

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.11.022

阿比特龙治疗老年去势抵抗性前列腺癌疗效和安全性研究

汪 洋, 杨 丽, 孔东波[△], 江波涛, 饶志刚

(湖北省咸宁市中心医院·湖北科技学院附属第一医院, 湖北 咸宁 437100)

摘要:目的 观察阿比特龙治疗老年去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的疗效和安全性。方法 选取医院2015年6月至2016年6月收治的老年CRPC患者43例,按随机数字表法分为观察组(阿比特龙,22例)及对照组(比卡鲁胺,21例),均治疗3个月。结果 治疗后,观察组与对照组相比,睾酮水平[(1.5±0.5)mg/dL比(2.7±0.9)mg/dL, $t=6.540$, $P<0.05$],明显降低;观察组患者总有效率为77.27%,明显高于对照组的61.91% ($P<0.05$);观察组与对照组相比,QLQ-C30量表总健康水平评分[(50.3±6.8)分比(39.6±7.1)分, $t=4.871$, $P<0.05$]明显增高;观察组不良反应发生率为31.82%,明显低于对照组的57.38% ($P<0.05$)。结论 阿比特龙治疗老年CRPC的疗效明确,安全性高,值得推广。

关键词:阿比特龙;比卡鲁胺;去势抵抗性前列腺癌;疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)11-0066-03

Efficacy and Safety of Abiraterone for Treating Elderly Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer

Wang Yang, Yang Li, Kong Dongbo, Jiang Botao, Rao Zhigang

(Xianning Central Hospital, The First Affiliated Hospital of Hubei Institute of Science and Technology, Xianning, Hubei, China 437100)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of abiraterone and bicalutamide for treating elderly patients with castration-resistant prostate cancer. **Methods** Totally 43 elderly patients with castrate-resistant prostate cancer admitted to our hospital from June 2015 to June 2016 were divided into the observation group(abiraterone, $n=22$) and the control group(bicalutamide, $n=21$) according to the random number table method. The two groups were treated for 3 months. **Results** After treatment, the level of testosterone in the observation group was significantly lower than that in the control group[(1.5±0.5) mg/dL vs. (2.7±0.9) mg/dL, $t=6.540$, $P<0.05$]. The total effective rate of the observation group was 77.27%, which was significantly higher than 61.91% of the control group ($P<0.05$). The score of total health level in the observation group was significantly higher than that in the control group[(50.3±6.8)points vs. (39.6±7.1)points, $t=4.871$, $P<0.05$]. The incidence rate of adverse reactions in the observation group was 31.82%, which was significantly lower than 57.38% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Abiraterone is effective and safe in the treatment of elderly patients with castrate-resistant prostate cancer, which is worthy of promotion.

Key words: abiraterone; bicalutamide; castrate-resistant prostate cancer; curative effect; safety

第一作者:汪洋,男,大学本科,主治医师,研究方向为泌尿外科,(电子信箱)wang800225@sina.com。

[△]通信作者:孔东波,男,硕士研究生,主任医师,研究方向为泌尿外科,(电子信箱)wang800225@sina.com。

综上所述,普萘洛尔联合甲巯咪唑治疗甲亢可提高PTH水平,降低骨代谢指标水平,可行性和安全性良好,值得临床推广。但本研究样本量较小,观察时间较短,相关指标的检测可能受到患者个体差异、治疗和检测操作情况等多方面的影响,还需扩大样本量,作长期、全面地研究。

参考文献:

- [1] Abdul Shakoor SA, Hawkins R, Kua SY, et al. Natural history and comorbidities of subjects with subclinical hyperthyroidism: analysis at a tertiary hospital setting[J]. Ann Acad Med Singapore, 2014,43(10): 506-510.
- [2] 杨 帆. 甲巯咪唑联合普萘洛尔治疗甲亢患者的临床疗效及安全性[J]. 中国医药指南, 2016,14(32): 33-34.
- [3] Freitas F, Estado V, Lessa MA, et al. Cardiac microvascular rarefaction in hyperthyroid rats is reversed by losartan, diltiazem, and propranolol[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2015,29(1): 31-40.
- [4] Díaz-Soto G, Romero E, Pérez-Castrillón JL, et al. Parathyroid

Hormone Polymorphism RS6254 is Associated with the Development and Severity of Osteoporosis in Asymptomatic but not Normocalcemic Hyperthyroidism[J]. Horm Metab Res, 2016, 48(12): 828-833.

- [5] 卢益丽,王夏叶. 稳心颗粒联合西药治疗甲亢患者临床疗效与安全性[J]. 辽宁中医杂志, 2015,42(3): 507-509.
- [6] 王 晖,唐怀宇. 老年甲亢性心肌病的误诊及治疗分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2016,31(11): 1246-1247.
- [7] Sarezky MD, Corwin DJ, Harrison VS, et al. Hyperthyroidism Presenting With Pathologic Fractures[J]. Pediatrics, 2016, 137(2): e20150169.
- [8] 罗宏丽,冯碧敏,肖顺林. 参麦散结胶囊联合甲巯咪唑对甲亢性肝损伤的保护作用[J]. 实用医学杂志, 2017,33(2): 210-213.
- [9] 林 源,于 军,高海燕,等. 比索洛尔联合甲巯咪唑对甲状腺功能亢进症患者糖脂代谢及血清CysC、 β_2 -MG的影响[J]. 中国临床研究, 2017,30(9): 1195-1197.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-11)

前列腺癌是与雄激素分泌水平密切相关的泌尿生殖系统恶性肿瘤^[1]。随着前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)筛查在前列腺癌检查中的广泛应用,早期前列腺癌的发现率及就诊率越来越高。早期及进展期前列腺癌的标准疗法是去势治疗,可有效减轻肿瘤对机体的负荷,提高患者生活质量^[2]。但对于晚期或复发性前列腺癌,内分泌治疗可作为理想的治疗方法^[3]。治疗18~24个月后,大多数患者都将发展为预后较差的去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC),预期生存时间仅为12~18个月,严重影响患者的生存质量^[4]。近年来,一些新的治疗方案如新型内分泌药物治疗、免疫药物治疗、骨转移相关药物治疗等被提出^[5]。本研究中探讨阿比特龙治疗老年去势抵抗性前列腺癌患者的疗效和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准^[6]:血清睾酮(T)达到去势水平(<1.7 nmol/L);

间隔1周或以上连续3次测量PSA上升,连续2次最低值升高50%以上,且PSA>2 μg/L;或通过影像学骨扫描发现2个或2个以上的新病灶或符合实体瘤反应评价标准的软组织病灶增大。

纳入标准:符合中国抗癌协会泌尿肿瘤专业委员会制订的相关诊断标准;年龄≥60岁;无法行前列腺癌根治术;TNM分期≥Ⅲ期;随访资料完整;本研究经本院医学伦理委员会批准,患者均知情同意。

排除标准:既往接受化疗或生物疗法;有肝炎史、慢性肝脏疾病或转氨酶水平异常;垂体或肾上腺皮质功能减退;未能及时或规律服药。

病例选择与分组:选取我院2015年6月至2016年6月收治的老年CRPC患者43例,按随机数字表法分为对照组(22例)和观察组(21例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 方法

两组患者均接受常规治疗,口服醋酸泼尼松片(天

表1 两组患者一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 个月)	癌细胞转移类型(例)			TNM分期(例)	
			骨转移	淋巴转移	肝转移	Ⅲ期	Ⅳ期
观察组($n=22$)	69.31±4.78	2.4±1.7	9	7	2	15	7
对照组($n=21$)	73.38±5.24	2.1±1.5	7	5	3	11	10
t/χ^2 值	0.380	1.207		0.539			0.784
P	>0.05	>0.05		>0.05			>0.05

津力生制药股份有限公司,国药准字H12020123,规格为每片5 mg),每次5 mg,每日2次。观察组患者加服醋酸阿比特龙片(西安杨森制药有限公司,国药准字J20150112,规格为每片250 mg),每次250 mg,每日1次;对照组患者加服比卡鲁胺片(上海朝晖药业有限公司,国药准字H20064085,规格为每片50 mg),每次50 mg,每日1次。两组均治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

比较两组患者治疗前后血清PSA水平、血清睾酮水平、QLQ-C30量表评分及不良反应发生情况。临床疗效判定以血清PSA水平为标准^[7]。完全缓解:血清PSA水平降低至正常范围;部分缓解:血清PSA水平降至治疗前水平的50%以下;稳定:血清PSA水平有所降低,但未达上述标准或升高≤治疗前的25%;进展:血清PSA水平较前升高,且高于治疗前的25%,持续时间>4周。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件处理。计量资料以均数±标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以百分比表

示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者血清睾酮水平比较($\bar{X} \pm s$, mg/dL)

组别	治疗前	治疗后
观察组($n=22$)	24.8±8.7	1.5±0.5
对照组($n=21$)	26.9±9.4	2.7±0.9
t 值	2.013	6.540
P	>0.05	<0.05

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
观察组($n=22$)	13(59.09)	4(18.18)	2(9.09)	3(13.63)	17(77.27)*
对照组($n=21$)	9(42.86)	4(19.05)	3(14.29)	5(23.81)	13(61.91)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。表5同。

3 讨论

雄激素的持续刺激是前列腺癌恶化的主要原因,即使接受去势治疗,体内的癌细胞仍可合成少量雄激素,促使CRPC进一步发展^[8]。研究发现,通过抑制雄激素的

表4 两组患者 QLQ-C30 量表评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分)

组别	躯体功能		情绪功能		总健康水平	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=22$)	48.2 ± 8.3	51.8 ± 9.1	28.7 ± 3.5	35.3 ± 4.2	30.2 ± 5.6	50.3 ± 6.8
对照组 ($n=21$)	47.4 ± 7.8	49.8 ± 7.4	27.4 ± 3.1	32.1 ± 4.9	35.9 ± 6.4	39.6 ± 7.1
t 值	0.783	3.753	0.796	3.683	0.430	4.871
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	恶心呕吐	肝肾功能损害	贫血	血小板降低	骨髓抑制	合计
观察组 ($n=22$)	2(9.09)	1(4.55)	2(9.09)	2(9.09)	0(0)	7(31.82)*
对照组 ($n=21$)	3(14.29)	1(4.76)	3(14.29)	1(4.76)	3(14.29)	11(57.38)

生物合成酶即可降低雄激素水平,抑制 CRPC 的发展^[9]。阿比特龙是一种新型酶抑制剂,可通过抑制雄激素的产生,降低 PSA 水平,还具有缩小肿瘤的作用,同时适用于有化疗史的肿瘤患者^[10],与传统治疗方案相比,能显著提高 PSA 反应率,延长患者的预期寿命,是一种具有广阔前景的治疗方案。

在正常生理情况下,睾酮或二氢睾酮只有与雄激素受体结合后才显示出活性,如果患者免疫力低下,体内的细胞突变增多时,部分雄激素受体基因随之突变,其受体甚至与抗雄激素药物结合,也可显示出活性^[11]。抗雄激素药物此时作为突变雄激素受体的激动剂,促进前列腺癌的进一步进展。因此,当停止使用抗雄激素药物治疗后,可抑制前列腺癌细胞生长,缓解病情。比卡鲁胺等抗雄激素药物可用作二线内分泌治疗的首选药物^[12],可较好地控制晚期前列腺癌患者的临床症状,其作为一种竞争性雄激素受体拮抗剂,不但对受体的选择性更强,同时能抑制被突变因素激活的部分雄激素受体,有效控制 PSA 水平,抑制肿瘤进一步发展,且无激素活性,对血清中睾酮水平的生成几乎无影响^[13]。临床研究证实,比卡鲁胺联合化疗治疗 CRPC 能有效缓解患者临床症状,提高患者的生活质量,不增加不良反应^[14]。

本研究结果显示,观察组治疗后血清睾酮水平及不良反应发生率均明显低于对照组,临床疗效高于对照组,总健康水平评分明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,阿比特龙较比卡鲁胺治疗老年 CRPC 患者的疗效更优,安全性更高,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11 - 30.
- [2] 陈东宁, 祝宇. 去势抵抗性前列腺癌治疗进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2014, 19(5): 348 - 352.

- [3] Gaya JM, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, et al. Current, new and novel therapy for castration-resistant prostate cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013, 13(7): 819 - 827.
- [4] Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma[J]. N Engl J Med, 1989, 321(7): 419 - 424.
- [5] 樊连城, 董柏君, 迟辰斐, 等. 阿比特龙联合泼尼松治疗未经化疗转移性去势抵抗性前列腺癌的有效性和安全性[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(9): 1306 - 1310.
- [6] 中国抗癌协会泌尿肿瘤专业委员会. 中国去势抵抗性前列腺癌诊治专家共识[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(7): 481 - 484.
- [7] 陈黎黎, 徐涛, 崔涛. 比卡鲁胺联合化疗治疗去势抵抗性前列腺癌患者的疗效分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(9): 1099 - 1011.
- [8] 王海军, 张犁, 比卡鲁胺间歇性给药治疗前列腺疾病 44 例[J]. 中国药业, 2015, 24(19): 117 - 118.
- [9] Attard G, Belldgrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer[J]. BJU Int, 2005, 96(9): 1241.
- [10] 赵俊. 阿比特龙联合泼尼松龙治疗多西他赛治疗失败的去势抵抗性前列腺癌的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(13): 119 - 120.
- [11] Li Z, Bishop AC, Alyamani M, et al. Conversion of abiraterone to D4A drives anti-tumour activity in prostate cancer[J]. Nature, 2015, 523(7560): 347 - 351.
- [12] TAPLIN ME. Secondary hormone therapy for castration-resistant prostate cancer[J]. Oncology, 2013, 27(5): 371 - 372.
- [13] 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.
- [14] Furr BJA, Tucker H. The preclinical development of bicalutamide: pharmacodynamics and mechanism of action[J]. Urology, 1996, 47(1A): 13 - 25.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-08)