

多西他赛化疗联合内分泌治疗在高负荷转移性激素敏感性前列腺癌的临床观察

郭锥锋^{1▲} 何昶^{1▲} 陆旭伟¹ 杨帆¹ 巫嘉文¹ 王杭^{2△}

¹复旦大学附属中山医院闵行分院-上海市闵行区复旦教研协同发展研究院泌尿外科 上海 201199;

²复旦大学附属中山医院泌尿外科 上海 200032)

【摘要】 目的 探讨多西他赛(docetaxel,DTX)化疗联合内分泌治疗在高负荷转移性激素敏感性前列腺癌(high-volume disease-metastatic hormone-sensitive prostate cancer, HVD-mHSPC)患者的疗效和安全性。方法 回顾性分析2016年1月至2019年7月复旦大学附属中山医院闵行分院收治的51例高负荷转移性激素敏感性前列腺癌患者的临床资料,包括患者年龄、初治PSA水平、Gleason评分、肿瘤TNM分期及体力状态ECOG评分。单纯内分泌治疗(androgen-deprivation therapy, ADT)组30例患者持续行ADT,联合化疗组21例患者在ADT基础上联合DTX 3周方案(75 mg/m², 静脉滴注第1天,每21天为1周期,DTX治疗前12 h, 3 h, 1 h口服地塞米松7.5 mg, 6个周期疗程)。比较联合DTX组与单纯ADT组的患者无进展生存时间(progression-free survival, PFS)(从开始前列腺癌治疗至进展为去势抵抗性前列腺癌的时间)、PSA缓解率和不良反应等。**结果** 51例均获得密切随访,时间为11.7个月~31.3个月,中位随访时间20.7个月。联合DTX组和单纯ADT组达到PSA最低点中位时间分别为6.5个月与7.7个月($P=0.024$),联合DTX组与单纯ADT组分别有9例(42.9%)和4例(13.3%)在治疗后12个月内PSA降低至0.2 ng/mL以下($P=0.020$),无进展生存期联合DTX组与单纯ADT组分别为16.3个月(6.5~28.5个月)与9.3个月(4.3~22.7个月)($P=0.002$),两组各有6例(28.6%)和18例(60.0%)出现疾病进展($P=0.045$)。联合DTX组与ADT组分别有2例(9.5%)及5例(16.7%)死于前列腺癌及相关并发症。联合DTX组21例均完成6个周期化疗,13例(61.9%)患者出现不同程度的中性粒细胞减少,有2例(9.5%)出现中性粒细胞减少性发热;10例(47.6%)出现消化系统毒性反应,其中1例(4.8%)出现3级肝功能不全;9例(42.8%)出现皮肤黏膜毒性反应;3例(14.3%)出现轻度体液潴留。ADT组未见血液及消化系统毒性反应。联合DTX组与单纯ADT组分别有11例(52.4%)及16例(53.3%)出现午后潮热、乏力等症状($P=0.947$)。**结论** DTX联合ADT治疗;可作为延缓HVD-mHSPC去势抵抗的有效治疗方案之一,延长PFS且具有较高的PSA缓解率,在密切监测下安全性高,不良反应基本可控。

【关键词】 前列腺癌; 高负荷; 转移性; 激素敏感性; 多西他赛(DTX)

【中图分类号】 R737.25 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.05.015

Docetaxel chemotherapy combined with androgen-deprivation therapy in high-volume disease-metastatic hormone-sensitive prostate cancer: an efficacy and safety analysis

GUO Zhui-feng^{1▲}, HE Chang^{1▲}, LU Xu-wei¹, YANG Fan¹, WU Jia-wen¹, WANG Hang^{2△}

(¹Department of Urology, Zhongshan Hospital Minhang Branch, Fudan University-Development Institute of Fudan-Minhang Academic Health System, Shanghai 201199, China; ²Department of Urology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[▲]GUO Zhui-feng and HE Chang contributed equally to this work

[△]Corresponding author E-mail: wang.hang@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2020-09-11 09:21:53 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20200909.1514.014.html

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of docetaxel (DTX) chemotherapy combined with androgen-deprivation therapy (ADT) for patients with high-volume disease-metastatic hormone-sensitive prostate cancer (HVD-mHSPC). **Methods** Fifty-one cases of HVD-mHSPC in Minhang Hospital between Jan 2016 to Jul 2019 were analyzed retrospectively, including the number of patients, age, initial PSA level, Gleason score, TNM stage and ECOG score. Thirty patients in the endocrine therapy group received continuous ADT, and 21 patients in the combined chemotherapy group received docetaxel (75 mg/m², intravenous drip, day 1, every 21 days as a cycle, combined with oral dexamethasone 7.5 mg, 12 h, 3 h, 1 h before DTX treatment, 6 cycles of treatment) for 3 weeks on the basis of ADT. The progression-free survival time (time from initiation of prostate cancer treatment to progression to castration-resistant prostate cancer), PSA response rate, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** All 51 cases were closely followed up for a period of 11.7 to 31.3 months, with a median follow-up time of 20.7 months. The median time to reach the lowest point of PSA in the two groups was 6.5 months and 7.7 months ($P=0.024$) in the combination chemotherapy group and the ADT group alone, with 9 (42.9%) and 4 (13.3%) cases in the two groups within 12 months of treatment, PSA decreased to below 0.2 ng/mL ($P=0.020$), and progression-free survival was 16.3 months (6.5 to 28.5 months) and 9.3 months (4.3 to 22.7 months) in the two groups ($P=0.002$). There were 6 cases (28.6%) and 18 cases (60%) in the two groups with disease progression ($P=0.045$). There were 2 cases (9.5%) and 5 cases (16.7%) in the combination chemotherapy group and the ADT group died of prostate cancer and related complications, respectively. All the 21 cases in the combined chemotherapy group completed 6 cycles of chemotherapy. Among them, 13 (61.9%) cases experienced varying degrees of neutropenia, of which 4 (19%) experienced grade 3 to 4 neutropenia, with 2 cases (9.5%) developed febrile neutropenia. Ten cases (47.6%) had toxic reactions in the digestive system, and 1 case (4.3%) had grade 3 liver dysfunction; Nine cases (42.8%) had skin and mucosal toxicity; Three cases (14.3%) had mild fluid retention. No blood and digestive toxicity were observed in the ADT group; Eleven cases (52.4%) and 16 (53.3%) of the two groups had symptoms of afternoon hot flashes and fatigue ($P=0.947$). **Conclusion** Docetaxel chemotherapy combined with endocrine therapy could be one of effective treatments for delaying castration resistance of HVD-mHSPC, which could prolong PFS effectively and obtain a higher PSA response rate, high safety under close monitoring, and controllable adverse reactions.

【Key words】 prostate cancer; high-volume; metastasis; hormone-sensitivity; docetaxel (DTX)

2018年全球前列腺癌新发病例约127万例,排在所有新发肿瘤第三位,死亡病例约36万例,其中东亚地区前列腺癌的发病率为13.9/10万,死亡率为4.7/10万^[1]。在中国,由于PSA筛查存在地区差异,初诊即为高危进展性及转移性前列腺癌患者比重较高^[2]。GETUG-AFU 15最新亚组分析^[3]和CHAARTED^[4]研究均已证实高负荷转移性前列腺癌(high-volume disease-metastatic hormone sensitive prostate cancer, HVD-mHSPC)在多西他赛(docetaxel, DTX)化疗联合雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)中获益明显。但国内关于HVD-mHSPC患者应用DTX化疗联合

ADT的真实世界的数据较为缺乏。我们回顾性分析2016年1月至2019年7月收治的复旦大学附属中山医院闵行分院的51例HVD-mHSPC患者的临床资料,探讨ADT基础下联合DTX化疗的临床疗效。

资料和方法

一般资料 本研究纳入的51例HVD-mHSPC患者均来源于复旦大学附属中山医院闵行分院泌尿外科门诊及前列腺癌专病门诊的新发病例,均签署治疗知情同意书,21例在ADT基础上接受DTX3周方案化疗(联合DTX组),30例接受单

纯ADT(单纯ADT组)。两组一般资料包括患者年龄、初治PSA水平、Gleason评分、肿瘤TNM分期及体力状态 ECOG 评分(表1)。所有患者均通过PET-CT、同位素全身骨扫描、盆腔增强MRI明确全身多发骨转移、区域或远处淋巴结转移及内脏转移等。HVD-mHSPC定义包括:(1)内分泌治疗敏感:前列腺癌ADT治疗过程中血清睾酮维持于去势水平后(<1.7 nmol/L)出现PSA的下降或影像学缓解。(2)高肿瘤负荷:内脏转移和/或 ≥ 4 个骨转移灶,其中至少有一处骨盆或脊柱外的骨转移灶^[4]。

表1 联合DTX组及单纯ADT组一般资料比较

Tab 1 The comparison of general data in combination with DTX group and ADT alone group [n (%)]

Variable	DTX+ADT (n=21)	ADT (n=30)	t/ χ^2	P
Age [y (range)]	69 (62-79)	77.5 (66-91)	-3.672	0.001
Age			7.318	0.013
<70 y	11 (52.4)	5 (16.7)		
≥ 70 y	10 (47.6)	25 (83.3)		
PSA level [ng/mL, median (range)]	226.3 (29.4-2892)	146.2 (35.3-2238)	3.532	0.024
Gleason score			0.479	0.563
6-7	9 (42.9)	10 (33.3)		
8-10	12 (57.1)	20 (66.7)		
T stage			0.053	0.542
1-2	6 (28.6)	9 (30)		
3-4	15 (71.4)	21 (70)		
N stage			0.178	0.750
N0	6 (28.6)	7 (23.3)		
N1	15 (71.4)	23 (76.7)		
M stage			0.007	0.612
M1a	0 (0)	0 (0)		
M1b	17 (80.9)	24 (80.0)		
M1c	4 (19.1)	6 (20.0)		
ECOG			12.711	0.005
0	10 (60.0)	4 (13.3)		
1	8 (26.7)	9 (30.0)		
2	3 (13.3)	8 (26.7)		
3	0 (0)	9 (30.0)		

治疗及随访方案 所有患者均接受持续ADT(促黄体生成激素释放激素类似物LHRH- α 每月1次皮下注射,或手术去势)。所有患者ADT期间均监测得血清睾酮已降低至去势水平(<1.7 mmol/L),其中联合DTX组的21例患者ADT治疗开始后1~2月间^[5]开始DTX化疗。化疗方案:DTX 75 mg/m²,

静脉滴注,第1天,每21天为1个周期,联合口服地塞米松 7.5 mg,DTX治疗前12 h、3 h、1 h的方案化疗,疗程6个周期。化疗期间每3周一次行前列腺癌特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)检测,化疗周期结束后与单纯ADT组均每月复查PSA。两组患者治疗前及治疗过程中每3个月均行影像学评估及复查^[6],并根据实体瘤评价标准(RECIST 1.0标准)判断是否发生影像学进展。PSA进展定义为间隔1周或以上连续3次检测PSA上升,连续2次较最低值升高50%以上,且PSA >2 ng/mL。PSA有反应是指连续2次测量且至少间隔4周,PSA <0.2 ng/mL^[7]。

研究终点 本研究的主要观察指标为前列腺癌无进展生存时间(progression-free survival, PFS),即从初始进行前列腺癌治疗直至进展为去势抵抗性前列腺癌(即血清睾酮维持于去势水平后PSA依然连续上升和/或出现影像学进展)的时间,其余观察指标包括PSA缓解率及各种不良反应(CTCAE标准)。

统计学方法 使用SPSS 17统计软件分析数据,采用Kolmogorov-Smirnov法检验定量资料是否符合正态分布,非正态分布的资料采用M(Q_R)表示,计数资料采用频数和百分比表示。采用Mann-Whitney检验比较组间年龄、PSA,采用Fisher精确检验比较组间Gleason评分、TNM分期及ECOG评分差异。采用Kaplan-Meier法计算PFS并比较组间差异。以P <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

PFS曲线比较 51例均获得密切随访,随访时间为11.7~31.3个月,中位随访时间20.7个月。两组患者治疗初期均出现PSA下降,达到PSA最低点中位时间联合DTX组和单纯ADT组分别为6.5个月与7.7个月(P=0.024)。联合DTX组及单纯ADT组分别有9例(42.8%)和4例(13.3%)患者在治疗后12个月内达到PSA有反应,即PSA降低至0.2 ng/mL以下(P=0.020)。两组均未达到中位总生存期,联合DTX组及单纯ADT组各有6例(28.6%)和18例(60.0%)出现疾病进展(P=0.045)。联合DTX组及单纯ADT组中位PFS(均为PSA进展)分别为16.3个月(6.5~28.5个月)与9.3个月(4.3~22.7个月,P=0.002),两组无进展生存曲线见

图 1。联合 DTX 组及单纯 ADT 组分别有 2 例 (9.5%) 及 5 例 (16.7%) 死于前列腺癌及相关并发症。

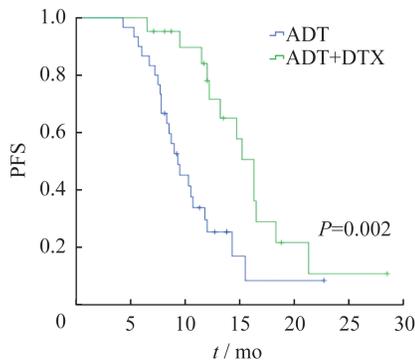


图 1 联合 DTX 组与单纯 ADT 组患者的 PFS 曲线比较
Fig 1 The comparison of PFS curves of patients between combination with DTX group and ADT alone group

不良反应比较 联合 DTX 组 21 例患者均完成 6 个周期化疗,其中 3 例 (14.3%) 因不良反应延迟化疗,其中 2 例 (9.5%) 出现中性粒细胞减少性发热 (febrile neutropenia, FN), 1 例 (4.8%) 出现 3 级肝功能不全。联合 DTX 组患者接受治疗过程中最常见的不良反应为血液系统毒性,其中有 2 例 (9.5%) 因出现发热性中性粒细胞减少 (febrile neutropenia, FN) 予住院抗生素+粒细胞集落刺激因子治疗后体温恢复正常,且中性粒细胞恢复到 $1.5 \times 10^9/L$ 以上; 消化系统毒性反应: 有 6 例 (28.6%) 出现恶心、呕吐, 3 例 (14.3%) 出现排便习惯改变, 1 例 (4.8%) 出现 3 级肝功能不全而延迟化疗。皮肤黏膜毒性反应, 7 例 (33.3%) 出现不同程度的脱发, 2 例 (9.5%) 出现皮疹、瘙痒等。有 3 例 (14.3%) 出现轻度四肢水肿。ADT 组未见血液及消化系统毒性反应。两组患者全程实施 ADT 治疗, 病程中联合 DTX 组及单纯 ADT 组分别有 11 例 (52.4%) 及 16 例 (53.3%) 患者出现午后潮热、乏力等症状 ($P=0.947$)。

讨 论

转移性前列腺癌 (metastatic prostate cancer, mPC) 初期多对激素治疗敏感, ADT 是目前公认的一线治疗, 随着疾病进展, 多数患者在治疗后的 18~24 个月将转变为转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC)^[8]。因此, 研究延缓 mHSPC 进展至 mCRPC 的有效治疗方案是 mPC 治疗的重要方向。

目前, 国外已有多项研究结果证实 mHSPC 在 DTX 联合 ADT 治疗中获益, 尤其在高负荷 mHSPC 人群中获益更加明显。GETUG-AFU15 试验是第一个评估 DTX 用于 mHSPC 患者治疗的随机对照试验, 结果显示联合 DTX 组 bPFS 延长 10 个月 (22.9 个月 vs. 12.9 个月, $P<0.001$), 其中高瘤负荷组 bPFS 延长 6 个月 (15.2 个月 vs. 9.2 个月, $P<0.001$)^[9]。CHAARTED 试验亚组分析显示高瘤负荷患者获益明显, 中位 OS 增加 17 个月 (49.2 个月 vs. 32.2 个月, $P<0.001$)。中位至 CRPC 时间延长 8.5 个月 (20.2 个月 vs. 11.7 个月, $P<0.001$)^[4]。STAMPEDE 研究对 mPC 患者进行亚组分析, 联合 DTX 组较单纯 ADT 组患者中位 OS 延长 15 个月 (60 个月 vs. 45 个月, $P<0.001$), FFS 延长 17 个月 (37 个月 vs. 20 个月, $P<0.001$)^[10], 均证实 ADT 治疗早期联合 DTX 化疗显著延长 mHSPC 患者总生存期, 特别是高负荷前列腺癌患者获益明确。目前, 国内关于 HVD-mHSPC 患者应用 DTX 化疗联合 ADT 治疗的文献报道较为缺乏, 其中一项前瞻性单臂、单中心二期临床研究^[7]结果显示, 在联合治疗的患者中, 6 个月 PSA 反应率为 30.9%, 12 个月 PSA 反应率为 25.5%; 1 年 PFS 率为 66.5%, 中位 OS 及 PFS 均未到达。

本研究是国内较为早期的针对 HVD-mHSPC 应用 DTX 化疗联合 ADT 治疗的真实世界回顾性对照研究, 尽管联合 DTX 组患者在年龄及体力状态上具有优势, 但两组患者在 Gleason 评分及 TNM 分期上无明显差异, 结果显示联合 DTX 组 PFS 较单纯 ADT 组延长 7 个月, 与 GETUG-AFU15 及 CHAARTED 试验高负荷亚组分析中 PFS 延长 6 个月及 8.5 个月基本一致^[3,11]。本研究作为回顾性真实世界研究, 相较于 GETUG-AFU15 研究及 CHAARTED 试验不同, 其作为前瞻性随机对照试验, 具有统一的纳入标准, 因此基线水平无差别。而本研究中, 考虑到患者对于化疗耐受性的区别, 组间基线存在差异。国外也有类似的真实世界的回顾性研究, 基线水平同样存在差异 (中位年龄 68 岁 vs. 81 岁, $P=0.001$; 两组体力状态比较, $P=0.001$), 其研究报道与本研究结果一致^[5]。在前列腺癌的治疗中, 更高的 PSA 反应率预示着更高的 OS^[12]。联合 DTX 组初诊 PSA 水平更高, 提示肿瘤负荷更高, 在 PSA 达到低值的时间较单纯 ADT 组短, PSA 反应率较单纯 ADT 组高, 表明联合 DTX 组在高 PSA 负荷前提下获益, 展现其治疗价值。

DTX使用过程中最常见的不良反应为血液系统毒性,其中FN的发生最为危险。国外相关研究统计DTX在mHSPC使用中有17%的患者出现3~4级FN^[5]。本研究中有4例(19%)出现3~4级中性粒细胞减少,有2例(9.5%)发生FN,及时使用粒细胞刺激因子治疗得以迅速纠正。DTX用药后中性粒细胞降至最低点的中位时间为7d,此间隔在多次治疗的患者中可缩短^[6]。FN患者易发生危及生命的感染,需高度重视,密切监测。本研究中联合DTX组患者均为初始激素敏感期,较单纯ADT组患者年轻,治疗前ECOG评分较低,血液系统毒性发生率较低,化疗耐受性较好。

DTX引起的其他不良反应主要包括过敏反应,体液潴留、神经毒性、皮肤毒性、肝功能损害以及疲劳等^[13]。本研究中较为严重的不良反应为1例患者出现3级肝功能不全且延迟化疗,其原因考虑DTX经由肝脏代谢,在联合内分泌药物治疗中加重肝脏负荷导致。其余不良反应经密切随访及对症治疗和适当的心理干预逐渐缓解。

两组均行持续ADT治疗,出现不同程度的午后潮热及乏力等症状,组间无明显差异,均无需特殊干预措施。研究中未出现骨相关事件,但超过半数的患者均合并有高负荷骨转移,在ADT治疗为基础下,预防骨质疏松的发生风险,常规补充钙1200mg/d和维生素D800-1000IU/d,必要时给予双磷酸盐^[14]。

综上所述,DTX化疗联合ADT治疗可作为延缓HVD-mHSPC去势抵抗的有效治疗方案之一,延长PFS且具有较高的PSA缓解率,在密切监测下安全性高,不良反应基本可控。但本研究存在不足之处,作为单中心回顾性对照研究,组间治疗耐受性存在区别,联合DTX组年龄及体能状态优于单纯ADT组,研究总体病例数较少,远期随访结果未到,OS是否获益未知,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-32.
- [3] GRAVIS G, BOHER JM, JOLY F, *et al.* Androgen

- Deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 Trial[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(2):256-262.
- [4] SWEENEY CJ, CHEN YH, CARDUCCI M, *et al.* Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015; 373(8):737-46.
 - [5] RULACH RJ, MCKAY S, NEILSON S, *et al.* Real-world uptake, safety profile and outcomes of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2018, 121(2):268-274.
 - [6] 中华医学会泌尿外科学分会,中国前列腺癌联盟.转移性前列腺癌化疗中国专家共识(2017版)[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38(3):161-165.
 - [7] 徐佩行,沈益君,肖文军,等.高肿瘤负荷转移性激素敏感性前列腺癌内分泌治疗联合化疗的近期疗效与不良反应[J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(6):418-21.
 - [8] ATTARD G, PARKER C, EELES RA, *et al.* Prostate cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10013):70-82.
 - [9] GRAVIS G, FIZAZI K, JOLY F, *et al.* Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(2):149-158.
 - [10] JAMES ND, SYDES MR, CLARKE NW, *et al.* Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial 1 [J]. *Lancet*, 2016, 387(10024):1163-1177.
 - [11] KYRIAKOPOULOS CE, CHEN YH, CARDUCCI MA, *et al.* Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(11):1080-1087.
 - [12] HARSHMAN LC, CHEN YH, LIU G, *et al.* Seven-month prostate-specific antigen is prognostic in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen deprivation with or without docetaxel [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4):376-382.
 - [13] BAKER J, AJANI J, SCOTTE F, *et al.* Docetaxel-related side effects and their management [J]. *Eur J Onc Nurs*, 2009, 13(1):49-59.
 - [14] MORGANS AK, FAN KH, KOYAMA T, *et al.* Influence of age on incident diabetes and cardiovascular disease in prostate cancer survivors receiving androgen deprivation therapy [J]. *J Urol*, 2015, 193(4):1226-1231.

(收稿日期:2019-12-03; 编辑:沈玲)