

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.06.021  
文章编号: 1005-8982(2019)06-0092-04

## 间断抗雄激素联合手术去势治疗 晚期前列腺癌的疗效分析

李斌, 林哲, 胡渊

(佛山市第一人民医院, 广东 佛山 528000)

**摘要:** **目的** 探讨手术去势联合间断抗雄激素药物治疗晚期前列腺癌的疗效和安全性。**方法** 选取2009年8月—2014年8月于佛山市第一人民医院收治的90例雄激素敏感且失去根治手术机会的晚期前列腺癌患者作为研究对象, 根据患者意愿分为手术组及对照组, 其中手术组给予手术去势联合间断抗雄激素药物治疗; 对照组给予常规间歇内分泌治疗。比较两组患者治疗前后的前列腺特异性抗原(PSA)水平、生活质量评分、疾病无进展生存时间(PFS)、总生存时间(OS)及不良反应情况。**结果** 手术组患者的PSA水平、生活质量评分, PFS时间和OS时间优于对照组患者( $P < 0.05$ ), 手术组患者性欲减退发生率高于对照组患者( $P < 0.05$ ); 两组患者潮热、骨质疏松、乳房胀痛的发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 手术去势联合间断抗雄激素药物治疗晚期前列腺癌的疗效确切, 值得临床推广。

**关键词:** 前列腺肿瘤; 雄激素拮抗药; 睾丸切除术

**中图分类号:** R737.25

**文献标识码:** A

## The efficacy of surgical castration combined intermittent hormonal therapy for advanced prostate cancer

Bin Li, Zhe Lin, Yuan Hu

(the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and security of surgical castration combined intermittent hormonal therapy for the advanced prostate cancer. **Methods** From Aug. 2009 to Aug. 2014, 90 patients with advanced hormone-sensitive prostate cancer were divided into surgical and control groups according to the operation will. Surgical group contains 36 patients who received surgical castration combined intermittent hormonal therapy, and control group contains 54 patients who received intermittent hormonal therapy. The PSA level, quality of life scores, PFS time, OS time and side effects were collected and compared. **Results** The PSA level, quality of life scores, PFS time and OS time of patients in surgical group are better than those in control group ( $P < 0.05$ ), while the incidence of asexuality is higher in the surgical group ( $P < 0.05$ ). There is no significant difference of other side effects such as hot flashes, osteoporosis and pain in breast. **Conclusions** Surgical castration combined intermittent hormonal therapy is safe and effective for the advanced prostate cancer.

**Keywords:** prostate neoplasms; androgen antagonists; orchiectomy

前列腺癌是临床上常见的恶性肿瘤, 在欧洲国家其发病率及病死率在男性恶性肿瘤中高居第2位<sup>[1]</sup>。近年来, 随着我国人口老龄化进程的加快, 以及国人

生活方式的改变, 前列腺癌的发病率逐年升高<sup>[2]</sup>。前列腺癌发病较隐匿, 早期无特异性症状, 大部分患者确诊时已属于中晚期。晚期前列腺癌患者无法行根治

性手术,而内分泌治疗是治疗晚期前列腺癌的主要手段之一,其多采用去势治疗+抗雄激素治疗。去势治疗主要包括药物去势和手术去势。本文重点探讨手术去势联合间断抗雄激素药物治疗晚期前列腺癌的疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2009年8月—2014年8月于佛山市第一人民医院收治的90例晚期前列腺癌患者作为研究对象。患者均行经直肠前列腺穿刺活检并经病理诊断为晚期前列腺癌(临床分期 $\geq T_3$ )。将90例患者按照患者意愿随机分为手术组和对照组,分别为36和54例。本研究获得本院医学伦理委员会的批准,患者均签署自愿参与研究的知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术组** 在硬膜外麻醉下行双侧睾丸切除术,术后第1天开始服用比卡鲁胺片(德国阿斯利康公司),50 mg/次,1次/d。

**1.2.2 对照组** 给予醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(德国阿斯利康公司)去势,皮下注射3.6 mg/次,1次/月,同时联合口服卡鲁胺片,50 mg/次,1次/d。患者第1次使用诺雷德前需服用卡鲁胺片1周,防止雄激素一次性升高导致病情加重。

从手术当日或使用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂开始,定期复查前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)、B超、胸片、骨扫描、CT及MRI等指标,当PSA $\leq$ 0.2 ng/ml,持续3~6个月,可停止内分泌治疗,若之后复查PSA $>$ 4 ng/ml需重新恢复内分泌治疗,当发现肿瘤病灶较之前加重或出现新的肿瘤病灶时,也需恢复用药。

### 1.3 观察指标

治疗后对患者进行随访,观察并记录两组患者

治疗前12个月与治疗后48个月的PSA水平及生活质量评分,同时记录两组患者疾病无进展生存时间(progression-free survival, PFS)、总生存时间(overall survival, OS)及不良反应情况。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较用 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者在年龄、PSA、Gleason评分、血清睾酮值、生活质量评分及骨转移方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组患者治疗前后PSA水平、生活质量评分比较

两组患者治疗前PSA水平、生活质量评分比较,经 $t$ 检验,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者治疗后PSA水平、生活质量评分比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组患者PFS、OS比较

手术组患者PFS和OS分别为( $26.22\pm 3.31$ )和( $48.53\pm 4.34$ )个月,对照组分别为( $21.39\pm 3.62$ )和( $40.32\pm 5.18$ )个月,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $t=2.380$ 和 $2.255$ , $P=0.019$ 和 $0.027$ )。

### 2.4 两组患者不良反应比较

两组患者性欲缺乏率比较,经 $\chi^2$ 检验,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者潮热、骨质疏松、乳房胀痛的发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

表1 两组患者一般资料比较

组别	$n$	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$ )	PSA/(ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )	Gleason评分/ ( $\bar{x}\pm s$ )	血清睾酮/(ng/dl, $\bar{x}\pm s$ )	生活质量评分/( $\bar{x}\pm s$ )	骨转移例(%)
手术组	36	70.5 $\pm$ 7.94	258.7 $\pm$ 57.32	7.9 $\pm$ 1.5	4.23 $\pm$ 1.23	75.13 $\pm$ 6.21	24(66.67)
对照组	54	69.3 $\pm$ 8.51	245.9 $\pm$ 65.16	7.6 $\pm$ 1.6	4.17 $\pm$ 1.65	73.13 $\pm$ 9.19	38(70.37)
$t/\chi^2$ 值		1.581	1.494	1.768	1.782	1.667	0.138
$P$ 值		0.117	0.139	0.081	0.078	0.099	0.710

表 2 两组患者治疗前后 PSA 水平、生活质量评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PSA/ (ng/ml)		生活质量评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
手术组	36	258.7 ± 57.32	2.57 ± 1.45	75.13 ± 6.21	91.13 ± 4.18
对照组	54	245.9 ± 65.16	20.17 ± 12.32	73.13 ± 9.19	80.13 ± 5.31
t 值		1.494	2.762	1.667	2.538
P 值		0.139	0.007	0.099	0.013

表 3 两组患者不良反应比较 例 (%)

组别	n	性欲缺乏	潮热	骨质疏松	乳房胀痛
手术组	36	25 (69.44)	7 (19.44)	12 (25.00)	6 (16.67)
对照组	54	10 (18.52)	12 (22.22)	12 (22.22)	9 (16.67)
$\chi^2$ 值		23.571	0.100	0.093	0.000
P 值		0.000	0.752	0.760	1.000

### 3 讨论

前列腺癌的发病率近年来呈上升趋势,且前列腺癌发病隐匿,当多数患者出现症状时已处于中晚期。引起前列腺癌的危险因素有待研究,一些已经可以确定的危险因素包括年龄、种族及遗传性。前列腺癌的发生和侵袭与雄激素密切相关,晚期前列腺癌患者失去根治性手术的机会,传统的治疗方案是雄激素剥夺治疗(简称抗雄治疗也称为内分泌治疗)包括药物抗雄激素及手术去势,通过阻止雄激素结合到雄激素受体上的方式来抑制肿瘤的生长,这一方案至今仍是前列腺癌的主要治疗手段<sup>[3-4]</sup>。但是抗雄治疗依然不能完全遏制前列腺癌的进展过程。一般来说在经过常规的抗雄治疗后,前列腺癌会以雄激素非依赖性的方式复发,时间期限一般为2~3年。临床上将雄激素完全阻断后仍有进展的前列腺癌称为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC),临床发现CRPC患者平均生存期只有16~18个月,CRPC患者对常规抗雄治疗失效,目前临床上CRPC的一线治疗方案为基于多西他赛的化疗,但预后不佳<sup>[5-6]</sup>。

因此,如何延缓前列腺癌进展为激素抵抗的进程,延长其中位时间,是国内外研究的一大重点。间断性的全雄阻断(intermittent hormonal therapy, IHT)是通过雄激素撤退和恢复交替治疗,以维持药物对前列腺癌细胞的持续作用,从而最大程度地延缓前列腺癌的进展<sup>[7-8]</sup>。早在1941年,有学者便提出IHT能够使肿瘤细胞通过残存雄激素的刺激而避免进入异常

分化,从而推迟进展为CRPC的进程。同时,近期的临床研究指出,间断内分泌治疗能达到与持续性内分泌治疗相同的疗效,并能减少肌肉萎缩,骨密度下降等副作用的发生率<sup>[9-11]</sup>。SCHULMAN等<sup>[12]</sup>研究认为,IHT应该成为晚期前列腺癌患者首选的内分泌治疗方法。但是IHT主要用于药物去势的前列腺癌患者,而手术去势的患者则不包含在内,因为双侧睾丸切除后,睾丸分泌的雄激素彻底消除,不能进行常规的间歇内分泌治疗<sup>[13]</sup>。然而在目前的观点中,雄激素受体(androgen receptor, AR)在CRPC的发生发展中占据重要作用,AR基因扩增、AR突变、AR辅助调节因子的变化、其它非固醇类物质及其他信号通路对AR的异常激活、AR剪切变异体的产生等诸多途径的影响参与了CRPC的发生<sup>[14-15]</sup>。既往临床研究认为,初发激素敏感性前列腺癌细胞AR表达阳性,当进展至CRPC阶段,前列腺癌细胞发生雄激素受体失活,这是造成抗雄治疗失败及最终导致患者死亡的重要原因。但是随着研究的深入,笔者发现因为前列腺局部的雄激素升高以及雄激素受体的反应性增强,使得即使血清雄激素在一个低刺激水平,前列腺癌仍然会继续生长。同时,CRPC患者仍然可以通过性腺外途径,例如肾上腺、肿瘤途径来产生雄激素<sup>[16]</sup>。因此对于手术去势的前列腺癌患者,能否行间断抗雄激素药物治疗值得探讨,本研究中,两组患者的PSA水平及生活质量评分较治疗前均有改善,但手术组的患者改善更为明显,且手术组的无进展生存时间及总生存时间较

对照组更长。由此表明,手术去势联合间断抗雄激素药物治疗治疗前列腺癌同样有效,效果甚至更优于常规的间歇内分泌治疗。两组患者均会出现不同程度的不良反应,在潮热、骨质疏松及乳房胀痛等方面两组无差异,但是手术组的性欲缺乏较为严重,这是由于手术去势后永久丧失睾丸分泌的雄激素。由于前列腺癌患者年龄偏大,生理机能减退,多数患者在行内分泌治疗前就已经存在性欲减退等情况,因此内分泌治疗所致的性欲减退对患者的影响可能没有想象中那么严重。

综上所述,手术去势联合间断抗雄激素药物治疗晚期前列腺,可改善患者生活质量,延长患者生存时间,具有较高的应用价值,值得临床推广。

#### 参 考 文 献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] CHEN R, REN S C, YIU M K, et al. Prostate cancer in Asia: a collaborative report[J]. Asian J Urol, 2015, 1(1): 15-29.
- [3] HEIDENREICH A, BASTIAN P J, BELLMUNT J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer[J]. Eur Urol, 2014, 65: 467-479.
- [4] HORWICH A, PARKER C, de REIJE T, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2013, 24(6): 106-114.
- [5] AKAZA H, UEMURA H, TSUKAMOTO T, et al. A multicenter phase I/II study of enzalutamide in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(4): 773-782.
- [6] BADRISING S, van der NOORT V, van OORT I M, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(1): 78-84.
- [7] 葛蕙心, 吴朝阳. 醋酸曲普瑞林联合氟他胺间歇性治疗晚期前列腺癌效果分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(14): 65.
- [8] KU J Y, LEE J Z, HA H K. The effect of continuous androgen deprivation treatment on prostate cancer patients as compared with intermittent androgen deprivation treatment[J]. Korean J Urol, 2015, 56(10): 689-694.
- [9] 何青峰, 吴娟, 张景宇, 等. 晚期前列腺癌患者间歇性内分泌治疗的疗效观察 [J]. 中国癌症杂志, 2015(12): 989-993.
- [10] 杨建安, 王斌, 秦自科, 等. 晚期前列腺癌患者行间歇性内分泌治疗的疗效分析 [J]. 中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版, 2014, 8(1): 42-46.
- [11] LIAW B C, SHEVACH J, OH W K. Systemic therapy for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer: from intermittent androgen deprivation therapy to chemotherapy[J]. Current Urol Rep, 2015, 16(3): 13.
- [12] SCHULMAN C, CORNEL E, MATVEEV V, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy in patients with relapsing or locally advanced prostate cancer: a phase 3b randomised study (ICELAND)[J]. Eur Urol, 2015, 69(4): 720-727.
- [13] 姜良真, 崔喆, 王宝龙, 等. 间歇性内分泌治疗晚期前列腺癌的临床可行性及有效性 [J]. 中国性科学, 2017(06): 5-7.
- [14] ZONG Y, GOLDSTEIN A S. Adaptation or selection-mechanisms of castration-resistant prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2013, 10(2): 90-98.
- [15] 周良毅, 李雪峰, 马晋鄂, 等. 晚期前列腺癌间歇性与持续性内分泌治疗的疗效观察 [J]. 西南国防医药, 2016(07): 756-759.
- [16] 吴开杰, 宁忠运, 贺大林. 去势抵抗型前列腺癌中雄激素受体信号通路再激活的研究进展 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35: 230-232.

(李科 编辑)