

沙利度胺联合化疗治疗骨转移去势抵抗性前列腺癌的疗效观察

冯 静¹, 廖绍光¹, 程惠华¹, 傅志超¹, 骆华春¹, 应文敏¹, 周进平²

1. 南京军区福州总医院放疗科, 福建 福州 350025 ;
2. 南京军区福州总医院医务部, 福建 福州 350025

[摘要] 背景与目的: 多西他赛联合泼尼松治疗可延长转移性去势抵抗性前列腺癌患者的生存期, 血管生成抑制剂也可抑制肿瘤生长, 联合治疗的疗效目前仍不明确。该研究旨在观察沙利度胺联合多西他赛和泼尼松治疗骨转移的去势抵抗性前列腺癌的近期临床疗效。方法: 收集2008年12月—2015年6月南京军区福州总医院收治的骨转移去势抵抗性前列腺癌患者78例, 其中40例作为对照组给予多西他赛和泼尼松方案化疗, 38例作为观察组在对照组的基础上给予沙利度胺联合化疗, 观察两组有效率、骨痛缓解率、前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)无进展时间、无疾病进展时间及总生存时间, 并评价不良反应。结果: 观察组有效率为65.79%, PSA无进展时间为4.13个月, 无疾病进展时间为4.25个月, 骨痛缓解率为86.84%; 对照组有效率为40.00%, PSA无进展时间为3.54个月, 无疾病进展时间为3.75个月, 骨痛缓解率为60.00%, 观察组均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组总生存时间、患者恶心呕吐及白细胞下降等不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 沙利度胺联合化疗治疗骨转移的去势抵抗性前列腺癌近期临床效果满意, 安全, 不增加不良反应, 具有较高的临床应用价值。

[关键词] 去势抵抗性前列腺癌; 骨转移; 沙利度胺; 化疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.04.008

中图分类号: R737.25 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)04-0287-06

Clinical outcome of castrate-resistant prostate cancer patients with bone metastasis treated with thalidomide combined with docetaxel FENG Jing¹, LIAO Shaoguang¹, CHENG Huihua¹, FU Zhichao¹, LUO Huachun¹, YING Wenmin¹, ZHOU Jinping² (1. Department of Radiation Oncology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China; 2. Department of Medical Administration, Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China)

Correspondence to: ZHOU Jinping E-mail: zhoujinpings@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Docetaxel plus prednisone chemotherapy can improve the patients' survival for castrate-resistant prostate cancer. Angiogenesis inhibitors can also inhibit the growth of tumor. The curative effect of combined treatment is still not clear. This study aimed to evaluate the efficacy of docetaxel plus prednisone combined with thalidomide in treating castrate-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastasis. **Methods:** A total number of 78 CRPC patients were selected in Fuzhou General Hospital from Dec. 2008 to Jun. 2015. Seventy-eight patients were divided into two groups: 40 patients in chemotherapy group (docetaxel plus prednisone) and 38 patients in combined treatment group (docetaxel plus prednisone combined with thalidomide). A total number of 78 subjects were evaluated by the effective rate, the remission rate of bone pain, the prostate specific antigen (PSA) progression-free survival, the overall survival and adverse effect. **Results:** The response rate (65.79%) and the remission rate of bone pain (86.84%) in combined treatment group were both higher than those in chemotherapy group (40.00% and 60.00%, $P < 0.05$). The PSA progression-free survival (4.13 months), progression-free survival (4.25 months) and the overall survival (18.06 months) in combined treatment group were all longer than those in chemotherapy group (3.54, 3.75 and 16.26 months). The PSA pro-

gression-free survival was significantly longer in combined treatment group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the overall survival between two groups ($P > 0.05$). The rates of adverse effects including peripheral neuritis and lethargy in combined treatment group (26.32% and 55.26%) were higher than those in chemotherapy group (5.00% and 17.50%, $P < 0.05$). **Conclusion:** Thalidomide combined with docetaxel plus prednisone in CRPC patients with bone metastasis can prolong the PSA progression-free survival and overall survival. The adverse effects are mild. It may become a new choice of treatment for CRPC.

[**Key words**] Castrate-resistant prostate cancer; Thalidomide; Bone metastasis; Chemotherapy

前列腺癌的发病率有明显的地域性和种族差异, 在欧美国家中, 前列腺癌成为第1位危害男性健康的肿瘤^[1], 在亚洲其发病率远远低于欧美国家, 但近年来呈上升趋势^[2]。前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)的检测在前列腺癌的临床诊断及预后评估中起重要作用。内分泌治疗是目前晚期前列腺癌的主要治疗方法, 大多数患者起初都对手术、药物去势或联合雄激素阻断治疗有效, 但经过14~30个月的中位时间后, 几乎所有患者病变都将逐渐发展为去势抵抗性前列腺癌(castrate-resistant prostate cancer, CRPC), 中位生存期小于20个月^[3-4]。对于转移性去势抵抗性前列腺癌(metastasis castrate-resistant prostate cancer, mCRPC), 有症状者每3周1次的多西他赛联合泼尼松是一线化疗方案。有研究表明, 沙利度胺是血管生成抑制剂^[5-6]。该研究就多西他赛联合泼尼松联合沙利度胺进行临床评价, 从而了解该方案对我国骨转移的CRPC患者的近期临床疗效和安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2008年1月—2015年6月南京军区福州总医院收治的78例mCRPC患者的一般资料。根据不同的治疗方案将患者分为2组: 多西他赛和泼尼松联合沙利度胺组(观察组), 共38例, 年龄为(72.55 ± 6.66)岁, PSA值为(35.66 ± 38.97) ng/mL, Gleason评分为(7.34 ± 0.96) ng/dL, 睾酮为 415.48 ± 146.85 , KPS评分为 80.26 ± 7.52 , 盆腔淋巴结转移25例, 未转移13例, 骨痛评分为 3.87 ± 1.47 ,

骨转移病灶1~5个13例, 6~10个12例, 大于10个9例; 多西他赛联合泼尼松组(对照组), 共40例, 年龄为(72.45 ± 6.52)岁, PSA值为(30.83 ± 23.44) ng/mL, Gleason评分为 7.45 ± 0.93 , 睾酮为(432.38 ± 135.08) ng/dL, KPS评分为 79.25 ± 6.93 , 盆腔淋巴结转移28例, 未转移12例, 骨痛评分为 4.00 ± 1.61 , 骨转移病灶1~5个20例, 6~10个13例, 大于10个7例; 两组患者均经病理学诊断为前列腺癌, 经一线内分泌治疗6~29个月(中位时间17个月)后逐渐发展为CRPC, 既往未接受全身化疗(表1)。所有患者满足以下条件: ①血清睾酮达去势水平(小于50 ng/dL、1.7 mmol/L); ②间隔1周连续3次PSA升高, 较基础值升高50%以上; ③经全身骨扫描、CT或磁共振检查证实为骨转移, 并有骨痛症状。

1.2 治疗方法

两组患者均第1天给予多西他赛75 mg/m²静脉续滴, 第1~21天, 泼尼松5 mg口服, 每天2次, 21 d为1个周期, 根据病情连用4~8个周期。观察组在此基础上给予沙利度胺200 mg/d。所有患者在化疗前给予抗过敏预处理, 化疗期间进行心电监护, 给予保护心脏、肝脏、胃黏膜及止吐等对症处理, 并给予唑来膦酸4 mg静脉续滴, 28 d 1次; 未行睾丸切除术的患者继续给予醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗, 28 d 1次。

1.3 评价标准

血清PSA作为治疗反应的指标: 完全缓解为PSA下降至正常范围(0~4 ng/mL); 部分缓解为PSA下降大于化疗前基线水平的50%; 稳定为PSA下降小于化疗前基线水平的50%, 或升高小于化疗前基线水平的25%; 进展为PSA升高大于等于化疗前基线水平的25%; 有效定义为完全

缓解和部分缓解。

表1 两组患者一般资料

Tab. 1 Patient characteristics

Characteristic	Observation group (n=38)	Control group (n=40)	P value
Age/year	72.55±6.66	72.45 ± 6.52	0.715
KPS score	80.26±7.52	79.25 ± 6.93	0.613
PSA level ρ_B /(ng·mL ⁻¹)	35.66±38.97	30.83 ± 23.44	0.089
Gleason score	7.34±0.96	7.45 ± 0.93	0.875
Testosterone ρ_B /(ng·dL ⁻¹)	415.48±146.85	432.38 ± 135.08	0.391
Pelvic lymph node metastasis			
Yes	25	28	0.809
No	13	12	
Bone metastasis number			
1-5	17	20	0.786
6-10	12	13	
> 10	9	7	
Bone pain score	3.87±1.47	4.00 ± 1.61	0.481

骨痛按数字评分法(numerical rating scale, NRS)评估,以无痛的11个点来描述疼痛程度,0表示无疼痛,疼痛较强时增加点数,依次增强,10表示最剧烈的疼痛。显效为骨痛程度减轻50%或镇痛药物用量减少50%;有效为骨痛减轻小于50%;无效为骨痛程度无减轻或加重,或镇痛药物用量增加。以上评价指标均需持续超过4周。

PSA无进展时间定义为从化疗第1天到出现PSA进展的时间。治疗期间及治疗结束后每3周复查PSA。每治疗2个周期行全身检查,包括盆腔磁共振、胸部CT及消化系统彩超,每3个月复查行全身骨扫描,如影像学提示进展有可评估的实体瘤病灶,则按实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)进行评估^[7]。无疾病进展时间(progression-free survival, PFS)为化疗第1天到影像学提示进展的时间,总生存时间(overall survival, OS)为化疗第1天到死亡或末次随访的

时间。

不良反应按照WHO抗癌药物急性和亚急性毒性分度标准,分为0~IV度。

1.4 统计学处理

统计学分析采用SPSS 19.0统计软件进行分析,比较两组间PSA有效率、止痛效果及不良反应采用秩和检验法,比较两组患者PSA无进展时间、PFS及OS采用log-rank检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSA有效率

78例患者均可评价疗效。观察组PSA完全缓解1例,部分缓解24例,稳定7例,进展6例,对照组完全缓解1例,部分缓解15例,稳定14例,进展10例,两组间有效率差异有统计学意义($P=0.039$,表2)。

表2 观察组与对照组PSA有效率比较

Tab. 2 Evaluation of PSA efficacy

Group	Effective	Ineffective	P value
Observation	25	13	0.039
Control	16	24	

2.2 止痛效果

78例患者均在治疗后进行骨痛评分,观察组显效11例,有效22例,无效6例,对照组显效7例,有效17例,无效16例,差异有统计学意义($P=0.048$,表3)。

表3 观察组与对照组止痛效果比较

Tab. 3 Evaluation of analgesic efficacy

Group	Markedly effective	Effective	Ineffective	P value
Observation	11	22	6	0.048
Control	7	17	16	

2.3 PSA无进展时间、PFS及OS

78例患者均可评价疗效。观察组PSA无进展时间为4.13(3.74~4.52)个月,对照组为3.54(3.30~3.79)个月,差异有统计学意义

($P=0.004$)。观察组PFS为4.25(3.79~4.72)个月, 对照组为3.75(3.43~4.08)个月, 差异有统计学意义($P=0.040$)。观察组OS为18.06(16.23~19.90)个月, 对照组为16.26(14.67~17.85)个月, 差异无统计学意义($P=0.135$)。生存曲线见图1~3。

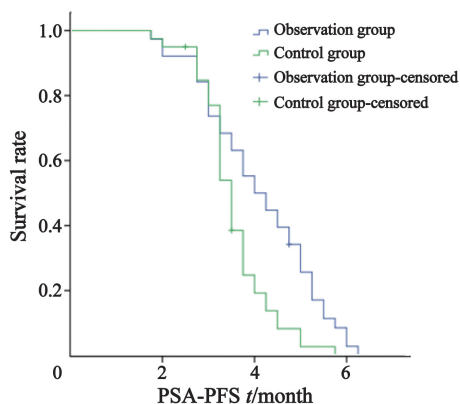


图1 观察组与对照组PSA无进展时间比较

Fig. 1 PSA-PFS comparison between observation group and control group

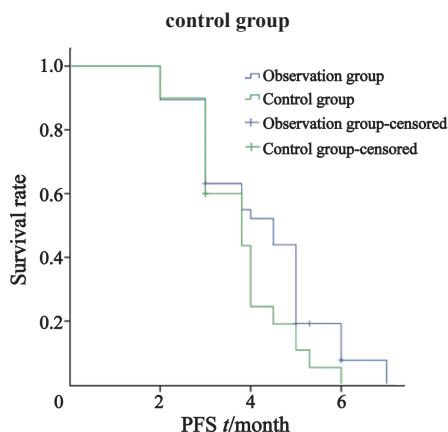


图2 观察组与对照组PFS比较

Fig. 2 PFS comparison between observation group and control group

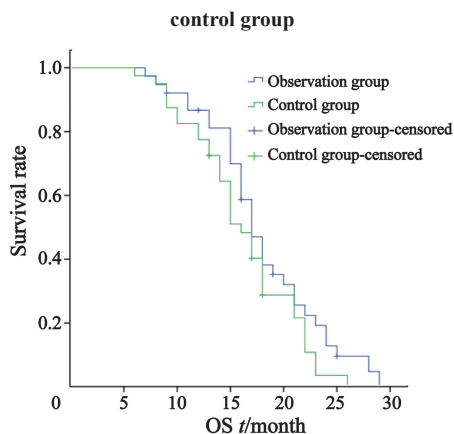


图3 观察组与对照组OS比较

Fig. 3 OS comparison between observation group and control group

2.4 不良反应

2组患者均可评价不良反应, 主要为骨髓抑制、呕吐、周围神经炎、肝功能损害、便秘及嗜睡等, 骨髓抑制、呕吐、肝功能损害及便秘等2组发生率比较, 差异均无统计学意义(P 均 >0.05); 周围神经炎及嗜睡的发生率观察组均高于对照组, 差异有统计学意义(P 均 <0.05), 但均无Ⅲ、Ⅳ度不良反应, 不良反应在可接受范围内(表4)。

表4 观察组与对照组不良反应比较

Tab. 4 Toxicity comparison between observation group and control group

Toxicity	Observation group			Control group		
	0	I, II	III, IV	0	I, II	III, IV
Myelosuppression	4	23	11	5	22	13
Nausea and vomiting	8	24	6	7	28	5
Peripheral neuritis	28	10	0	38	2	0
Hepatic injury	29	8	1	31	9	0
Constipation	10	23	5	16	21	3
Sleepiness	17	21	0	33	7	0

3 讨论

CRPC是指前列腺癌患者在持续性去势睾酮水平状态下, 病变仍然进展的前列腺癌。诊断标准包括: ①血清睾酮达去势水平(小于50 ng/dL、1.7 mmol/L); ②间隔1周连续3次PSA升高, 较基础值升高50%以上。2004年两项大规模的Ⅲ期临床试验TAX327和SWOG9916证实, 每3周1次的多西他赛联合泼尼松与以往的米托蒽醌联合泼尼松治疗相比能显著提高患者生存期, 使mCRPC患者的OS延长20%~24%^[8-9]。因此, 2005年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准多西他赛和泼尼松方案成为mCRPC的一线化疗方案。前列腺癌最常见的远处转移为骨转移^[10], 以骨组织过度形成和重吸收为特征, 引起骨质破坏, 导致骨相关事件发

生风险增高, 临床表现多为剧烈骨痛、恶性高钙血症、脊神经压迫症状或病理性骨折。沙利度胺又称反应停, 是一种合成的谷氨酸衍生物, 临床用于缓解妊娠期间的呕吐反应, 后因导致“海豹肢”畸形儿而撤出市场^[11-12]。近年来通过对沙利度胺的深入研究发现, 其具有抗炎、免疫调节及抗血管生成等作用而被临床重新广泛应用^[13]。有研究表明, 沙利度胺单独使用或与其他药物联合使用能够发挥抗肿瘤作用, 主要可能通过以下几种机制: ① 沙利度胺可以通过抑制由血管内皮生长因子、碱性成纤维因子诱发的肿瘤血管生成, 降低新生血管密度, 减少血供, 改变肿瘤组织的微环境, 抑制肿瘤生长; ② 沙利度胺可以诱导肿瘤细胞凋亡, 同时阻滞细胞生长周期, 使肿瘤细胞生长停滞于G₁期, 达到抗肿瘤作用; ③ 沙利度胺通过抑制促进肿瘤生长的转录因子κB与DNA结合, 抑制其转录活性, 发挥抗肿瘤作用; ④ 沙利度胺可以刺激NK T细胞增殖, 并诱导淋巴细胞分泌干扰素γ和白细胞介素2, 通过改善机体免疫功能发挥杀伤肿瘤细胞的作用; ⑤ 沙利度胺可以下调血管内皮细胞黏附分子表达, 抑制肿瘤生长^[14-15]。另外有研究表明, 沙利度胺通过影响白细胞、内皮细胞及角质细胞等靶细胞, 改变黏附分子的浓度, 进而影响炎症反应组织的白细胞外渗及抑制炎症反应^[16-18]。沙利度胺在炎症反应中的镇痛作用是TNF-α在炎症反应性疼痛的发生与疼痛的应答方面起关键作用, 沙利度胺可以使细胞内TNF-α mRNA水平降低, 其镇痛作用是选择性地抑制TNF-α产生。有文献报道, 多西他赛和泼尼松联合抗肿瘤新生血管形成抑制剂治疗CRPC可使患者获益^[19]。本研究就多西他赛和泼尼松联合沙利度胺进行临床评价, 结果显示, 观察组与对照组的有效率差异有统计学意义($P=0.039$)。78例患者均在治疗后进行骨痛评分, 观察组与对照组比较, 差异有统计学意义($P=0.048$)。观察组PSA无进展时间为4.13(3.74~4.52)个月, 对照组为3.54个月(3.30~3.79), 差异有统计学意义

($P=0.004$); 观察组PFS为4.25(3.79~4.72)个月, 对照组为3.75(3.43~4.08)个月, 差异有统计学意义($P=0.040$); 观察组OS为18.06(16.23~19.90)个月, 对照组为16.26(14.67~17.85)个月, 差异无统计学意义($P=0.135$)。2组患者骨髓抑制、呕吐、肝功能损害及便秘等的发生率差异无统计学意义(P 均 >0.05); 观察组周围神经炎及嗜睡的发生率均高于对照组, 差异有统计学意义(P 均 <0.05), 2组均未出现Ⅲ、Ⅳ度不良反应。结果表明, 在多西他赛和泼尼松治疗的基础上联合沙利度胺治疗骨转移的CRPC可提高PSA有效率、降低骨痛程度及延长PSA无进展时间、PFS, 但未延长OS, 不良反应在可接受范围内。既往多项研究显示, 沙利度胺联合放疗或化疗, 其不良反应均可耐受^[20-22]。

本研究也存在不足, 首先, 本研究为回顾性研究, 且患者例数较少, 存在偏倚, 可能对研究的结论产生影响; 其次, 一些可能影响预后的因素, 在本研究中无法完全排除。本研究显示, 沙利度胺联合化疗能够延长骨转移的CRPC患者的PSA无进展时间和OS, 提高其生活质量, 可能成为骨转移的CRPC患者新的治疗选择, 但结果仍需更大样本的随机对照研究来进一步验证。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] 叶定伟. 前列腺癌的流行病学和中国的发病趋势 [J]. 中华外科杂志, 2006, 44(6): 362-364.
- [3] SIEGEL R, WARD E, BRAWLEY O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4): 212-236.
- [4] SCHER H I, HALABI S, TANNOCK I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(7): 1148-1159.
- [5] LEY A M, CHAU C H, FIGG W D. Structural studies reveal thalidomide mechanism of action and clinical effects: crystal clear or clearly complexed [J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(1): 19-20.
- [6] 潘骥群, 鲁光平, 于志坚. 沙利度胺抗肿瘤的研究进展

- [J] . 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(7): 552-555.
- [7] THERASSE P, ARBUCK S G, EISENHAUER E A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J] . Natl CancerInst, 2000, 92(3): 205-216.
- [8] TANNOCK I F, DE WIT R, BERRY W R, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer [J] . N Engl J Med, 2004, 351(15): 1502-1512.
- [9] PETRYLAK D P, TANGEN C M, HUSSAIN M H, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer [J] . N Engl J Med, 2004, 351(15): 1513-1520.
- [10] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学 [M] . 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007: 986.
- [11] MELLIN G W, KATZENSTEIN M. The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies [J] . N Engl J Med, 1962, 267: 1238-1244.
- [12] VARGESSON N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms [J] . Birth Defects Res C Embryo Today, 2015, 105(2): 140-156.
- [13] FELDSCHREIBER P, BRECKENRIDGE A. After thalidomide—do we have the right balance between public health and intellectual property [J] . Rev Recent Clin Trials, 2015, 10 (1): 15-18.
- [14] YU J, LIU F, SUN Z, et al. The enhancement of radiosensitivity in human esophageal carcinoma cells by thalidomide and its potential mechanism [J] . Cancer Biother Radiopharm, 2011, 26 (2): 219-227.
- [15] UACH H, RITCHIE D, STEWART A K, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs in multiple myeloma [J] . Leukemia, 2010, 24 (1): 22-32.
- [6] KIM B S, KIM J Y, LEE J G, et al. Immune modulatory effect of thalidomide on T cells [J] . Transplant Proc, 2015, 47(3): 787-790.
- [17] SANTANA A C, DEGASPARI S, CATANOZI S, et al. Thalidomide suppresses inflammation in adenine-induced CKD with uraemia in mice [J] . Nephrol Dial Transplant, 2013, 28 (5): 1140-1149.
- [18] KAWAI T, WATANABE N, YOKOYAMA M, et al. Thalidomide attenuates excessive inflammation without interrupting lipopolysaccharide-driven inflammatory cytokine production in chronic granulomatous disease [J] . Clin Immunol, 2013, 147(2): 122-128.
- [19] 关维民, 王 斌, 徐衍盛. 多西他赛联合贝伐单抗治疗激素难治性前列腺癌临床疗效 [J] . 转化医学杂志, 2014, 3(3): 143-146.
- [20] YU J P, SUN S P, SUN Z Q, et al. Clinical trial of thalidomide combined with radiotherapy in patients with esophageal cancer [J] . World J Gastroenterol, 2014, 20(17): 5098-5103.
- [21] FIGG W D, ARLEN P, GULLEY J, et al. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer [J] . Semin Oncol, 2001, 28(15): 62-66.
- [22] KIM C Y, KIM S K, PHI J H, et al. A prospective study of temozolomide plus thalidomide during and after radiation therapy for pediatric diffuse pontine gliomas: preliminary results of the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology study [J] . Neurooncol, 2010, 100(2): 193-198.

(收稿日期: 2016-09-28 修回日期: 2016-12-16)