

不同去势方式治疗晚期前列腺癌的现状与进展

程双蕾¹ 岳中瑾¹ 符小宝¹ 何仲宝¹ 吴恭瑾^{1△}

【摘要】 前列腺癌是老年男性常见的疾病之一,发现时多为晚期。对于晚期前列腺癌而言,其首选的治疗手段为内分泌治疗,其中以最大雄激素阻断疗法即去势+抗雄激素治疗最为常用,有关去势方式又可分为手术去势和药物去势。目前临床上对于手术或药物去势的选择虽有大量文献进行比较分析,但尚无统一的选择标准。本文就晚期前列腺癌内分泌治疗中不同去势方式的选择做一综述。

【关键词】 晚期前列腺癌;手术去势;药物去势

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.10.025

【中图分类号】 R737.25 【文献标识码】 A

Current status and progress of different methods of castration for treatment of advanced prostate cancer

CHENG Shuanglei YUE Zhongjin FU Xiaobao HE Shenbao WU Gongjin

(Department of Urology, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730030, China)

Corresponding author: WU Gongjin, E-mail: gongjinwu@126.com

Abstract Prostate cancer is one of the common diseases in the elderly. It is found mostly late. Endocrine therapy is the first choice for the treatment of advanced prostate cancer, and maximum androgen blockade therapy, namely as castration plus anti-androgen treatment is most commonly used at present. The ways of castration can be classified as surgical castration and medical castration. There is still no uniform standard, though a large amount of literature has analyzed and compared between these two methods. In this paper, the selection of different methods of castration for the treatment of advanced prostate cancer will be reviewed.

Key words advanced prostate cancer; surgical castration; medical castration

前列腺癌是老年男性的常见疾病之一,由于认知、经济等各方面原因,多数患者就诊时已为晚期,失去了根治的机会。内分泌治疗是晚期前列腺癌患者的首选治疗方案,包括应用雌激素、LHRH 类似物、抗雄激素(非甾体类抗雄激素和甾体类抗雄激素)、双侧睾丸切除术等。手术去势(双侧睾丸切除术)永久性去除睾丸产生的雄性激素,已被有效地使用了几十年,现仍认为是内分泌治疗的“黄金标准”^[1]。自药物去势(LHRH 类似物)被发现并证实和手术去势同样有效以来,药物去势已被推荐作为晚期前列腺癌的标准初始治疗方案^[2]。目前国内外已有较多关于两种去势方式对比治疗晚期前列腺癌的文献报道,但临床上对于手术去势与药物去势的选择,目前尚无统一的标准。本文就不同去势方式治疗晚期前列腺癌的现状与进展作一综述。

1 内分泌治疗晚期前列腺癌的发展简史及分类

自 1941 年发现前列腺癌的雄激素依赖性以来,内分泌治疗逐渐成为治疗晚期前列腺癌的主流趋势。手术去势长期以来被有效的应用于晚期前列腺癌的治疗,直至 1979 年促性腺激素释放激素类似物(GnRH)激动剂的应用,极大地丰富了内

分泌治疗的选择。1982 年 Labrie 提出了联合雄激素阻断疗法(combined androgen blockade, CAB),至今日,内分泌治疗方式已包括去势治疗(手术去势、药物去势、雌激素)、抗雄激素(甾体类和非甾体类)治疗、最大限度雄激素阻断(MAB)疗法、持续性雄激素阻断疗法、间歇性雄激素阻断疗法等。其中临床应用最为广泛的为去势+非甾体类抗雄激素治疗^[3,4]。

2 手术去势

自 1941 年 Huggins 等发现手术去势可延缓晚期前列腺癌的进展以来,手术去势已被有效的应用了几十年^[5]。手术去势即双侧睾丸切除,其操作简单,在腰麻或局麻下即可完成。手术去势方式包括普通双侧睾丸切除术和双侧睾丸剝除术,两种术式对于降低睾酮的作用上并无差别^[6]。但双侧睾丸剝除术仅仅是将白膜下睾丸实质剥脱,保留了白膜腔和附睾,术后阴囊外观无明显改变,患者更易于接受。因此双侧睾丸剝除术渐成为手术去势的标准术式而被广泛应用^[7]。

3 药物去势

自 1979 加拿大拉瓦尔大学医学中心首次应用 GnRH 激动剂治疗晚期前列腺患者获得成功, GnRH 激动剂在全球范围内就迅速代替了手术去势和高剂量雌激素而被用于晚期前列腺癌的治疗。由于患者无论从生理上还是心理上都很难接受切

¹兰州大学第二医院泌尿外科(兰州,730030)

[△]审校者

通信作者:吴恭瑾, E-mail: gongjinwu@126.com

除睾丸这一事实,因此 GnRH 激动剂的发现使前列腺癌的内分泌治疗发生了根本性变化,目前 GnRH 激动剂已被作为首选的初始去势治疗方式^[4]实施于临床。去势的药物包括己烯雌酚、黄体生成素释放激素类似物(LHRH-a)以及 LHRH 拮抗剂,三者在治疗效果方面无显著差异^[8]。己烯雌酚是经典的去势药物,因其具有明显的心血管毒性,目前已不作为药物去势的首要选择,研究表明^[9]己烯雌酚激素对激素非依赖性的前列腺癌具有一定疗效,故对此类患者可考虑使用。LHRH 拮抗剂使用后虽不会导致睾酮的一过性升高及临床症状的加剧,因其可产生严重的过敏反应,美国食品药品监督管理局(FDA)仅批准在无其他去势方法可选的情况下应用于晚期前列腺癌患者的治疗^[10]。目前临床上常用的去势药物为人工合成的 LHRH-a。其作用机制为刺激垂体前叶的 LHRH 受体,使之表达下调,表面受体减少,垂体分泌的 LH 减少,进而使血清睾酮水平下降至去势水平,在治疗晚期前列腺癌的疗效上与手术去势等同^[11],而不同黄体生成素释放 LHRH-a 的总体存活率差异目前尚无报道^[12],LHRH-a 注射初期由于刺激腺垂体的 LHRH 受体分泌 LH,促使睾丸产生更多的睾酮而出现一过性睾酮升高,因此,在初次用药后的两周需同时给予抗雄激素药物,可避免一过性睾酮升高导致的临床症状加剧,如急性尿潴留、骨痛、心血管疾病等。

4 手术去势与药物去势的对比

4.1 降低睾酮方面

前列腺是雄激素依赖性器官,而大部分前列腺癌细胞的生存生长需靠活性雄激素双氢睾酮^[13],故降低血清睾酮是治疗晚期前列腺癌的关键所在。去势的目的在于使血清睾酮的浓度降至去势水平,然而,睾酮的去势水平目前尚无统一标准^[14],FDA 设定睾酮浓度 $<50\text{ ng/dl}$ 为标准的去势水平^[15]。而也有研究表明睾酮水平低至 20 ng/dl 可能会有改善临床症状的效果^[16]。虽然手术去势和药物去势均可使血清睾酮的水平降至去势水平,但应用手术去势的患者血清睾酮浓度能迅速且持续下降至去势水平,因此对于临床症状严重、有脊髓压迫的患者可首选手术去势^[8]。虽然手术去势与药物去势均可使患者雄激素水平显著下降,但药物去势组下降幅度更大^[17,18]。

4.2 不良反应方面

无论手术去势还是药物去势,均会对患者造成一定的不良影响。长期的不良反应主要表现为性欲降低、勃起功能障碍、四肢乏力、抑郁等。常见的不良反应还包括阵发性潮热、乳房胀痛及女性化、骨密度下降等。药物去势治疗在早期某些患者中可表现为乳房胀痛,停药一段时间后可以缓解,进

入间歇期后性生活状况可有不同程度的恢复,而手术去势一次性完成,虽避免了长期用药的不良反应,但对性功能的影响不可逆转。Sun 等^[19]研究发现,在不良反应方面,手术去势组相比于药物去势组骨折的发生率低 23% (HR,0.77; $P=0.01$),外周动脉疾病的发生率低 35% (HR,0.65; $P=0.004$),心脏并发症的发生率低 26% (HR,0.74; $P=0.01$),且接受 GnRH 治疗 35 个月以上的患者在骨折(HR,1.80)、外周动脉疾病(HR,2.25)、静脉血栓栓塞(HR,1.52)、心脏并发症(HR,1.69)和糖尿病(HR,1.88)方面的风险最大,故其认为对于一些转移性前列腺癌患者,由于手术去势在不良反应方面发生率更低,所以手术去势的效果要优于应用 GnRH 的药物去势。

4.3 生活质量方面

对于晚期前列腺癌患者,其自然病程较长,肿瘤生长速度较慢,若合理选择治疗方案,其生存寿命相对较长,故对于晚期前列腺癌患者,不能盲目地追求患者的生存时间,提高其生活质量成为晚期前列腺癌治疗的主要目标^[20]。手术去势虽然避免了药物去势长期用药的不良反应,但手术去势除手术本身对患者产生的身心影响外,还易使患者产生较大的心理痛苦,对患者的性生活造成不可逆转的改变,易产生自卑和抑郁等心理疾病。相比于手术去势,药物去势可人为控制,不仅能够减轻患者身心痛苦,还能最大程度地改善患者的生活质量,更易为患者所接受。虽然药物去势和手术去势对晚期前列腺癌患者的机体与心理均有不同程度的影响,但药物去势对生活质量的在一定情况下可以恢复,因此考虑到患者治疗后的生活质量,药物去势可能更值得优先采用。余凯远等^[21]认为药物去势是治疗晚期前列腺癌的首选去势方法。

4.4 经济方面

经济因素是患者就医不可忽略的条件之一。前列腺癌患者确诊时大都为晚期,除与患者的自我健康意识、当地医疗水平有关外,很大程度上取决于患者所处地域的经济发展程度。手术去势通过一次手术即可完成对双侧睾丸雄性激素的阻断,避免了药物去势长期用药的花费。Mariani 等^[22]认为在合理利用有限医疗预算的情况下,对于预期短期存活的患者建议使用药物去势,而对于预期长期存活的患者建议手术去势。而 Morrison 等^[23]认为在国民医疗服务制度完善的情况下,可首选药物去势。但目前在广大基层医院及经济发展落后的地区,手术去势仍是晚期前列腺癌患者首选的治疗方式。

4.5 其他因素

虽然大部分确诊的前列腺癌患者为激素依赖型,但有报道称约有 15% 的前列腺癌细胞一开始

就不依赖于雄激素生长^[24],故对于治疗前不能确定是否为雄激素依赖型的晚期前列腺癌患者可首选药物治疗,进而一定程度上避免手术治疗可能带来的不必要的伤害。

5 最大雄激素阻断

雄激素除来源于双侧睾丸外,尚有一部分产生于人体的肾上腺,仅抑制双侧睾丸雄激素的产生,不能完全阻断雄激素的来源,故提出最大雄激素阻断疗法,旨在去除或阻断睾丸来源和肾上腺来源的雄激素,临床上常用的方法为去势加抗雄激素药物治疗^[3]。抗雄激素多应用非甾体类抗雄激素如比卡鲁胺。一些有关单纯去势和最大雄激素阻断对于晚期前列腺癌患者治疗效果的 meta 分析指出最大雄激素阻断较单纯去势疗法有微弱优势,而也有研究^[25,26]发现,最大雄激素阻断较单纯去势而言,可提高患者的总体生存期。

6 总结

雄激素阻断疗法是目前治疗晚期前列腺癌的首选治疗手段,临床上对于雄激素阻断的选择,不同地区、不同医院观点不一。在去势方面,无论手术去势还是药物去势,都会对患者产生较大的影响^[27]。药物去势虽在生活质量方面强于手术去势,但手术去势更为经济,且可避免长期用药所带来的不良反应,一定程度上更具临床实用性。所以对于两种去势方式的选择,不仅仅要考虑患者自身的意愿,还要综合考虑患者家庭经济情况及当地医院的治疗水平,以期达到最为满意的治疗效果。

[参考文献]

- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease[J]. Eur Urol, 2011, 59(1): 61—71.
- Kunath F, Grobe H R, Rucker G, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer: a Cochrane systematic review[J]. BJU Int, 2015, 116(1): 30—36.
- Ayyathurai R, Santos R L, Manoharan M. Role of maximum androgen blockade in advanced prostate cancer[J]. Indian J Urol, 2009, 25(1): 47—51.
- Labrie F. GnRH agonists and the rapidly increasing use of combined androgen blockade in prostate cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(4): R301—R317.
- 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等主编. 2014 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 72.
- Zhang X Z, Donovan M P, Williams B T, et al. Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer[J]. Urology, 1996, 47(3): 402—404.
- 蒋玉清, 吴国柱, 王伟, 等. 手术去势和药物去势治疗前列腺癌疗效的回顾性研究[J]. 河北医药, 2015, 37(21): 3234—3236.
- 孙颖浩, 高旭. 前列腺癌内分泌治疗的合理选择[J]. 现代泌尿外科杂志, 2007, 12(1): 1—3.
- Armstrong A J, Garrett-Mayer E, de Wit R, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(1): 203—211.
- Weckermann D, Harzmann R. Hormone therapy in prostate cancer: LHRH antagonists versus LHRH analogues[J]. Eur Urol, 2004, 46(3): 279—283, 283—284.
- Labrie F, Belanger A, Luu-The V, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer[J]. Endocr Rev, 2005, 26(3): 361—379.
- Seidenfeld J, Samson D J, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2000, 132(7): 566—577.
- 乔明洲, 宋歌, 张海芳. 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.
- Oefelein M G, Feng A, Scolieri M J, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making[J]. Urology, 2000, 56(6): 1021—1024.
- Novara G, Galfano A, Secco S, et al. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients[J]. Urol Int, 2009, 82(3): 249—255.
- Crawford E D, Moul J W, Sartor O, et al. Extended release, 6-month formulations of leuprolide acetate for the treatment of advanced prostate cancer: achieving testosterone levels below 20 ng/dl[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(9): 1465—1474.
- van der Sluis T M, Bui H N, Meuleman E J, et al. Lower testosterone levels with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy than with surgical castration: new insights attained by mass spectrometry[J]. J Urol, 2012, 187(5): 1601—1606.
- 华立新, 吴宏飞, 眭元庚, 等. 药物去势和手术去势对前列腺癌患者性激素的影响[J]. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(12): 812—815.
- Sun M, Choueiri T K, Hamnvik O P, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen-deprivation therapy. [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(4): 500—507.
- Burki T K. Variation in prostate cancer management[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10): e419.
- 余凯远, 翁志梁, 王思齐, 等. 间歇性与持续性雄激素阻断治疗晚期前列腺癌疗效比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 2006, 27(11): 761—764.
- Mariani A J, Glover M, Arita S. Medical versus surgical androgen suppression therapy for prostate cancer: a

10-year longitudinal cost study[J]. J Urol, 2001, 165(1): 104–107.

23 Morrison B F, Aiken W D, Reid M E. Impact of the National Health Fund policy on hormone treatment for prostate cancer in Jamaica[J]. Rev Panam Salud Publica, 2011, 29(6): 404–408.

24 Chen C D, Welsbie D S, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy[J]. Nat Med, 2004, 10(1): 33–39.

25 Calais da Silva F, Calais da Silva F M, Gonçalves F, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Uroncological Group[J]. Eur Urol, 2014, 66(2): 232–239.

26 Kang Y J, Kim K H, Lee K S. Efficacy of Bicalutamide 150-mg Monotherapy Compared With Combined Androgen Blockade in Patients With Locally Advanced Prostate Cancer[J]. Korean J Urol, 2014, 55(5): 315–320.

27 Bourke L, Kirkbride P, Hooper R, et al. Endocrine therapy in prostate cancer: time for reappraisal of risks, benefits and cost-effectiveness [J]? Br J Cancer, 2013, 108(1): 9–13.

(收稿日期:2016-06-19)

转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗顺序与策略

龚玉雯¹ 庞阳阳¹ 景锁世¹ 彭程¹ 田跃军¹ 王志平^{1△}

〔摘要〕 我国前列腺癌发病率呈逐年上升趋势,且大多数在发现时已处于中晚期,去势治疗(ADT)是目前治疗进展期前列腺癌的标准治疗方法,但在经历 18~24 个月的中位有效期之后,几乎所有患者都会激素抵抗大多数患者发展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC),并且多数患者伴有骨转移以及远处脏器转移。虽然多西他赛一直作为一线治疗方案,但对于转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的治疗仍然是一大难点。近几年一些新药物的出现,一些大型临床研究的支持,使得对 mCRPC 的治疗有了很大的突破,但合适的治疗策略、治疗顺序仍有很大 的争论。在此篇综述中将对 mCRPC 的治疗进展做一个探讨,并提出合理的治疗策略。

〔关键词〕 转移性去势抵抗性前列腺癌;化疗;靶向治疗;免疫治疗;核素治疗

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.10.026

〔中图分类号〕 R737.25 〔文献标识码〕 A

Optimal sequence and combination strategies of metastatic castration-resistant prostate cancer

GONG Yurwen PANG Yangyang JING Suoshi PENG Cheng
TIAN Yuejun WANG Zhiping

(Research Institute of Urology, Second Hospital of Lanzhou University, Key Laboratory of Urological Disease of Gansu Province, Gansu Nephro-Urological Clinical Center, Lanzhou, 730030, China)

Corresponding author: WANG Zhiping, E-mail: erywzp@lzu.edu.cn

Abstract The incidence of prostate cancer shows a rising trend and most patients are diagnosed at an advanced stage in China. Androgen deprivation therapy is regarded as the standard treatment for advanced disease, but nearly all of the patients will finally reach a state of castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone and visceral metastasis. Although docetaxel has been used as first-line therapy, the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) remains a challenge. In recent years, several new therapeutic drugs show a survival benefit in large trials. However, optimal sequence and combination strategies remain controversial. In this review, we summarize the recent progress of the therapy and clinical trials of mCRPC as well as discuss the rational strategies for mCRPC.

Key words metastatic castration-resistant prostate cancer; chemotherapy; targeted therapy; immunotherapy; radionuclide therapy

¹兰州大学第二医院泌尿外科研究所,甘肃省泌尿系疾病研究重点实验室,甘肃省泌尿系疾病临床医学中心(兰州, 730030)

[△]审校者

通信作者:王志平, E-mail: erywzp@lzu.edu.cn

前列腺癌目前是男性中第二常见的癌症,是导致男性死亡的第五大癌症(占男性死亡人数的 6.6%)。近年来,发达地区的死亡率呈降低的趋势,