

• 临床探讨 •

比卡鲁胺联合调强放疗治疗晚期激素抵抗型前列腺癌的临床分析

杨平, 徐刚, 张涛, 肖尚文[△]

(陕西省安康市中医医院泌尿外科 725000)

摘要:目的 探讨比卡鲁胺联合调强放疗治疗晚期激素抵抗型前列腺癌患者的临床疗效及安全性。方法 选取 2013 年 1 月至 2015 年 6 月于该院接受治疗的 80 例晚期激素抵抗型前列腺癌患者作为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 每组各 40 例。对照组患者给予比卡鲁胺治疗, 观察组在对照组基础上联合调强放疗治疗。疗程结束后, 比较两组患者近期疗效、国际前列腺症状评分(IPSS)、视觉模拟评分(VAS)、血清前列腺特异性抗原(PSA)水平及不良反应。结果 疗效评价后显示, 两组患者近期治疗总有效率组间比较差异无统计学意义(72.5% vs. 62.5%, $P > 0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 观察组患者 IPSS 评分、VAS 评分、血清 PSA 水平明显降低(8.0±1.5 vs. 12.1±2.0 分, 3.1±0.5 vs. 5.9±0.7 分, 15.1±2.6 vs. 36.5±4.7 ng/L), 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间, 两组患者 I~II 度、III~IV 度泌尿系统反应、神经系统反应、胃肠道反应、肝功能损害等不良反应发生率组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 比卡鲁胺联合调强放疗治疗在晚期激素抵抗型前列腺癌患者中应用效果良好, 具有较高的近期治疗有效率, 而且能够明显改善患者临床症状, 减轻疼痛, 降低血清 PSA 水平, 且不增加不良反应发生率, 临床上值得进一步研究。

关键词:比卡鲁胺; 调强放疗; 晚期激素抵抗型前列腺癌; 前列腺特异性抗原

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.060 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)19-2967-02

前列腺癌是临床上常见的男性生殖系统恶性肿瘤, 随着肿瘤的增大, 患者可出现进行性排尿困难、会阴部疼痛等症状, 而当患者出现临床症状时多数患者已经进入肿瘤晚期, 不能采取手术治疗^[1]。目前, 应用氟他胺的内分泌治疗是晚期前列腺癌的公认治疗手段, 通过阻断雄激素与雄激素受体结合, 绝大部分患者在治疗的开始阶段能够达到缩小肿瘤、改善临床症状、降低血清前列腺特异性抗原(PSA)的效果^[2]。但是, 很大一部分患者经过内分泌治疗数年后, 病情会出现变化, 发展为激素抵抗型前列腺癌, 治疗难度明显增加, 给患者健康及生命带来严重威胁^[3]。因此, 探讨晚期激素抵抗型前列腺癌的有效治疗方案是临床上值得探讨的课题。近年来, 本院采用比卡鲁胺联合调强治疗晚期激素抵抗型前列腺癌取得了良好疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 6 月于本院接受治疗的 80 例晚期激素抵抗型前列腺癌患者作为研究对象, 按照随机数字表法, 随机分为对照组和观察组, 每组各 40 例。对照组患者年龄 58~70 岁, 平均(63.3±9.4)岁; 应用氟他胺治疗时间 16~36 个月, 平均(23.2±6.2)个月; TNM 分期: T3 期 24 例, T4 期 16 例。观察组患者年龄 55~69 岁, 平均(63.9±9.7)岁; 应用氟他胺治疗时间 18~42 个月, 平均(24.5±7.3)个月; TNM 分期: T3 期 26 例, T4 期 14 例。两组患者的年龄、TNM 分期及应用氟他胺治疗时间等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1) 经病理证实为前列腺癌, 且为激素抵抗型, 即经氟他胺治疗后睾酮达到去势水平, 血清 PSA 升高 > 25% 或出现新的可测量病灶; (2) TNM 分期为 T3 或 T4 期; (3) 停用氟他胺 > 4 周并排除预计生存时间 > 3 个月, 心、肺、肝、肾功能不全, 合并感染性疾病、血液系统疾病、自身免疫系统疾病, 依从性差等患者。所有患者对治疗方案知情同意, 并签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者给予比卡鲁胺片(浙江海正药

业股份有限公司, 国药准字 H20073811) 治疗, 给药方案: 比卡鲁胺片 50 mg/d, 每 4 周复查 CT, 根据情况可将剂量调整为 100 mg/d。观察组患者在对照组基础上联合给予调强放疗, 基本步骤如下: 患者均取仰卧位, 采用热塑体膜固定, 然后进行 CT 扫描, 模拟定位, 了解患者肿瘤病灶大小及其附近淋巴结的具体情况, 评估患者病情, 制定放疗方案, 再进行全程调强放疗, 辐射剂量为每次 2.2 Gy, 每周治疗 6 d, 总放射剂量为 79.2 Gy(放疗仪器为医科达直线加速器)。

1.2.2 疗效评价及观察指标 所有患者于入组时、放疗结束时、放疗结束后 4 周进行 CT 检测肿瘤大小, 根据实体瘤疗效标准(RECIST) 评价实体瘤近期疗效, 主要包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、恶化(PD) 4 个标准。CR: 治疗后, 肿瘤病灶完全消失, 且肿瘤消失状态维持时间 ≥ 4 周; PR: 治疗后, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前减少(≥ 50%), 而且此状态维持时间 ≥ 4 周, 且 4 周内动态观察无新发病灶出现; SD: 经过治疗, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前减少(< 50%), 而且无新的肿瘤病灶出现; PD: 治疗后, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前增大(≥ 25%), 或有新的肿瘤病灶出现, 其中 CR 和 PR 均为近期治疗有效。治疗前后, 分别采用前列腺症状评分(IPSS) 和视觉模拟评分(VAS) 评价前列腺临床症状和疼痛程度, 分值越高, 症状越严重。抽取患者静脉血, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA) 法检测比较组间血清 PSA 水平(试剂盒购于上海恒远生物科技有限公司), 并观察比较治疗过程中两组患者不良反应的发生情况。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS19.0 对数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较 治疗后评价激素抵抗型晚期前列腺癌近期疗效, 两组患者近期有效率分别为 62.5% 和

[△] 通信作者, E-mail: lwbjb5000@163.com.

72.5%，经 χ^2 检验分析，组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.91, P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者近期临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	40	2(5.0)	23(57.5)	9(22.5)	6(15.0)	25(62.5)
观察组	40	4(10.0)	25(62.5)	7(17.5)	4(10.0)	29(72.5)

2.2 两组患者治疗前后 IPSS、VAS 评分及 PSA 水平比较
治疗前，两组患者 IPSS、VAS、PSA 水平组间比较大体一致，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，两组患者上述指标均有所下降，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组患者 IPSS、VAS、PSA 水平低于对照组患者，组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 IPSS、VAS 评分及 PSA 水平比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IPSS(分)	VAS(分)	PSA(ng/L)
对照组	治疗前	24.6±4.2	7.3±1.8	91.4±10.8
	治疗后	12.1±2.0	5.9±0.7	36.5±4.7
观察组	治疗前	23.8±5.3	7.6±1.4	92.2±9.5
	治疗后	8.0±1.5	3.1±0.5	15.1±2.6

2.3 两组患者不良反应比较 经 χ^2 检验分析，两组患者 I~II 度、III~IV 度泌尿系统反应、神经系统反应、胃肠道反应、肝功能损害等不良反应发生率组间比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者不良反应比较[n(%)]

组别	n	时间	泌尿系统	神经系统	胃肠道	肝功能损害
对照组	40	治疗前	2(5.0)	1(2.5)	4(10.0)	3(7.5)
		治疗后	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
观察组	40	治疗前	5(12.5)	2(5.0)	8(20.0)	7(17.5)
		治疗后	1(2.5)	0(0.0)	1(2.5)	0(0.0)

3 讨论

前列腺癌是一种全世界范围内的男性生殖系统疾病，好发于老年人群，其发病率表现出上升趋势，严重威胁患者健康及生命^[4]。对于晚期前列腺癌患者，氟他胺的内分泌治疗具有确切的疗效，是目前公认的治疗方法^[5]。遗憾的是，在内分泌治疗数年后，相当一部分患者将发展为激素抵抗性前列腺癌，对氟他胺治疗无效，肿瘤增大，症状加重，血清 PSA 水平再次升高，其治疗成为临床上的一大难题^[6]。

机制研究中发现，雄激素受体 (AR) 突变是患者进展为激素抵抗性前列腺癌的重要发生机制之一，而氟他胺在治疗过程中会由 AR 转录激活抑制剂转变为 AR 激活剂，并激活 AR 突变，从而导致该药物治疗无效^[7-8]。比鲁卡胺属于第 1 代非甾体类抗雄激素药物，该药物对 AR 突变影响较小，可以作为氟他胺治疗失败的二线内分泌治疗^[9-10]。为了提高疗效，晚期抵抗型前列腺癌的治疗倾向于联合治疗。放疗是晚期前列腺癌的重要姑息治疗手段，其中调强放疗是三维适形放疗的一种，辐射野内辐射剂量强度按照一定要求进行调节，从而使整个靶区体积内辐射剂量更为均匀，在降低不良反应方面具有一定的优势^[11]。但是目前关于比卡鲁胺联合调强放疗治疗晚期抵抗

型前列腺癌的研究较少。临床上，除了 RECIST 评价近期疗效，IPSS、VAS 评价的前列腺临床症状和疼痛程度是前列腺癌治疗中反映症状改善及疼痛缓解的重要指标。另外，PSA 是前列腺癌治疗、评估和预后的重要指标。本研究中，两组患者均取得了较高的近期有效率，分别为 72.5% 和 62.5%，组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，可能与样本量小及观察时间短等因素有关。治疗后，与单用比卡鲁胺组相比，联合调强治疗组患者 IPSS、VAS 评分及血清 PSA 水平降低，结果表明该联合方案在晚期激素抵抗型前列腺癌中应用效果良好，在改善患者临床症状、缓解疼痛及降低血清 PSA 水平方面优势更明显。

不良反应是肿瘤治疗过程中关注的一个重要方面，是患者治疗依从性和疗效的重要影响因素。本研究中，两组患者 I~II 度、III~IV 度泌尿系统反应、神经系统反应、胃肠道反应、肝功能损害等不良反应发生率组间比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，而且仅观察组患者出现 III~IV 度泌尿系统反应 1 例、胃肠道反应 1 例，其余均为 I~II 度不良反应，治疗方案安全性好。

综上所述，比卡鲁胺联合调强放疗治疗在晚期激素抵抗型前列腺癌患者中应用效果良好，具有较高的近期治疗有效率，而且能够明显改善患者临床症状，减轻疼痛，降低血清 PSA 水平，且不增加不良反应发生率，临床上值得进一步研究。

参考文献

- [1] Michael MS, Cory AS. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges[J]. Genes Dev, 2010, 24(18): 1967-2000.
- [2] 杨春, 冯军, 董坚, 等. 间歇性内分泌治疗老年人晚期前列腺癌的临床疗效分析[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(9): 980-982.
- [3] 王前奔, 吴大勇. 抗雄激素药物治疗去势抵抗型前列腺癌的机制研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(20): 1002-1006.
- [4] Koh CM, Bieberich CJ, Dang CV, et al. MYC and Prostate Cancer[J]. Genes Cancer, 2010, 1(6): 617-628.
- [5] 袁佳奇, 徐涛, 张晓威, 等. 前列腺癌患者内分泌治疗后代谢异常及生活质量的评价[J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(1): 88-94.
- [6] 徐凌凡, 梁朝朝. 去势抵抗型前列腺癌治疗新进展[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(2): 276-279.
- [7] 郑路, 安恒庆, 张立东, 等. 去势抵抗型前列腺癌的研究进展[J]. 癌症进展, 2015, 13(4): 364-368.
- [8] 吴开杰, 王彬. 抑制雄激素代谢和新生: 去势抵抗型前列腺癌治疗的新靶点[J]. 现代泌尿外科杂志, 2014, 19(7): 487-490.
- [9] 丁淑云, 高伟兴, 李存燕, 等. 比卡鲁胺联合重组人瘦素拮抗剂对前列腺癌 DU-145 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 山东医药, 2013, 53(22): 7-9.
- [10] 李明林. 比卡鲁胺联合戈舍瑞林间断性治疗前列腺癌临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(14): 2024-2026.
- [11] 巩传凤, 刘畅, 王岚, 等. 老年中晚期前列腺癌同期调强放疗联合内分泌治疗的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, (10): 2744-2745.