

晚期前列腺癌患者间歇性内分泌治疗的疗效观察

何青峰, 吴娟, 张景宇, 陈英

武汉市第三医院泌尿外科, 湖北 武汉 430060

[摘要] **背景与目的:** 间歇性内分泌治疗是晚期前列腺癌患者的一种新的治疗策略, 但该方法的运用仍然存在一定争议。该研究旨在探讨晚期前列腺癌患者行间歇性内分泌治疗的疗效, 并对影响疗效的因素进行分析。**方法:** 选取2009年7月—2015年5月间在我院治疗的晚期前列腺癌患者, 均先进行6个月的内分泌治疗, 然后评估内分泌治疗的疗效, 采用随机数表法将对内分泌治疗敏感的患者分为持续治疗组和间歇治疗组, 观察两组患者的疗效、患者的生活质量评分及不良反应等指标, 并分析影响间歇治疗组患者预后的相关因素。**结果:** 共收治晚期前列腺癌患者128例, 经前期内分泌治疗后有96例前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)明显下降, 其中43例患者接受间歇性内分泌治疗, 53例患者接受持续性内分泌治疗。间歇组患者治疗间歇期的KPS评分为 82.6 ± 7.4 , 明显高于持续组患者治疗期间的KPS评分(69.8 ± 8.7), 两者之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。间歇组患者治疗相关的不良反应发生率、发展成为非激素依赖性的比例均明显低于持续治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。间歇组5年生存率为72.1%, 高于持续组的63%, 但两者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。前期内分泌治疗后的PSA水平及患者治疗前的Gleason评分是患者预后的重要影响因素。间歇组随访13~70个月, 患者接受1~4个循环的治疗。随着治疗时间的延长, 参与治疗的例数越来越少, 两次治疗的间隔也越来越短。**结论:** 间歇性内分泌治疗是一种有效的治疗晚期前列腺癌的方法, 疗效满意, 安全可靠, 能有效改善患者的生活质量, 且能使患者的经济负担明显减轻。

[关键词] 前列腺癌; 内分泌治疗; 疗效

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.12.012

中图分类号: R737.25 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)12-0989-05

Intermittent hormonal therapy for patients with advanced prostate cancer HE Qingfeng, WU Juan, ZHANG Jingyu, CHEN Ying (Department of Urology, the Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430060, Hubei Province, China)

Correspondence to: ZHANG Jingyu E-mail: 304124028@qq.com

[Abstract] **Background and purpose:** Although intermittent endocrine therapy is a treatment strategy for new patients with advanced prostate cancer, the use of hormonal therapy is still controversial. This study aimed to investigate the efficacy of intermittent hormonal therapy for the patients with advanced prostate cancer and determine the factors influencing efficacy of the treatment. **Methods:** From Jul. 2009 to May 2015, patients with advanced prostate cancer were treated with 6 months of hormonal therapy, and then efficacy was assessed. A hundred and twenty-eight hormone sensitive patients were randomly divided into intermittent and continuous treatment groups, and were observed with efficacy, side effects, quality of life scores and other indicators. The prognostic factors for intermittent group were analyzed. **Results:** A total of 128 patients with advanced prostate cancer were enrolled in the study. Prostate-specific antigen (PSA) levels were significantly decreased in 96 patients after endocrine therapy. Among those, 43 patients received intermittent endocrine therapy while 53 patients received continuous endocrine therapy. The score of KPS in the intermittent treatment group was 82.6 ± 7.4 , which was significantly higher than that of the continuous group (KPS score was 69.8 ± 8.7). There was a significant difference between them ($P < 0.05$). The incidence of treatment related side effects and the proportion of developing hormone independent tumor in the intermittent group were significantly lower than that in the continuous treatment group

($P < 0.05$). The 5-year survival rate in intermittent group was 72.1%, higher than that in the continuous group (63%). However, the difference was not statistically significant ($P > 0.5$). PSA level in the early stage of endocrine therapy and Gleason score before treatment were important factors affecting the prognosis of patients. The patients in the intermittent group were followed up for 13–70 months, and received 1 to 4 cycles of treatment. The number of patients in the treatment was declined during the extension of the treatment, and the treatment interval was shorter. **Conclusion:** Intermittent endocrine therapy is an effective treatment for advanced prostate cancer. It is safe and reliable. It can improve the quality of life for patients and reduce the economic burden on them.

[**Key words**] Prostate cancer; Hormonal therapy; Efficacy

内分泌治疗目前是晚期前列腺癌的一线治疗方法, 持续性雄激素阻断治疗在临床上应用较为广泛, 即持续性在最大程度上阻断雄激素, 患者的应答率为70%~80%, 总生存期为23~37个月, 无进展生存期为12~33个月。研究显示, 持续性雄激素阻断治疗并不能延长患者的生存期, 也不能阻止前列腺癌从激素依赖型向非激素依赖型进展, 而且会加重患者的经济负担, 严重影响患者生活质量^[1]。为了解决此问题, 且不影响治疗效果, 学者们在动物实验的基础上总结出了间歇性内分泌治疗的方法^[2]。目前关于间歇性内分泌治疗的疗效和安全性的研究较少。为了探讨间歇性内分泌治疗在晚期前列腺癌患者治疗方面的疗效和安全性, 本研究对部分晚期前列腺癌患者进行了间歇性内分泌治疗。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2009年7月—2015年5月在武汉市第三医院泌尿外科接受治疗的晚期前列腺癌患者。纳入标准: ① 经穿刺病理证实为前列腺癌; ② 肿瘤临床分期为Ⅲ、Ⅳ期; ③ 内分泌治疗之前均未接受其他治疗; ④ 患者自愿参与本研究, 并能够配合治疗。排除标准: ① 肿瘤分期非晚期患者; ② 激素治疗前已经接受过手术治疗等其他治疗的患者; ③ 拒绝内分泌治疗, 拒绝参与本研究及不能配合治疗的患者。共入组晚期前列腺癌患者128例, 年龄61~87岁, 平均年龄(68.4 ± 9.6)岁。入组患者的前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)、Gleason评分及病理分期情况见表1。本研究经本院伦理委员会

批准, 所有患者在进行治疗前均了解本次研究内容, 并签署知情同意书。

表1 入组患者的PSA、Gleason评分及病理分期情况

Tab. 1 PSA, Gleason score and pathological staging of the patients in the group

Item	Number (n)	Proportion/%
PSA $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$		
≥ 20	99	77.3
< 20	29	22.7
Gleason score		
≥ 6	96	75.0
< 6	32	25.0
Pathological stage		
Ⅲ	49	38.3
Ⅳ	79	61.7

1.2 方法

以治疗前患者的各项检查结果为基线, 主要包括腹部及盆腔CT扫描、胸部影像学检查、全身骨扫描、血常规、肝肾功能检查、电解质及PSA检测等。所有患者先进行6个月的雄激素阻断治疗, 观察患者的PSA水平, 直至PSA水平连续3个月不再下降时, 将PSA下降超过80%或者PSA水平低于4 ng/mL的患者随机分为间歇治疗组和持续治疗组。

1.2.1 间歇治疗组

进行间歇性雄激素阻断治疗的治疗方案为: 对于前期治疗PSA下降超过80%的患者, 当PSA升高超过最低值的20%时, 即进行雄激素阻断治疗。对于前期治疗后PSA水平低于4 ng/mL的患者, 当有症状患者的PSA水平高于20 ng/mL

或者无症状患者的PSA水平高于10 ng/mL时,即进行内分泌治疗。治疗方案:比卡鲁胺(50 mg,口服,每日1次)+戈舍瑞林(3.6 mg,皮下注射,每月1次)。治疗过程中持续监测PSA水平情况,当PSA持续3个月不再下降,暂停内分泌治疗,治疗过程和随后的无治疗期为1个周期,按照以上治疗方案持续治疗直至患者出现非激素依赖症状。后期患者接受放化疗相结合的综合治疗。

1.2.2 持续治疗组

采用双侧睾丸切除联合使用比卡鲁胺(50 mg,口服,每日1次)或戈舍瑞林(3.6 mg,皮下注射,每月1次)对患者进行治疗,直至患者出现非激素依赖。所有患者每月复查PSA及睾酮。每半年行CT或者MRI复查,对肿瘤情况进行评估。患者出现非激素依赖后进行放化疗相结合的综合治疗。同时对患者的性功能、生活质量、治疗的不良反应情况进行评估,计算5年内发展成为非激素依赖性及5年生存期的比例,同时对间歇性雄激素阻断治疗的相关影响因素进行分析。

非激素依赖的判定标准:治疗期间PSA连续两次高于基线水平50%(两次化验之间间隔大于2周),或有客观的证据证实肿瘤出现进展(如发现新生的骨骼转移灶、淋巴或局部转移),而患者的睾酮水平维持在去势水平。患者一旦出现上述情况需停止雄激素阻断治疗,非激素依赖出现的时间为首次出现疾病进展的证据或出现PSA升高的时间。

1.3 统计学处理

数据的统计分析采用SPSS 19.0软件包进行,数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验进行,影响间歇性内分泌治疗的相关因素采用多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病例资料构成情况

在收治的128例晚期前列腺癌患者中,经前期内分泌治疗后有96例PSA明显下降,其中43例

患者接受间歇性内分泌治疗,53例患者接受持续性内分泌治疗。治疗过程中有15例患者睾酮未达到去势水平,两组患者一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

表2 两组患者病例构成情况比较

Tab. 2 Comparison between two groups with case constitution

Item	Intermittent group	Continuous group	<i>P</i> value
Age/year			0.812
≥ 65	31(72.1)	40(75.5)	
< 65	12(27.9)	13(24.5)	
Gleason score			0.807
≥ 6	26(60.5)	35(66.0)	
< 6	17(39.5)	18(34.0)	
PSA ρ_B /(ng·mL ⁻¹)			0.902
≥ 20	28(65.1)	34(64.2)	
< 20	15(34.9)	19(35.8)	
Pathological stage			0.904
III	15(34.9)	19(35.8)	
IV	28(65.1)	34(64.2)	

2.2 两组患者内分泌治疗的疗效及不良反应

间歇组患者治疗间歇期的KPS评分为 82.6 ± 7.4 ,明显高于持续组患者治疗期间的KPS评分(69.8 ± 8.7),两者之间差异有统计学意义($P<0.05$)。间歇组患者治疗相关不良反应的发生率、发展成为非激素依赖性的比例均明显低于持续治疗组,差异有统计学意义($P>0.05$)。间歇组5年生存率为72.1%,高于持续组的62.3%,但两者比较差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.3 影响晚期前列腺癌间歇内分泌治疗患者预后的因素

采用COX回归分析显示,前期内分泌治疗后的PSA水平及患者治疗前的Gleason评分是患者预后的重要影响因素。PSA水平低于4 ng/mL时患者预后较好,PSA最低水平低于20 ng/mL的患者适合进行间歇性雄激素阻断治疗,PSA最低水平高于20 ng/mL的患者,间歇性雄激素阻断治疗的效果差,不建议行间歇性内分泌治疗(表4)。

2.4 随访

间歇组随访13~70个月, 患者接受1~4个循环的治疗。随着治疗时间的延长, 参与治疗的例数越来越少, 两次治疗的间隔也越来越短(表5)。

表3 内分泌治疗的疗效及不良反应

Tab. 3 The efficacy and side effects of endocrine therapy

Item	Intermittent group	Continuous group	P value
KPS score (points)	82.6±7.4	69.8±8.7	0.000
5 year survival rate/%	72.1	62.3	0.113
Side effect/%			
Decreased sexual desire	62.8	73.6	0.112
Osteoporosis	2.3	1.9	0.813
Fracture	11.6	13.2	0.514
Lose weight	16.3	79.2	0.004
Hot flashes	23.3	69.8	0.005
Weak	34.9	84.9	0.005
Anemia	14.0	86.8	0.004
Cognitive change	14.0	15.1	0.723
Castration resistant	37.2	42.3	0.527

表4 多因素COX回归分析

Tab. 4 Multivariate COX regression analysis

Index	Regression coefficient	P value	Relative risk degree
PSA	0.1501	0.0003	1.3258
Gleason score	0.3724	0.0008	1.7935

表5 间歇治疗组相关指标

Tab. 5 Related indicators of intermittent treatment group

Item	Cycle			
	1	2	3	4
Number (n)	43	31	19	8
PSA reached the lowest point t/month	5.1 ± 3.2	6.4 ± 4.1	8.5 ± 4.7	7.2 ± 6.4
PSA reached the lowest level ρ_B /(ng · mL ⁻¹)	1.9 ± 1.1	3.6 ± 2.3	3.1 ± 2.4	4.0 ± 3.4
Proportion of the intermittent period/%	61.6 ± 16.6	52.5 ± 17.8	38.8 ± 15.2	33.4 ± 14.2
Treatment cycle t/month	26.8 ± 9.7	18.8 ± 9.4	16 ± 8.2	10.2 ± 4.6
Testosterone recovery t/month	4.1 ± 2.8	5.3 ± 3.1	5.7 ± 2.6	4.5 ± 2.8

3 讨 论

目前晚期前列腺癌患者的首选治疗方法为持续性雄激素阻断, 其疗效已经过多年的临床验证, 治疗效果良好, 患者中位生存期为2~5年^[3]。由于雄激素阻断治疗是一种姑息性的治疗方法, 且治疗造成的不良反应较多, 对患者的生活质量造成严重影响。这就要求医疗工作者努力寻找更好的治疗方法。间歇性激素阻断治疗应运而生, 其疗效首先在激素相关的乳腺癌治疗中得到证实。降低激素至中等水平, 就会导致激素相关性乳腺癌细胞死亡, 明显延长肿瘤转化为非激素依赖的时间。间歇性内分泌治疗与持续性内分泌治疗的不同点在于间歇性治疗过程中, 当检测指标达到一定程度可停止治疗, 让患者有一段自行恢复的时间, 使睾酮回升, 治疗对患者生活质量的影响降低, 可减轻患者疾病治疗的经济负担。本研究显示, 间歇组患者的KPS评分明显高于持续组, 差异有统计学意义。治疗的相关并发症明显低于持续组, 提示间歇内分泌治疗较持续内分泌治疗, 能有效改善患者生活质量。而前列腺癌患者大多数疾病进展缓慢, 患者可长期带瘤存活。晚期前列腺癌患者治疗的最重要的目标是改善患者的生活质量。研究显示间歇组患者治疗过程中有40%~50%的间歇时间, 这就使治疗对患者的心理和生理的影响明显减少。研究同时显

示间歇组的5年生存率及5年内转化成为非激素依赖的比例无显著性差异。研究显示晚期前列腺癌间歇雄激素阻断治疗的间歇期时间占整个治疗过程的30%~50%，间歇性内分泌治疗的周期为5~18个月，差异可能与间歇治疗开始与停止的执行标准不同有关^[4]。间歇性与持续性治疗患者在疾病进展率和总体生存率方面没有明显的差异，同时也没有使肿瘤转化为非激素依赖的时间缩短；但却明显改善了患者的生活质量，降低了总的医疗费用^[5]。

本研究结果显示，前期治疗后的PSA水平及患者的Gleason评分是影响晚期前列腺癌间歇性内分泌治疗效果的重要因素。前期雄激素抑制治疗后PSA水平低于4 ng/mL的患者治疗效果良好，否则治疗效果差。一项多中心研究显示，肿瘤负荷大、分化程度低、高PSA、高磷酸酶、骨转移病灶大于5个的患者，间歇性内分泌治疗效果差，而对于进展期或局限性前列腺癌的治疗效果则较好^[6]。研究显示PSA水平低于0.2、0.2~4.0和高于4 ng/mL患者的平均生存期分别为75、44和13个月^[7]。

间歇性内分泌治疗是一种新的晚期前列腺癌患者的治疗策略，但目前仍存在很大的争议。争议内容主要有治疗的适应证、开始及停止治疗的标准。研究显示首次治疗的患者治疗后6~7个月，若PSA水平低于4 ng/mL，可行间歇性雄激素阻断治疗^[8-9]。本研究结果也显示，前期内分泌治疗后PSA降低较明显的患者，其治疗的间歇期较长，能够进行的周期也较多，更适合行间歇性雄激素阻断治疗；而前期治疗后PSA水平高于20 ng/mL的患者，间歇性治疗效果差，需进行持续性内分泌治疗。治疗周期重新启动的判断标准主要为PSA水平升高及疾病的进展，治疗启动标准应该按个体情况制定，应该以治疗前患者对内分泌治疗的耐受情

况、临床症状、PSA速率、PSA水平及临床分期为依据进行制定^[10]。

总之，间歇性内分泌治疗是一种有效的晚期前列腺癌的治疗方法，疗效满意，安全可靠，能有效改善患者的生活质量，且能使患者的经济负担明显减轻，并且目前临床使用中药仙鹤草协同治疗非激素依赖型前列腺癌有明显疗效，两者协同治疗可增强患者治疗效果。

[参 考 文 献]

- [1] DA SILVA F C. Intermittent hormonal therapy for prostate cancer [J]. *Curr Opin Urol*, 2011, 21(3): 248-251.
- [2] KAPRIN A D, PAVLOV A I U, IVANOV S A, et al. Current strategies of intermittent hormone therapy in prostate cancer [J]. *Vopr Onkol*, 2011, 57(2): 260-264.
- [3] 曹倩倩, 王俊杰. 前列腺癌术后辅助性及挽救性放射治疗进展 [J]. *癌症进展*, 2015, 13(2): 135-139.
- [4] CALAISDASILVA F E, BONO A V, WHELAN P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomized phase 3 study of the South European Urological Group [J]. *Eur Urol*, 2013, 55(6): 1269-1277.
- [5] SHAW G L, WILSON P, CUZICK J, et al. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients [J]. *BJU Int*, 2011, 99(5): 1056-1065.
- [6] SALONEN A J, VIITANEN J, LUNDSTEDT S, et al. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation [J]. *J Urol*, 2013, 183(3): 915-919.
- [7] SMITH D, PLOWMAN P N. Recovery of hormone sensitivity after salvage brachytherapy for hormone refractory localized prostate cancer [J]. *Int Braz J Urol*, 2010, 36(3): 283-291.
- [8] 黄宝星, 宿恒川, 曹万里, 等. 前列腺癌内分泌治疗方法研究及预后分析 [J]. *中华男科学杂志*, 2013, 19(9): 815-819.
- [9] 张世革, 王久林, 吴 焯, 等. 前列腺癌内分泌治疗的生存随访 [J]. *中华男科学杂志*, 2013, 19(12): 1103-1106.
- [10] 张继伟, 王海涛, 何 群, 等. ¹²⁵I粒子植入联合间歇性内分泌治疗局部中高危前列腺癌的临床分析 [J]. *中国性科学*, 2015, 24(4): 33-36.

(收稿日期: 2015-01-05 修回日期: 2015-10-25)