,平均 26.2 个月,21 例患者死亡,中位生存期 18.6 个月。疼痛缓解期平均 13.9 个月;PSA 值降低稳定期平均 5.5 个月。

2.2 毒副反应

本组患者最常见的毒副反应为胃肠道反应:如恶心、呕吐;骨髓抑制如白细胞减少、血红蛋白减少及血小板减少等(表 1)。未出现严重肝、肾功能损害情况。

3 讨 论

多数前列腺癌在平均 12~18 个月后逐渐对抗雄激素治疗失去反应,转变为雄激素非依赖性前列腺癌(Hormonerefractory prostatecancer,HRPC)。HRPC 目前缺乏有效的治疗手段,预后较差,其中位生存期仅 6~12 个月[1-3]。化疗可以缓解症状,改善患者体力状况,延长无进展生存期,并有可能延长 HRPC

表 1 32 例晚期激素非依赖性前列腺癌患者化疗后的毒副反应[例(%)]

	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度	Ⅲ度+Ⅳ度(%)
中性粒细胞减少	5	6	11	4	46.8
恶心、呕吐	9	7	5	2	31.2
血小板减少	4	4	7	0	2.1
谷丙转氨酶升高	5	2	0	0	
肌肉关节痛	7	4	0	0	

患者的总生存期[4]。

既往的细胞毒化疗对前列腺癌作用不明显，治疗结果有效率常低于 10%。Yagoda 和 Petrylak[5]回顾性分析 1987~1991 年 26 组的临床研究表明，前列腺癌的化疗总反应率为 8.7%。

目前，临床上用于治疗激素非依赖性前列腺癌的药物有：酮康唑、苏拉明、法乐通、米托蒽醌、雌二醇氮芥、VP-16、环磷酰氨等，但疗效不肯定[6-8]。而近年来 HRPC 的化疗取得了新的进展。米托蒽醌、雌莫司汀等多种药物都曾应用于 HRPC 的化疗，但是并不能延长患者生存时间[9]，而紫杉醇类药物，特别是多西紫杉醇在 HRPC 的治疗中显示出一定优势。多西他赛是新一代紫杉类药物，体外试验已证实其抗肿瘤活性优于紫杉醇，它在细胞内药物浓度是紫杉醇的 3 倍[10]，且在细胞内停留时间更长，同时毒副作用低，尤其对心脏毒性方面要小于紫杉醇。

多西紫杉醇的抗肿瘤机制主要在于抑制微管的解聚，并抑制癌基因 bcl-2 和 bcl-xl 的表达等。Bonham MJ 等研究表明，在体外实验中可诱导激素非依赖性前列腺癌细胞发生凋亡，抑制肿瘤的生长。近期临床试验研究显示，多西紫杉醇可显著延长生命，减轻症状并控制 PSA[11]。目前多西紫杉醇是第一种能明确延长 HRPC 患者生存期的化疗药物。虽然多西紫杉醇具有粒细胞减少、贫血和脱发等副作用，但总体上安全性较高。目前，美国食品与药品管理局已批准多西紫杉醇联合泼尼松用于晚期 HRPC 的化疗。

目前常用化疗评价疗效监测指标是 PSA，通常将 PSA 水平下降>50%定为部分缓解（即有效）。研究表明，PSA 明显下降与患者的临床症状及身体状况改善等相关[12]。本组患者化疗结束后，患者血 PSA 值降至正常水平(<4 ng/ml)8 例，13 例 PSA 值下降>50%，11 例 PSA 值变化不明显，总有效率 65%。患者化疗后疼痛缓解较明显者其 PSA 下降亦显著，本组 11 例 PSA 变化不明显者其疼痛及临床状况无明显改善，说明前列腺癌患者 PSA 变化在很大程度上反映了肿瘤状况。本组 32 例患者行全身化疗后，21 例(65%)PSA 下降>50%。

文献报道从激素依赖性前列腺癌转为激素非依赖性后，患者平均存活时间约 6~12 个月。本组病例随访时间平均为 26.2 个月，21 例死亡，中位生存期 18.6 个月，较文献报道的激素非依赖性前列腺癌的自然病程延长。

本组化疗的毒副反应主要有恶心、呕吐、白细胞减少、血红蛋白降低及血小板减少等，程度较轻，无明显肝肾功能损害，未引起严重后果。因此，多西他赛加顺铂方案是治疗激素非依赖性晚期前列腺癌较好选择，它毒副作用小而且能明显改善患者的症状及生存时间。因本组病例较少，尚缺乏大样本对照临床病例研究，得出的结论可能存在一定得偏倚；更完善的结论有待于大样本、多中心的进一步研究。

参 考 文 献

[1] Vogelzang N J, Crawford E D, Zieiman A. Current clinical trial design issue in hormone-refractory prostate carcinoma[J]. Cancer, 1998, 82(1): 2093-2101.

[2] Bonham M J, Galkin A, Montgomery B, et al. Effects of the herbal extract PC-SPES on microtubule dynamics and paclitaxel-mediated Prostate tumor growth inhibition[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(21): 1641-1647.

[3] Randall E. Millikan. Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma [J]. Semi in Oncology, 1999, 26(2): 185-191.

[4] Hudes G, Ross E, Dugan, et al. Improved survival for patients with hormone-refractory prostate cancer receiving estramustine-based antimicrotubule therapy: final report of a hoosier oncology group and fox chase network phase Ⅲ trial comparing vinbalastine and vinblastine plus oral estramustine phosphate[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2002, 21(7): 177-182.

[5] Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer[J]. Cancer, 1993, 71(3): 1098-1109.

[6] Kolvenbag GTCM, Iversen D, Newling DWW. Antiandrogen monotherapy. A new form of treatment for patients with prostate cancer[J]. Urology, 2001, 58(2 supple): 16-22.

[7] Oh W K, Kantoff P W. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospect[J]. J Urol, 1998, 160(4): 1220-1229.

[8] Rosenberg J E, Galsky M D, Rohs N C, et al. A retrospective evaluation of second line chemotherapy response in hormone refractory prostate carcinoma: second line taxane based therapy after first-line epothilone B analog ixabepilone (BM S247550) therapy[J]. Cancer, 2006, 106(1): 58-62.

[9] Culine S, Droz J P. Chemotherapy in advanced androgen independent prostate cancer 1990-1999: adecade of progress[J]? Ann Oncol, 2000, 11(12): 1523-1530.

[10] McGuire W P, Rowinskv E K. Paelitaxel in cancer treatment[M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1995.201-207.

[11] VanPoppel H. Recent docetaxel studies establish a new standard of care in horm one refractory prostate cancer[J]. Can J Urol, 2005, 12Suppl 1: 81-85.

[12] 秦自科，杨光伟，周芳坚，等. 晚期激素非依赖性前列腺癌临床化疗效果分析[J]. 中华泌尿外科杂志，2007，28(2)：120-123.

（责任编辑：关蕴良）