

# 培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的临床观察

余沁楠<sup>1</sup> 侯国栋<sup>1</sup> 唐钊<sup>1</sup> 薛向东<sup>1</sup> 刘洁<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:观察培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗治疗多西他赛联合泼尼松治疗后发展为转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的临床效果及安全性。方法:选取2012年1月~2015年1月在我院因多西他赛联合泼尼松治疗后发展为mCRPC患者82例为研究对象,患者均采用培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗方案进行治疗,观察治疗后的临床效果及用药安全性。结果:82例mCRPC患者中68例完成治疗周期,8例终止治疗;68例治疗后T-PSA下降率 $\geq 50\%$ 的患者共38例,PSA临床治疗有效率为55.88%,58例骨痛患者中疼痛评分下降者22例,下降率为37.93%,46例实体瘤转移病灶可测量者根据RECIST评估缓解率为32.61%;治疗中白细胞下降、中性粒细胞减少、胃肠道反应和疲乏等常见不良反应3~4级发生率分别为15.85%、15.92%、28.06%和18.29%,患者上述毒副反应均可耐受。结论:培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗治疗多西他赛联合泼尼松治疗后进展为mCRPC的临床效果较好,且毒副作用较低,安全性较高,值得在临床上推广和使用。

**[关键词]** 培美曲塞;奥沙利铂;转移性去势抵抗性前列腺癌;临床观察

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.06.006

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** A

## Clinical observation of second-line chemotherapy of pemetrexed combined with oxaliplatin in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer

YU Qinnan HOU Guodong TANG Zhao XUE Xiangdong LIU Jie

(Department of Urology I, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan, 453100, China)

Corresponding author: YU Qinnan, E-mail: yuqinnan007@163.com

**Abstract Objective:** To observe the clinical efficacy and safety of second-line chemotherapy of pemetrexed combined with oxaliplatin in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) after treatment of docetaxel. **Method:** Eighty-two patients with mCRPC after treatment of docetaxel and prednisone in our hospital from January 2012 to January 2015 were selected. All patients were treated with pemetrexed combined with oxaliplatin. The clinical effects and safety of medication after treatment were observed. **Result:** Sixty-eight patients completed the treatment cycle and 8 patients were discontinued; 38 patients had a decrease of T-PSA $\geq 50\%$  after treatment. The effective rate of PSA was 55.88%, and 58 patients had bone pain. Twenty-two patients with reduced pain scores were included in the study, and the rate of decline was 37.93%. Forty-six patients with measurable solid metastases could be measured with a remission rate of 32.61% according to RECIST. The incidence of grade 3 to 4 common adverse reactions such as leukopenia, neutropenia, gastrointestinal reactions and fatigue during treatment were 15.85%, 15.92%, 28.06%, and 18.29%, respectively. However, these toxic and side effects were tolerable. **Conclusion:** The second-line chemotherapy of pemetrexed combined with oxaliplatin for the treatment of mCRPC after treatment of docetaxel combined with prednisone has better clinical efficacy, lower toxic and side effects, and higher safety. It is worthy of promotion and use in clinical practice.

**Key words** pemetrexed; oxaliplatin; metastatic castration-resistant prostate cancer; clinical observation

前列腺癌是我国老年男性人群中较常见的恶性肿瘤,且随着人口老龄化的不断加剧,该病的发病率呈逐年上升趋势,该病发病隐匿,多数患者在临床初诊时已属于中晚期并伴随转移。内分泌治疗是中晚期转移性前列腺癌的主要治疗方法,但绝大多数患者在治疗3年内由缓解期发展成转移性

去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)<sup>[1]</sup>。目前,临床治疗mCRPC以多西他赛为主,能在一定程度上延长患者的生存期,已成为一线化疗药物,但该药疗效十分有限,在治疗失败后患者已无特效药医治,临床死亡率极高<sup>[2]</sup>。培美曲塞联合奥沙利铂已成为胃肠肿瘤二线化疗的常用方案,具有一定的临床疗效。我院根据近几年的临床用药研究,采用培美曲塞与奥沙利铂联合作为mCRPC的二线化疗方案,

<sup>1</sup>新乡医学院第一附属医院泌尿外科(河南新乡,453100)  
通信作者:余沁楠, E-mail: yuqinnan007@163.com

取得了较好的临床效果,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2012 年 1 月~2015 年 1 月在我院治疗的 82 例 mCRPC 患者为研究对象。患者年龄 55~80 岁,中位年龄 72 岁;出现骨转移 76 例,肺转移 18 例,肝转移 7 例,伴有骨痛患者 64 例。患者均为多西他赛联合泼尼松治疗后发展成为 mCRPC。

### 1.2 入选和排除标准

入选标准:①患者均经病理证实为前列腺癌且影像学或骨扫描明确有转移性病灶;②所有患者 mCRPC 诊断均符合《中国去势抵抗性前列腺癌诊治专家共识》中的相关诊断标准<sup>[3]</sup>;③本研究的二线治疗方案均经家属或患者本人同意并签字。排除标准:①伴有严重心肝肾及骨髓等器质性疾病者;②患者生存时间在 3 个月以下及伴有先天性精神障碍者;③中枢神经系统转移及伴有其他恶性肿瘤者。

### 1.3 方法

所有患者均进行培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗,将注射用培美曲塞二钠以 500 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,同时将奥沙利铂按 100 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,以 21 d 为 1 个治疗周期。治疗时加用叶酸和地塞米松常规处理。在治疗时应保证化疗药物的剂量强度,根据血液学毒性和中性粒细胞计数等调整治疗周期。

### 1.4 疗效评定标准和观察指标

疗效评定标准:①治疗后根据 T-PSA 下降率评定疗效:T-PSA 下降率>50%为有效,T-PSA 下降率在 0~50%为稳定,T-PSA 下降率<0 视为进展<sup>[4]</sup>。②可测量转移病灶评价标准:根据实体瘤治疗疗效标准(RECIST)分为完全缓解、部分缓解和

病灶稳定、病灶进展。

观察指标:①统计患者治疗后 T-PSA 下降率和 RECIST;②根据 NRS 评估患者疼痛分数;③根据 CTCAE 评价治疗时出现的不良反应并分级。

## 2 结果

### 2.1 患者整体治疗情况

在接受培美曲塞联合奥沙利铂治疗的 82 例 mCRPC 患者中,8 例患者因疾病进展终止治疗,6 例患者不能耐受治疗不良反应停药(其中 2 例治疗 6 周期,4 例治疗 5 周期),其余 68 例患者均完成治疗周期。

### 2.2 临床疗效

对完成治疗周期的 68 例患者进行临床疗效评价,治疗后 T-PSA 下降率≥50%的患者 38 例,临床治疗有效率为 55.88%;T-PSA 下降率在 0~50% 16 例,占 23.53%,未下降 14 例,占 20.59%。除终止治疗的 8 例患者外,74 例患者中伴有骨痛 58 例,其中疼痛评分下降者 22 例,下降率为 37.93%;而疼痛评分稳定和升高者分别为 17 例和 19 例,分别占 29.31%和 32.76%。根据 RECIST 评估,实体瘤转移病灶可测量者共 46 例,其中完全缓解 3 例,部分缓解 12 例,缓解率为 32.61%,病情稳定和进展分别为 15 例和 16 例,分别占 32.61%和 34.78%。

### 2.3 不良反应发生情况

82 例患者在接受培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗过程中均出现各种不良反应,其中最常见不良反应为白细胞下降、中性粒细胞减少、胃肠道反应和疲乏,上述不良反应 3~4 级发生率分别为 15.85%、15.92%、28.06%和 18.29%。其中 6 例患者因出现不良反应而停药。见表 1。

表 1 患者不良反应发生情况

不良反应	例(%)			
	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞下降	31(37.80)	21(25.61)	9(10.98)	4(4.87)
中性粒细胞减少	36(43.90)	13(15.85)	8(9.76)	8(9.76)
肝功能损害	11(13.41)	8(9.76)	0	0
恶心呕吐	24(29.27)	13(15.85)	9(10.98)	0
腹泻	22(26.83)	12(14.63)	7(8.54)	7(8.54)
肾功能损害	12(14.63)	6(7.31)	0	0
疲乏	27(32.93)	11(13.41)	15(18.29)	0

## 3 讨论

晚期前列腺癌在初期治疗时以内分泌治疗为主,其有效率可达 90%以上,但大多数患者在内分泌去势治疗 3 年内即发展为 mCRPC,目前 mCRPC 临床治疗有限,患者预后较差,已成为患

者死亡的主要原因。多西他赛与其他化疗药合用目前被证实能改善 mCRPC 患者预后和延长生存期<sup>[5]</sup>。但多西他赛的一线化疗药物治疗 mCRPC 无效后,其他新开发的化疗药物如卡巴他赛、蒽杂鲁胺等治疗效果十分有限,所以对多西他赛一线治

疗后发展为 mCRPC 的患者行二线治疗具有重要意义,但二线治疗方法的选择是目前临床医师所面临的一项重大挑战。

mCRPC 目前认为是由于雄激素受体及基因发生扩增和突变以及共调节因子出现异常导致<sup>[6]</sup>。培美曲塞是近些年临床上较常用的抗叶酸制剂,属于多靶点化疗药,该药的作用机制主要是将肿瘤细胞内叶酸的正常代谢过程进行破坏,特别是对细胞复制过程中的多种关键酶活性进行抑制,进而减少细胞 DNA 和 RNA 的合成,最后达到抑制肿瘤细胞生长的目的<sup>[7]</sup>。奥沙利铂属于第 3 代抗肿瘤药物,该药产生的烷基化物能与肿瘤细胞的 DNA 结合导致 DNA 在链内和链间发生交联反应,进而干扰肿瘤细胞的正常分裂,达到抑制肿瘤细胞生长的疗效<sup>[8]</sup>。研究表明,培美曲塞与铂类药物联合使用治疗肿瘤时具有协同作用,培美曲塞联合奥沙利铂治疗 mCRPC 时 PSA 下降率明显高于上述单一药物治疗后 PSA 下降率<sup>[9]</sup>。本研究结果显示培美曲塞联合奥沙利铂治疗 mCRPC 后 T-PSA 下降率 > 50% 的有效率高达 55.88%,患者疼痛评分下降率 37.93%,RECIST 缓解率也达 32.61%。

相关文献报道,在使用培美曲塞联合奥沙利铂治疗 mCRPC 时 III~IV 级毒副反应的发生率较低,患者对毒副反应耐受较好<sup>[10]</sup>。本研究显示在治疗中白细胞下降、中性粒细胞减少、胃肠道反应和疲乏等常见不良反应 3~4 级发生率分别为 15.85%、15.92%、28.06% 和 18.29%,上述毒副反应均在耐受范围,说明培美曲塞联合奥沙利铂治疗 mCRPC 具有较高的安全性。

综上所述,培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗治疗多西他赛联合泼尼松治疗进展为 mCRPC 的临床效果较好,且毒副反应较低,值得在临床上推广和使用。

[参考文献]

- 1 Eymard J C, Oudard S, Gravis G, et al. Docetaxel re-introduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study[J]. *BJU Int*, 2010, 106(7): 974-978.
- 2 Templeton A J, Vera-Badillo F E, Wang L, et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(12): 2972-2977.
- 3 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.
- 4 蔡忠, 陈焯, 周继陶, 等. 吉西他滨联合替吉奥对多西他赛治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌的疗效观察[J]. *华西医学*, 2017, 32(11): 1730-1733.
- 5 关维民, 王斌, 徐衍盛, 等. 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.
- 6 Attard G, Richards J, de Bono J S. New strategies in metastatic prostate cancer: targeting the androgen receptor signaling pathway[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1649-1657.
- 7 邓文霞, 汪金云. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期肺腺癌的临床观察[J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(12): 1589-1591.
- 8 闫海山. 奥沙利铂联合卡培他滨治疗 45 例晚期胃癌的疗效探讨[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(7): 115-116.
- 9 Dorff T B, Tsao-Wei D D, Groshen S, et al. Efficacy of oxaliplatin plus pemetrexed in chemotherapy pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11(4): 416-422.
- 10 冯建勇, 陶晶, 沈志远, 等. 培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗治疗转移性去势抵抗性前列腺癌初步观察[J]. *中国男科学杂志*, 2016, 30(7): 8-10.

(收稿日期: 2018-03-12)

(上接第 437 页)

- 14 Vasavada S R, Dobbs R W, Kajdacsy-Balla A A, et al. Inflammation on Prostate Needle Biopsy is Associated with Lower Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis[J]. *J Urol*, 2018, 199(5): 1174-1181.
- 15 Ceylan Y, Günlüsoy B, Degirmenci T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and neutrophil-to-monocyte rates in the decision for a prostate re-bopsy in patients with a previous benign pathology and consistently 2.5-10 ng/ml PSA value[J]. *Arch Esp Urol*, 2016, 69(9): 627-635.
- 16 Elzanaty S, Rezanezhad B, Borgquist R. Association be-

- tween PSA Levels and Biomarkers of Subclinical Systemic Inflammation in Middle-Aged Healthy Men from the General Population[J]. *Curr Urol*, 2016, 9(3): 148-152.
- 17 Gallo L. The Effect of a Pure Anti-inflammatory Therapy on Reducing Prostate-specific Antigen Levels in Patients Diagnosed With a Histologic Prostatitis[J]. *Urology*, 2016, 94: 198-203.

(收稿日期: 2018-10-23)