

戈舍瑞林联合比卡鲁胺在转移性前列腺癌术后患者中的应用效果

王志强

(河南省新乡市第一人民医院 新乡 453000)

摘要:目的:探讨戈舍瑞林联合比卡鲁胺在转移性前列腺癌术后患者中的应用效果。方法:选取 2017 年 3 月~2018 年 12 月收治的 116 例转移性前列腺癌患者作为研究对象,依据随机数字表法分为观察组和对照组,每组 58 例。两组均行常规双侧睾丸切除术,对照组在术后口服比卡鲁胺片治疗,观察组则给予戈舍瑞林+比卡鲁胺片治疗。比较两组治疗效果。结果:观察组治疗总有效率明显高于对照组($P<0.05$);观察组治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月后血清前列腺特异性抗原、游离前列腺特异性抗原水平均低于对照组($P<0.05$);两组在治疗期间用药副反应发生率比较无明显差异($P>0.05$)。结论:转移性前列腺癌患者术后联合使用戈舍瑞林和比卡鲁胺可明显降低患者血清前列腺特异性抗原和游离前列腺特异性抗原水平,提高疗效,且不增加用药副反应发生率。

关键词:转移性前列腺癌;戈舍瑞林;比卡鲁胺;前列腺特异性抗原

中图分类号:R737.25

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.04.021

前列腺癌是全球老年男性常出现的一种生殖泌尿系统恶性肿瘤,早期患者难以自我察觉,临床发现时多已到达晚期,治疗效果不佳且易发生远端转移^[1]。手术去势和药物去势的内分泌治疗是目前转移性前列腺癌的主要治疗手段,其中手术去势主要是进行双侧睾丸切除术,能快速、有效地降低体内雄激素水平^[2];药物去势主要是应用比卡鲁胺等非甾体类抗雄激素药物和戈舍瑞林等促黄体生成素释放激素 A 药物治疗,均能达到降低血清睾酮水平、阻断其生理作用,进而抑制癌细胞增殖的治疗目的^[3-4]。然而临床发现转移性前列腺癌术后单一用药的疗效有限,基于此,本研究主要探讨戈舍瑞林联合比卡鲁胺在转移性前列腺癌术后患者中的应用效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月~2018 年 12 月我院收治的 116 例转移性前列腺癌患者作为研究对象,依据随机数字表法分为观察组和对照组,每组 58 例。两组 TNM 分期、年龄、体质指数(BMI)、病程、入院时血清前列腺特异性抗原(PSA)水平等一般资料比较无显著差异($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究通过医院医学伦理委员会审批,所有患者知情并自愿参与。

1.2 入组标准 纳入标准:符合前列腺癌的诊断标准,并经病理组织学检查确诊;美国癌症联合会 TNM 分期标准列为转移性前列腺癌;行双侧睾丸切除术;治疗依从性较好;预计生存时间大于 1 年。排除标准:使用其他影响疗效的药物者;合并严重心脑血管疾病者;严重肝肾功能异常者;患有其他恶性肿瘤者;对本研究药物过敏者。

1.3 治疗方法 两组患者在确诊后均进行常规双侧睾丸切除术治疗。对照组术后第 1 天起口服比卡鲁胺片(国药准字 J20150050),50 mg/次,1 次/d,连续治疗 12 个月。观察组在对照组基础上腹壁皮下注射醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(国药准字 J20160052),3.6 mg/次,1 次/4 周,连续治疗 12 个月。每月定时复查血清 PSA,当 PSA<0.2 μg/L 时暂停用药,当 PSA>4 μg/L 时恢复用药。

1.4 观察指标 (1)疗效。参考 2014 版《中国前列腺癌诊疗指南》进行疗效判定。显效:治疗后患者临床症状几乎完全缓解,血清 PSA 水平降低至 4 μg/L,且持续时间>1 个月;有效:治疗后患者临床症状有所缓解,血清 PSA 水平与治疗前相比降低>50%,且持续时间大于 1 个月;无效:治疗后患者临床症状无明显变化,血清 PSA 水平与治疗前相比降低≤50%,或降低>50%,但没有持续 1 个月。总有效=显效+有效。(2)血清 PSA 和游离 PSA(f-PSA)水平:分别于治疗前和治疗 3 个月、6 个月、9 个月、12 个月后抽取患者空腹静脉血 2~4 ml,经离心后取上清液,采用免疫放射法测定血清 PSA、f-PSA 水平。(3)用药副反应发生情况:记录两组患者在治疗期间出现的尿路梗阻、性功能降低、血管收缩症、肝

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNM 分期		年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	病程 (年)	入院时 PSA 水平(μg/L)
		III期 (例)	IV期 (例)				
观察组	58	32	26	68.65±7.13	23.82±2.48	1.47±0.42	9.56±1.73
对照组	58	28	30	67.52±6.58	24.51±2.73	1.51±0.39	9.49±1.62
χ ²		0.737		0.887	1.425	0.532	0.234
P		0.461		0.377	0.157	0.596	0.816

毒性反应等发生例数,计算用药副反应发生率。

1.5 统计学处理 数据采用 SPSS18.0 软件统计和分析,计数资料用率表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组治疗总有效率明显高于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组疗效比较[例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	58	36(62.07)	17(29.31)	5(8.62)	53(91.38)
对照组	58	27(46.55)	18(31.03)	13(22.41)	45(77.59)
χ^2					4.209
P					0.040

2.2 两组血清 PSA 水平比较 两组治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月后血清 PSA 水平均低于治疗前 ($P<0.05$);且观察组治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月后血清 PSA 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清 PSA 水平比较($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月	治疗后 12 个月
观察组	58	5764± 804	1823± 451*	758± 219*	366± 102*	254± 097*
对照组	58	5629± 793	2449± 475*	1512± 342*	735± 226*	357± 113*
t		0.910	7279	14140	11334	5267
P		0.365	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组血清 f-PSA 水平比较 两组治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月后血清 f-PSA 水平均低于治疗前 ($P<0.05$);且观察组治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月后血清 f-PSA 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清 f-PSA 水平比较($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月	治疗后 12 个月
观察组	58	1281± 414	523± 215*	338± 149*	167± 062*	046± 019*
对照组	58	1267± 403	649± 275*	405± 162*	283± 102*	125± 053*
t		0.185	2749	2318	7401	10686
P		0.854	0.007	0.022	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组用药副反应发生情况比较 两组在治疗期间用药副反应发生率比较无明显差异 ($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组用药副反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	尿路梗阻	性功能降低	血管收缩症	肝毒性反应	总发生
观察组	58	2(3.45)	2(3.45)	3(5.17)	2(3.45)	9(15.52)
对照组	58	1(1.72)	3(5.17)	1(1.72)	1(1.72)	6(10.34)
χ^2						0.689
P						0.406

3 讨论

前列腺癌具有进展慢、发病隐匿的特点,发病机制与雄激素密切相关,人体内雄激素与雄激素受体结合能够刺激并促使前列腺腺体出现异常分裂、增殖,进一步导致前列腺癌的发生^[5-8]。前列腺癌早期症状不明显,一旦出现症状,常属较晚期。晚期前列腺癌肿瘤恶性程度高,且易发生转移,转移部位主要包括骨骼、淋巴结、脊髓等,加大了治疗难度且不利于预后。手术去势治疗对于转移性前列腺癌大多不能达到完全治愈的效果,容易出现复发,临床上常在术后给予药物去势治疗以降低雄激素的产生并阻断其生理作用,达到抑制病情发展的目的^[9]。戈舍瑞林和比卡鲁胺是比较常见的内分泌治疗药物,常用于临床上转移性前列腺癌的病情控制治疗。

PSA 是由前列腺腺管上皮细胞分泌并直接进入分泌导管的一种糖蛋白,由于正常前列腺导管系统周围存在血-上皮屏障,避免了前列腺上皮产生的 PSA 直接进入血液,从而维持了血液中 PSA 的低浓度。但当癌细胞侵袭生长及肿瘤恶性程度增大时,前列腺上皮受到挤压破坏了血-上皮屏障,使 PSA 被释放进入血液,导致血清中 PSA 和 f-PSA 升高^[10]。PSA 和 f-PSA 均是前列腺癌诊断和治疗效果判定的重要指标。本研究结果显示,观察组治疗总有效率明显高于对照组,治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月后血清 PSA 和 f-PSA 水平均低于对照组。这表明了戈舍瑞林和比卡鲁胺联合治疗转移性前列腺癌的有效性。已有研究表明,雄激素在前列腺癌细胞增殖中发挥着关键作用,前列腺癌组织中睾酮可在 α -还原酶作用下转化为双氢睾酮,进而促进癌细胞的增殖分化^[11]。而戈舍瑞林是一种能够促进促黄体生成素释放激素的药物,可明显抑制脑垂体分泌的促黄体生成素的合成,使血清睾酮浓度降低,进而起到拮抗雄激素的生理作用,抑制癌细胞的增殖,进一步降低血清 PSA 和 f-PSA 水平^[12]。比卡鲁胺则是一种周围选择性阻断雄激素制剂,为抗雄激素的非甾体类特效药物,可通过与雄激素受体结合,阻断双氢睾酮的生理作用,破坏雄激素的激活能力,并阻断前列腺细胞的分裂、增殖,进一步达到对转移性前列腺癌术后分化发展的抑制作用^[13]。此外,比卡鲁胺还能发挥诱导细胞凋亡的作用,其与戈舍瑞林缓释植入剂联合使用可较好地降低患者体内的雄激素水平,拮抗雄激素的生理作用,阻止恶性肿瘤细胞继续繁殖增生,使转移性前列腺癌的病情发展得到控制,进而降低血清 PSA 和 f-PSA 水平,提高转移性前列腺

癌的治疗疗效^[14]。同时本研究两组在治疗期间均产生了不同程度的不良反应,但发生率比较无明显差异,这可能与本研究中两种药物的间歇性用药有关。有学者在研究报告中指出,间歇性内分泌治疗不仅能有效抑制雄激素的产生,使病情得到控制,而且使用激素少,能明显减轻用药不良反应,并可降低治疗费用,进而提高患者的治疗依从性^[15]。综上所述,转移性前列腺癌患者术后联合使用戈舍瑞林和比卡鲁胺可明显降低患者血清 PSA 和 f-PSA 水平,提高疗效,且安全性高。

参考文献

[1]彭浩,李浩,李健.醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合比卡鲁胺片治疗晚期老年前列腺癌患者的疗效及临床意义[J].癌症进展,2019,17(15):1828-1831.

[2]邓灿,林巧威,丁勇泉,等.手术去势联合比卡鲁胺片治疗高龄晚期前列腺癌患者的疗效及安全性分析[J].慢性病学杂志,2019,20(2):181-183.

[3]郭辉霞,王中方,孙薇.5α-还原酶抑制剂联合多西他赛在前列腺癌治疗中的疗效分析[J].实用癌症杂志,2018,33(8):1344-1347.

[4]王津,张蓉,张宝和,等.戈舍瑞林与比卡鲁胺联合治疗晚期前列腺癌的疗效分析[J].中华保健医学杂志,2019,21(4):317-319.

[5]杨韬.戈舍瑞林与比卡鲁胺联合治疗晚期前列腺癌的疗效分析[J].中国处方药,2016,14(5):80-81.

[6]江城,许春,刘焜,等.戈舍瑞林联合比卡鲁胺对晚期前列腺癌患者疗效分析[J].肿瘤药,2017,7(6):678-682.

[7]崔波,吴江涛,许建军,等.腹腔镜根治术对于 14 例转移性前列腺癌的围术期效果观察[J].现代泌尿外科杂志,2016,21(10):772-775.

[8]李秀男,秦杰,张浚鹏,等.比卡鲁胺联合戈舍瑞林不同给药方式治疗晚期前列腺癌的效果比较及对血清 PSA、VEGF 和 miR-34a 表达的影响[J].中国医药导报,2018,15(6):53-57.

[9]乔明洲,宋歌,张海芳.醋酸戈舍瑞林缓释植入剂与手术去势联合比卡鲁胺片治疗晚期前列腺癌的疗效比较[J].中国继续医学教育,2016,8(4):182-183.

[10]赖秀梅,沈宗坤,张娜.fPSA、tPSA 及 f/tPSA 对前列腺癌患者的临床诊断效果研究[J].实用癌症杂志,2019,34(1):58-60.

[11]Zharinov GM,Bogomolov OA,Neklasova NN,et al.Pretreatment prostate specific antigen doubling time as prognostic factor in prostate cancer patients[J].Oncoscience,2017,4(1-2):7-13.

[12]吕宁.比卡鲁胺联合戈舍瑞林间歇性给药治疗晚期前列腺癌的临床效果观察[J].海峡药,2019,31(1):122-124.

[13]马敏,吴海啸,吴汉,等.戈舍瑞林联合比卡鲁胺治疗转移性前列腺癌术后患者的临床效果[J].中国医药,2017,12(3):403-406.

[14]曹中良.比卡鲁胺与氟他胺治疗晚期去势抵抗性前列腺癌的疗效对比[J].海峡药,2017,29(8):149-150.

[15]邵荣姿,杨帆.戈舍瑞林联合比卡鲁胺不同给药方式对晚期前列腺癌患者免疫功能的影响[J].实用医药杂志,2019,36(1):39-40.

(收稿日期: 2020-10-24)

(上接第 14 页) 著相关性, 表明 CK-HMW、p63、S-100 蛋白并非可有效预测前列腺癌病情发展、预后的生物标志。

综上所述, P504s、CK-HMW、p63、S-100 蛋白在前列腺癌的鉴别诊断中有重要的应用价值, P504s 可作为评价前列腺癌病情与预后的重要参考指标。

参考文献

[1]赖己创,曾宝辉,陈佳琳,等.超声引导下前列腺穿刺病理标本免疫学指标与前列腺癌相关性[J].实用医学杂志,2019,35(6):898-902.

[2]Fonseca-Alves CE,Kobayashi PE,Rivera Calderó n LG,et al. Immunohistochemical panel to characterize canine prostate carcinomas according to aberrant p63 expression [J].Plos One, 2018,13(6):e0199173.

[3]毕罡,毛成毅,江军,等.联合检测 P504s 和 Claudin-4 在前列腺癌中的表达及其在预后评估中的价值[J].第三军医大学学报,2019,41(22):2195-2198.

[4]曾晓勇,吴人亮.前列腺癌 Gleason 分级系统的临床价值[J].现代泌尿生殖肿瘤杂志,2009,1(1):56-57.

[5]辛华,王莉,张淑萍,等.多种标记物联合应用对前列腺癌诊断的临床意义[J].海南医学院学报,2018,24(20):1849-1851.

[6]郭睿,田怡,金雪媛,等.胸苷酸合成酶免疫组化染色在标记前列腺基底细胞中的应用[J].山西医科大学学报,2019,50(5):658-663.

[7]龚德霖,李铮,王志成,等.P504s、34βE12 与 p65 联合 CK5/6 对前列腺良恶性病变鉴别诊断的临床意义[J].中国地方病防治杂志,2017,32(5):564,566.

[8]张莹,王希喆,周露,等.p504s、ck5/6 和 p63 表达水平在前列腺增生和前列腺癌中的诊断价值[J].中国医药导报,2018,15(17):106-109.

[9]张超,殷波.CK18、CK19 在前列腺癌中的表达及其临床意义[J].现代肿瘤医学,2018,26(5):737-740.

[10]Muto M,Inamura K,Ozawa N,et al.Skene's gland adenocarcinoma with intestinal differentiation: A case report and literature review[J]. Pathol Int,2017,67(11):575-579.

[11]孙继建,潘世杰.血清 ALP、ICTP、sTf 水平及癌组织 BMP 表达对前列腺癌骨转移的预测价值[J].山东医药,2017,57(48):79-81.

[12]Wang H,Yang X,Liu A,et al.δ -Tocopherol inhibits the development of prostate adenocarcinoma in prostate specific Pten-/- mice[J].Carcinogenesis,2018,39(2):158-169.

[13]马丁,尚吉文,王靖宇,等.前列腺癌与良性前列腺增生组织中细胞凋亡与增殖因子表达的组织芯片检测[J].临床泌尿外科杂志,2018,33(3):224-228.

[14]陈昆,韩前河,张楠,等.单核细胞趋化蛋白 1 在前列腺癌进展中的调节作用[J].中国现代医学杂志,2018,28(27):22-28.

[15]史涛,杭震宇,沈露明.LIMK1 和 Cofilin 蛋白在前列腺癌组织中的表达及其临床意义[J].医学临床研究,2020,37(4):525-527,531.

[16]蔡冰,王雷,李华民.P504S/AMACR 在穿刺前列腺癌标本中的表达及其临床意义[J].现代肿瘤医学,2018,26(3):423-426.

[17]郭睿,田怡,金雪媛,等.胸苷酸合成酶免疫组化染色在标记前列腺基底细胞中的应用[J].山西医科大学学报,2019,50(5):658-663.

[18]王国庆,陶陶,苏欢,等.M2 型巨噬细胞浸润与前列腺癌恶性程度的相关性分析[J].临床与实验病理学杂志,2017,33(9):969-971.

(收稿日期: 2020-12-26)