

戈舍瑞林联合比卡鲁胺治疗中老年前列腺癌临床研究*

张维¹, 骆华¹, 李倩²

(1. 四川省德阳市第二人民医院, 四川 德阳 618000; 2. 四川省德阳市第五医院, 四川 德阳 618000)

摘要:目的 探讨戈舍瑞林联合比卡鲁胺治疗中老年前列腺癌的临床疗效。方法 选取德阳市第二人民医院2015年7月到2017年6月收治的中老年前列腺癌患者80例,按随机数字表法分为对照组和试验组,各40例。对照组患者给予手术去势。两组患者均服用比卡鲁胺片(50 mg,每日1次),试验组患者加用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(3.6 mg,每28天1次)。结果 试验组总有效率为82.50%,显著高于对照组的55.00% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后6个月、12个月前列腺特异性抗原(PSA)、睾酮(T)水平显著降低,且试验组显著低于对照组 ($P < 0.05$);试验组患者治疗后12个月生存率为92.50%,显著高于对照组的70.00% ($P < 0.05$);两组患者治疗后蒙特利尔认知功能(MoCA)评分均较治疗前显著降低,但试验组显著高于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当(47.50%比42.50%, $P > 0.05$)。结论 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合比卡鲁胺片治疗中老年前列腺癌,可提高疗效,改善患者血清PSA及T水平,提高生存率,且对患者认知功能影响较小,不增加不良反应。

关键词:醋酸戈舍瑞林缓释植入剂;比卡鲁胺片;中老年;前列腺癌;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)12-0048-03

Clinical Study on Goserelin Combined with Bicalutamide in the Treatment of Middle-Aged and Elderly Patients with Prostate Cancer

ZHANG Wei¹, LUO Hua¹, LI Qian²

(1. The Second People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan, China 618000; 2. The Fifth Hospital of Deyang, Deyang, Sichuan, China 618000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of goserelin combined with bicalutamide in the treatment of middle-aged and elderly patients with prostate cancer. **Methods** Totally 80 middle-aged and elderly patients with prostate cancer admitted to The Second People's Hospital of Deyang City from July 2015 to June 2017 were selected and divided into the control group and the experimental group according to the random number table method, 40 cases in each group. The patients in the control group were treated with surgical castration, both groups were given Bicalutamide Tablets (50 mg, once a day), and the patients in the experimental group were given Goserelin Acetate Sustained-Release Depot (3.6 mg, once every 28 days) on the basis of the control group. **Results** The total effective rate of the experimental group was 82.50%, which was significantly higher than 55.00% of the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of prostate specific antigen (PSA) and testosterone (T) in the two groups were significantly lower after 6 and 12 months of treatment, and those in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The 12-month survival rate of the patients in the experimental group was 92.50%, which was significantly higher than 70.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Montreal Cognitive Function (MoCA) score in the two groups was significantly lower than that before treatment, but that in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (47.50% vs. 42.50%, $P > 0.05$). **Conclusion** Goserelin Acetate Sustained-Release Depot combined with Bicalutamide Tablets are effective in the treatment of middle-aged and elderly patients with prostate cancer, which can significantly improve the curative effect and the levels of serum PSA and T, and have less influence on the cognitive function without increasing the adverse reactions.

Key words: Goserelin Acetate Sustained-Release Depot; Bicalutamide Tablets; middle-aged and elderly patients; prostate cancer; clinical effect

前列腺癌(PCA)为前列腺上皮性恶性肿瘤,病死率占男性癌症死因的第二位,55岁前该病发病率处于较低水平,之后逐渐升高,高峰年龄为70~80岁^[1]。目前,PCA早期筛查工作在我国尚未完全普及,国内PCA患者的分期特点、生存率显示,本病一经发现多为晚期,丧失了手术根治的最佳治疗时期。届时,首选治疗方案为最大限度地阻断雄激素,该疗法虽不能根治前列腺癌,

但可通过暂时抑制前列腺癌细胞的繁殖,延缓疾病的恶化。比卡鲁胺属非甾体抗雄激素药物,可与二氢睾酮竞争性结合靶组织中的胞液雄激素受体,进而发挥阻断雄激素的作用。醋酸戈舍瑞林缓释植入剂为无菌乳白色柱形聚合物,常用于前列腺癌、乳腺癌及子宫内膜异位症等疾病的激素替代治疗。有研究表明,醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合比卡鲁胺片治疗前列腺癌可获得较好的

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[15PJ056]。

第一作者:张维,男,大学本科,主管药师,研究方向为西药学,(电子信箱)wupeng2017515@126.com。

疗效^[2],本研究中就此展开了探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《实用泌尿外科学》中前列腺癌相关诊断标准^[3];经病理学检查确诊;年龄不小于45岁;入院前未接受过其他治疗;肿瘤临床分期为Ⅱ~Ⅲ期;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:合并其他恶性肿瘤;对本研究拟用药物有禁忌证;心血管疾病史;甲状腺功能亢进;严重内科疾病。

病例选择与分组:选取德阳市第二人民医院2015年7月至2017年6月收治的中老年前列腺癌患者80例,按随机数字表法分为对照组和试验组,各40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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=40$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	临床分期(例)	
			Ⅱ期	Ⅲ期
对照组	57.60 ± 3.29	2.60 ± 1.09	22	18
试验组	58.19 ± 4.01	2.43 ± 1.21	24	16
t/χ^2 值	0.719	0.871	0.205	
P 值	0.414	0.368	0.651	

1.2 方法

对照组患者给予手术去势治疗:患者取仰卧位,行连续硬脊膜外麻醉,下腹会阴处消毒,于单侧阴囊正中处作一切口,长约4 cm,依次剖开皮肤、肉膜及筋膜层,用手指固定睾丸,分离睾丸表面,将精索游离,剖开精索鞘膜,采用7号线对输精管及精缩血管进行缝扎,将睾丸切除,同法切除对侧睾丸;止血后置橡皮片进行引流,手术切口闭合后,采用纱布加压包扎阴囊,术后常规抗感染治疗。两组患者均口服比卡鲁胺片(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,1天1次,维持治疗12个月。试验组患者腹壁皮下注射醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(AstraZeneca UK Limited,进口药品注册证号H20160260,规格为每支3.6 mg)每次3.6 mg,每28天1次,维持治疗12个月。完成治疗后,两组患者均以电话或门诊复查等方式随访12个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前及治疗后6、12个月采集患者清晨空腹静脉血各3 mL,3 000 r/min离心8 min,采用化学发光免疫分析法检测患者前列腺特异性抗原(PSA)、睾酮(T)水平,试剂盒来源于罗氏诊断产品(上海)有限公司,严格按试剂盒说明书操作。于治疗前后采用蒙特利尔认知功能(MoCA)评分评价患者的认知功

能,满分30分,包括定向力、抽象、延迟记忆、形象、语言、命名、执行功能及视空间共7个维度,分数越高提示认知功能越好。

疗效判定标准^[3-4]:完全缓解,血清PSA水平下降至正常水平并持续1个月;部分缓解,血清PSA水平下降超过50%并持续1个月;病情稳定,血清PSA水平降低于50%并持续1个月;病情进展,血清PSA无变化,甚至较治疗前升高。总有效=完全缓解+部分缓解。

安全性:记录患者治疗期间疲劳乏力、腹泻、潮热等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。试验组患者治疗后12个月生存率为92.50%(37/40),显著高于对照组的70.00%(28/40)($\chi^2 = 6.646$, $P = 0.010$)。对照组发生不良反应19例,包括疲劳乏力12例、腹泻5例、潮热2例;试验组发生不良反应17例,包括疲劳乏力10例、腹泻4例、潮热3例。两组不良反应发生率相当(47.50%比42.50%, $\chi^2 = 0.202$, $P = 0.653$)。

3 讨论

前列腺癌是一类雄激素依赖性肿瘤,雄激素扩散至前列腺上皮细胞中,转变为高代谢活性的双氢睾酮,与雄激素受体结合后,激活前列腺癌细胞分裂^[5]。内分泌治疗是目前治疗前列腺癌的重要方法,传统的内分泌治疗主要是消除血液中的雄激素对前列腺癌细胞有丝分裂的促进作用,如手术去势和药物去势^[6-7]。传统的手术去势一直是基层泌尿外科医院及经济困难患者的首选治疗方案,可使患者血清T水平迅速下降且持续下降至正常水平,然而对患者心理状态及生活质量影响较大,多数患者并不愿意接受睾丸切除术,且手术去势仅

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=40$]

组别	完全缓解	部分缓解	病情稳定	病情进展	总有效
对照组	10(25.00)	12(30.00)	9(22.50)	9(22.50)	22(55.00)
试验组	19(47.50)	14(35.00)	4(10.00)	3(7.50)	33(82.50)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 7.040$,* $P = 0.008 < 0.05$ 。

表3 两组患者MoCA评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=40$)

组别	治疗前	治疗后
对照组	28.65 ± 1.40	23.31 ± 0.92*
试验组	28.23 ± 1.05	25.13 ± 0.76*
t 值	1.518	9.646
P 值	0.133	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者PSA及T水平比较($\bar{X} \pm s, n=40$)

组别	PSA(ng/mL)			T(ng/dL)		
	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月
对照组	56.84 ± 10.98	11.35 ± 1.07*	5.67 ± 1.16*	67.19 ± 8.40	36.28 ± 3.49*	33.42 ± 2.63*
试验组	55.51 ± 9.17	4.89 ± 1.28*	1.19 ± 4.32*	66.82 ± 7.93	32.16 ± 2.95*	27.17 ± 3.05*
t值	0.588	24.490	6.334	0.203	5.702	9.815
P值	0.558	0.000	0.000	0.840	0.000	0.000

能阻断睾丸产生的雄激素,无法阻断肾上腺素释放的雄激素^[8-9]。因此,药物去势治疗已成为晚期前列腺癌患者的一线标准方案。比卡鲁胺因其药物抵抗发生率小、半衰期长及服用方便等优点常用于前列腺癌的治疗^[10]。戈舍瑞林是天然的促性腺激素释放激素类药,长期应用可对脑垂体促性腺激素产生抑制作用,降低男性血清睾酮水平^[11]。患者在第1次用药后21d睾酮水平可下降至去势水平,改善了前列腺癌患者的临床症状^[12]。有研究表明,醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合比卡鲁胺片治疗可最大限度地提高雄激素阻断效果,缩小前列腺体积,改善临床症状^[13]。

本研究结果显示,试验组总有效率显著高于对照组,提示醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合比卡鲁胺片治疗中老年前列腺癌可进一步提高临床疗效。分析其原因,比卡鲁胺与内源性雄激素竞争性结合,可阻止双氢睾酮进入细胞核,阻断雄激素对前列腺癌细胞中的促进作用,加速前列腺肿瘤细胞的萎缩^[14]。加之戈舍瑞林进入机体后,可在下丘脑阻断性激素受体,对下丘脑和睾丸之间的反馈机制产生干扰,有效抑制雄激素分泌^[15]。上述药物联用,共同提高疗效。PSA是目前临床诊断前列腺癌最有效的血清标志物之一,睾酮则主要由睾丸产生,常用于监测前列腺癌的用药治疗。两组患者治疗后PSA、T均较治疗前降低,且试验组低于对照组,这主要是由于联合治疗成功阻断了雄激素分泌,促进了前列腺癌细胞萎缩所致,进而降低血清PSA、睾酮水平^[16]。本研究中还从认知功能、生存率、不良反应等方面进行了考察,结果试验组效果均优于对照组,有力佐证了醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合比卡鲁胺片治疗中老年前列腺癌,临床疗效更佳,安全性较高,可有效提高生存率。

综上所述,醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合比卡鲁胺片治疗中老年前列腺癌,可提高疗效,改善患者血清PSA及T水平,提高患者生存率,且对患者认知功能影响较小,不增加不良反应。

参考文献:

- [1] GU J, REN L, WANG X, et al. Expression of livin, survivin and caspase-3 in prostatic cancer and their clinical significance[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11): 14034-14039.
- [2] 乔明洲, 宋歌, 张海芳, 等. 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.

- [3] 那彦群. 实用泌尿外科学[J]. 中国医刊, 2009, 44(9): 47.
- [4] 李利军, 刘竞, 马志伟, 等. 腹腔镜与机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术治疗前列腺癌的效果比较[J]. 广东医学, 2017, 38(4): 563-566.
- [5] 曲静坤. 比卡鲁胺联合戈舍瑞林间歇性治疗局部晚期前列腺癌的临床评价[J]. 中国药业, 2016, 25(11): 46-48.
- [6] 曹爱娇, 邵瑞, 王彧. 中药通过调节雄激素受体信号通路治疗前列腺癌的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(13): 1263-1266.
- [7] ZHANG Q, HONG B, WU S, et al. Inhibition of prostatic cancer growth by ginsenoside Rh2[J]. Tumour Biol, 2015, 36(4): 2377-2381.
- [8] 谢皇, 刘泽敏, 罗志刚, 等. 不同前列腺癌根治术的疗效对比分析[J]. 中国急救医学, 2016, 36(z1): 103-104.
- [9] 乔鹏, 邢念增. 经腹腔镜前列腺癌根治术治疗高危前列腺癌的临床研究(附49例报告)[J]. 中国内镜杂志, 2016, 22(2): 87-90.
- [10] LU HM, YE M. The relative bioavailability study and fasting and fed states pharmacokinetics of bicalutamide 50-mg tablets in healthy Chinese volunteers[J]. Arzneimittelforschung, 2012, 62(1): 18-21.
- [11] WANG Y, XIE G, HUANG Y, et al. Calcium acetate or calcium carbonate for hyperphosphatemia of hemodialysis patients: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0121376.
- [12] 谢云峰, 黄一鸣. 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂长期应用对前列腺癌患者去势后的临床疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(14): 1314-1316.
- [13] 倪志强, 杨影, 张洋, 等. 戈舍瑞林联合比卡鲁胺片治疗前列腺癌的效果分析[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(20): 97-98.
- [14] KOVESDY CP, LU JL, WALL BM, et al. Changes With Lanthanum Carbonate, Calcium Acetate, and Phosphorus Restriction in CKD: A Randomized Controlled Trial[J]. Kidney Int Rep, 2018, 3(4): 897-904.
- [15] 周利群. 中国前列腺癌药物去势治疗专家共识解读[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(z1): 4-5.
- [16] 靳松, 张天, 郑颖洁, 等. 高危组前列腺癌根治术后雄激素剥夺治疗联合早期放射治疗对局部控制及近期生存率的影响[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(3): 318-322.

(收稿日期: 2018-10-02)