

转移性去势抵抗性前列腺癌多西他赛/泼尼松 治疗失败后加用雌二醇氮芥的疗效和安全性： 单中心回顾性研究

沈志远¹ 陶晶¹ 徐骏¹ 盛璐¹ 张正望¹ 张豪杰¹ 丁海雍¹ 钱伟庆¹ 孙忠全¹

[摘要] 目的:研究雌二醇氮芥/多西他赛/泼尼松(Estramustine/Prednisone/Docetaxel,E/D/P)联合治疗多西他赛/泼尼松(Prednisone/Docetaxel,D/P)失败后转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者的疗效和安全性。方法:2005年11月~2015年7月我院40例D/P治疗失败的mCRPC患者接受了E/D/P联合治疗方案。将血清PSA水平降低50%作为主要终点。并对其化疗毒性进行评价。结果:所有患者接受了185个周期的E/D/P治疗。40例均符合安全性评价,35例符合疗效评价。总中位无生化进展生存期为17.1周,中位总生存期为85.7周,62.8%(22/35)的患者有治疗应答,E/D/P应答者的总生存期明显优于E/D/P无应答者(104.6周 vs. 65.1周)。尽管在15%的患者中有3~4级的嗜中性粒细胞减少症,但这种联合治疗方案总体上是可耐受的。结论:回顾性资料表明,雌二醇氮芥能有效逆转多西他赛的耐药性,延长生存期。E/D/P联合治疗D/P失败后的mCRPC患者的治疗效果明显,且毒性可接受。

[关键词] 去势抵抗性前列腺癌;二线化疗;雌二醇氮芥;多西他赛;泼尼松

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.03.003

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Addition of estramustine to prednisone/docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after P/D failure: a single-center experience

SHEN Zhiyuan TAO Jin XU Jun SHEN Lu ZHANG Zhengwang
ZHANG Haojie DING Haiyong QIAN Weiqing SUN Zhongquan

(Department of Urology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, China)

Corresponding author: SUN Zhongquan, E-mail: drzhongquan@sina.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of Estramustine/Prednisone/Docetaxel combination(E/P/D) as salvage chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer(mCRPC) after the failure of Prednisone/Docetaxel(P/D). **Method:** Forty mCRPC patients for whom P/D treatment had failed received E/P/D treatment between November 2005 to July 2015. A decrease of >50% in serum PSA level was set as the primary endpoint. The toxicity profiles were also reviewed. **Result:** Patients received a total of 185 cycles of E/P/D treatment. All 40 cases were eligible for safety analysis, and 35 cases were eligible for the evaluation of treatment effect. The median biochemical progression-free survival was 17.1 weeks, and the median overall survival was 85.7 weeks. Furthermore, 62.8%(22/35) patients had treatment response, and the overall survival in responders to E/P/D therapy was significantly better than that in nonresponders. Despite grade 3-4 neutropenia in 15% of patients, this combination was in general tolerable. **Conclusion:** Retrospective data indicated estramustine effectively reverse resistance of docetaxel and prolonging survival. E/P/D combination is relatively active with acceptable toxicity profile as salvage treatment for mCRPC patients after the failure of P/D.

Key words castration-resistant prostate cancer; second line chemotherapy, estramustine; docetaxel; prednisone

对于去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer,CRPC)患者来说,治疗仍然是一个难题。化疗是主要的临床治疗方案之一,包括一线的多西他赛,同时有卡巴他赛,米托蒽醌等二线化

疗方案^[1]。基于两项大规模的随机多中心三期临床研究的结^[2-3],2004年,美国FDA批准使用多西他赛/泼尼松(Prednisone/Docetaxel,D/P)治疗晚期前列腺癌。D/P被认为是转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer,mCRPC)的标准方案。尽管目前mCRPC可使用阿比特龙、恩杂鲁胺和镭223等治疗^[4],多

¹复旦大学附属华东医院泌尿外科(上海200040)
通信作者:孙忠全,E-mail:drzhongquan@sina.com

西他赛仍是主要的治疗方法。特别是最近的研究显示,多西他赛显著延长了转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC)的总生存^[5]。

雌二醇氮芥作为抗微管药物之一,长期以来一直是CRPC的替代化疗药物。这种药物的作用机理是通过与微管蛋白结合而影响微管聚合^[6]。临床前研究显示多西他赛和雌二醇氮芥对LNCaP细胞具有协同抑制作用^[7]。多篇临床研究也显示,CRPC患者采用多西他赛和雌二醇氮芥联合治疗优于单独应用多西他赛治疗^[8-10]。因此,对D/P耐受的mCRPC患者加入雌二醇氮芥进行二线化疗,在理论上是可行的。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2005年11月~2015年7月我院40例D/P治疗失败的mCRPC患者接受雌二醇氮芥/多西他赛/泼尼松(Estramustine/Prednisone/Docetaxel, E/D/P)方案作为疾病进展时的挽救性化疗方案。入选标准:一般情况良好(ECOG 0~2分);良好的骨髓功能(中性粒细胞数 $>1\ 500/\text{mm}^3$ 、血小板数 $>10^5/\text{mm}^3$);肝和肾功能可以耐受化疗(血清胆红素 <1.5 倍和转氨酶 <2 倍的正常上限,肌酐 <1.5 倍的正常上限)。

1.2 方法

最后一次使用D/P后的4~5周开始E/D/P。每个E/D/P治疗周期为21d。患者接受2h的多西他赛静脉输注($75\text{ mg}/\text{m}^2$),第1~5天口服雌二醇氮芥($280\text{ mg}, \text{bid}$),从第1天开始连续服用口服泼尼松($5\text{ mg}, \text{bid}$)。输注多西他赛前常规进行预处理,预防过敏反应和呕吐。10~12个周期后治疗完成。当疾病进展、出现无法耐受的不良反应或患者选择放弃时停止治疗。

1.3 随访及观察指标

使用由美国国立卫生研究院、国家癌症研究所发布的常见不良反应事件评价标准对化疗毒性进行分级^[11]。为确保足够的剂量强度,每个患者满足下列条件时才能继续治疗:非血液毒性0~1级,绝对中性粒细胞数 $>1\ 500/\text{mm}^3$ 、血小板数 $>10^5/\text{mm}^3$ 。

本研究的主要终点是根据前列腺癌临床试验工作组3指导的PSA应答^[2-3],定义是PSA下降超过50%,并维持至少1个周期。完成至少2个周期的患者被认为是可评估的。其他指标包括无生化进展生存期(BPFS)、总生存期(OS)、客观应答率和化疗毒性。疾病进展被定义为:从治疗开始,首次PSA增加 $>25\%$,且高于最低点 $2\text{ ng}/\text{mL}$,并间隔 >3 周后再次确认^[12]。PSA应答的持续时间被定义为从第1个周期开始到PSA从最低点上升

25%的时间。对于有可测量或可评估病灶的患者,新病灶的出现或一个或多个先前病灶的进展被认为是客观进展。根据RECIST标准对可测量的病灶进行客观应答评价^[13]。

1.4 统计学方法

应用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验或秩和检验;计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验或Fisher检验。用 χ^2 检验分析PSA应答的相关因素,采用Kaplan-Meier法评价患者整体生存率,采用log-rank检验确定差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

40例患者中位年龄为72(58~83)岁,研究开始时的中位PSA为 $88.0(1.7\sim 998.0)\text{ ng}/\text{mL}$ 。40例有骨转移,7例有可测量病灶。所有患者在D/P治疗前都接受了雄激素阻断和雄激素受体阻滞剂撤退治疗。在雄激素受体阻滞剂撤退治疗失败后,40例患者至少接受过1次其他激素治疗,只有1例患者只接受雌二醇氮芥治疗。在40例患者中,35例可进行疗效评估。在E/D/P开始前,该35例患者接受D/P治疗的中位周期数为4(3~27)次,其中13例对D/P治疗无效(6例PSA降低 $<50\%$,7例无减少),22例D/P治疗有效。

2.2 治疗管理

患者接受E/D/P治疗总周期185(1~17)次,68.9%的治疗周期按预定时间进行,31.1%的治疗周期因化疗毒性、患者要求或其他原因延迟进行。多西他赛和雌二醇氮芥剂量均未减少。18例未完成预定10周期化疗,停药原因包括:4例PSA不下降,8例PSA下降 $<50\%$,3例虽有PSA应答但体力情况变差,1例严重疲劳,2例按患者要求停药。

2.3 毒性

所有患者均符合安全评价。血液毒性以中性粒细胞减少为主,占17.5%,其中5%为3~4级,1例因粒缺性发热而退出;贫血占12.5%,其中2.5%为3级;血小板减少占2.5%,无3~4级。非血液学毒性为轻中度,基本为1~2级,包括恶心(25.0%)、疲劳(12.5%)、水肿(12.5%)和神经毒性(5%)。见表1。唯一的3级事件是心脏毒性,导致1例患者退出。

2.4 疗效

1例失访,4例接受1个周期治疗后退出现,35例患者符合疗效评价标准。22(62.8%)患者PSA水平降低 $>50\%$ 。对先前D/P治疗有效和无效的患者,生化应答率分别为64.7%(11/17)和61.1%(11/18)。在7例可测量病灶的患者中,1例有肺

转移的患者在 1 个周期后退出,其余 6 例患者可进行可测量病灶疗效评估,3 例 SD(稳定疾病),3 例 PR(部分应答)。

我们随后分析了与 PSA 应答相关的几个因素。年龄、E/D/P 治疗开始时血清 PSA 水平、体能状态(ECOG)评分、雌二醇氮芥或 D/P 的治疗应答、D/P 化疗周期数等因素对 E/D/P 治疗应答无显著影响。见表 2。

表 1 E/P/D 化疗毒性 例(%)

指标	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
中性粒细胞	4(10.0)	1(2.5)	1(2.5)	1(2.5)
血红蛋白	5(12.5)	2(5.0)	1(2.5)	0
血小板	1(2.5)	0	0	0
水肿	3(7.5)	2(5.0)	0	0
腹泻	1(2.5)	0	0	0
便秘	0	1(2.5)	0	0
恶性	5(12.5)	3(7.5)	1(2.5)	1(2.5)
呕吐	3(7.5)	2(5.0)	1(2.5)	0
乏力	1(2.5)	4(10.0)	0	0
黏膜炎	2(5.0)	2(5.0)	0	0
神经毒性	2(5.0)	0	0	0
肝脏毒性	2(5.0)	0	0	0

表 2 D/P/E 应答者和非应答者的临床特征

项目	应答者 (n=22)	非应答者 (n=13)	P
年龄/岁	72(58,83)	74(59,82)	0.87
PSA/(ng · mL ⁻¹)	89(4,526)	82.7(1.7,909.0)	0.63
ECOG 评分/分			0.16
0~1	9	8	
2	13	5	
内分泌治疗周期/次	3(1,3)	2(2,4)	0.13
D/P 化疗后 PSA 应答			0.82
是	11	7	
否	11	6	
D/P 化疗周期/次	4(3,13)	4(3,27)	0.45

E/D/P 治疗的无生化进展和总生存中位时间分别为 17.1(3~93)周和 85.7(12.4~342.4)周,应答组的中位 BPFs 和 OS 分别为 22.3(8.0~93.0)周和 104.6(18.0~342.4)周,非应答组的中位 BPFs 和 OS 分别为 4.1(3.0~29.0)周和 65.1(12.4~146.1)周。E/D/P 应答组的 OS 优于 E/D/P 无应答组,见图 1。

3 讨论

多西他赛联合泼尼松方案是 mCRPC 的一线化疗方案。由于 mCRPC 原发性或获得性对多西他赛耐药,最终疾病进展。从生物学上讲,一些晚期前列腺癌具有神经内分泌特征。因此,选择联合铂类疗法是合理的,然而文献报道显示多西他赛联

合卡铂二线治疗 34 例多西他赛耐药的 mCRPC 患者的效果并不满意,仅有 18% 的 PSA 应答率和 12.4 个月的中位生存期^[14]。一项大规模随机 III 期临床试验结果显示对比米托蒽醌联合泼尼松方案,卡巴他赛联合泼尼松可以延长多西他赛治疗后进展的 mCRPC 患者生存,降低 30% 死亡风险。然而,卡巴他赛治疗有明显的毒副作用,8% 的患者发生发热性中性粒细胞减少患者,18% 的患者因为毒副作用退出,5% 的患者在最后一次化疗的 30 d 内死亡^[15]。

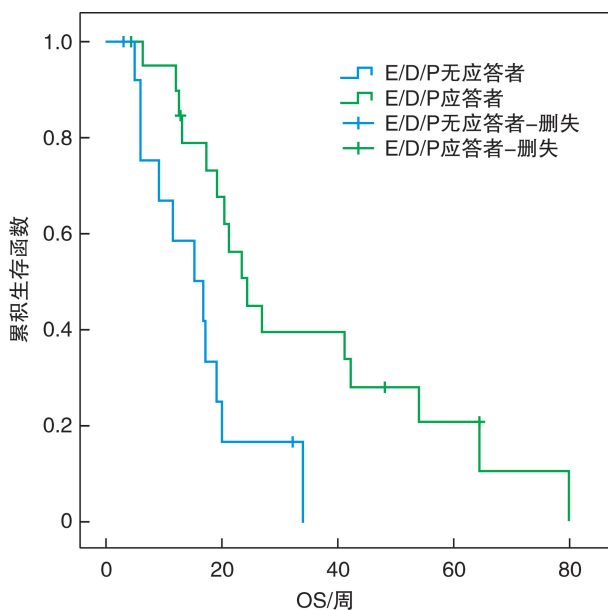


图 1 E/P/D 应答者 OS 明显优于 E/P/D 无应答者

近期 CHAARTED 研究取得了重大突破,在高转移负荷的激素敏感性前列腺癌中,与内分泌治疗相比,多西他赛和内分泌联合治疗可延长患者中位 OS 达 17 个月,疗效非常显著,巩固了多西他赛在晚期前列腺癌中的主导地位^[5]。因此目前对多西他赛的耐药性机制研究也比较热门^[16]。

雌二醇氮芥作为微管抑制剂,已用于 CRPC 治疗多年。一项荟萃分析表明,多西他赛、紫杉醇、伊沙匹隆和长春花碱等药物联合雌二醇氮芥后,抗肿瘤活性增加^[10]。另一方面,雌二醇氮芥/多西他赛的联合抗肿瘤作用已经被多项临床前和临床研究证实^[9-10]。此外,雌二醇氮芥/多西他赛与 CRPC 患者的生存改善有关^[3]。并且,文献报道 E/D/P 是可耐受的^[17]。基于以上证据,我们假设 D/P 治疗失败的 mCRPC 患者加入雌二醇氮芥后能取得获益,E/D/P 作为挽救治疗方案可以在可耐受的基础上实现生存改善。

我们的前期研究发现采用 E/D/P 二线化疗,6 例可评估的患者中有 5 例 PSA 水平降低超过

50%,这个结论是令人鼓舞的^[18]。因此,本研究纳入了更多患者,结果发现整体治疗有效率达到62.8%(22/35)。无论患者是否对一线D/P治疗有效,在加入雌二醇氮芥后均有治疗效果,且E/D/P应答者的整体生存率明显优于非应答者。但是通过亚组分析,没有发现有助于鉴别E/D/P应答的相关指标。

有趣的是,Caffo等^[19]也用类似的治疗策略得到了类似的结果,该作者对多西他赛耐药的患者,采用雌二醇氮芥/多西他赛方案二线化疗(多西他赛70 mg/m²,d2;雌二醇氮芥840 mg/d,d1~5;21 d为1周期),在25例可评估的患者中,有52%的患者有生化应答。

E/D/P的不良反应主要为轻到中度。中性粒细胞减少症并不常见,部分原因是这些患者已经经历过多西他赛化疗,对化疗的耐受性较好。另外,既往的研究显示雌二醇氮芥对化疗引起的骨髓抑制可能有保护作用。此外,胃肠道毒性主要与雌二醇氮芥有关。本研究观察到的3~4级毒性发生率与Caffo等^[19]的研究相似(15.0% vs. 11.1%)。

综上所述,E/D/P联合治疗是一种相对有效的治疗方案,其毒性可接受,可作为mCRPC患者D/P失败后的挽救治疗选择之一。

[参考文献]

- 1 郝斌,马志方. 去势抵抗性前列腺癌化疗及其新进展[J]. 临床泌尿外科杂志,2015,30(1):83-87.
- 2 Tannock IF,de Wit R,Berry WR,et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer[J]. N Engl J Med,2004,351(15):1502-1512.
- 3 Petrylak DP,Tangen CM,Hussain MH,et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer[J]. N Engl J Med,2004,351(15):1513-1520.
- 4 周世豪,陈国俊. 去势抵抗性前列腺癌的治疗进展[J]. 临床泌尿外科杂志,2017,32(3):241-244.
- 5 Sweeney CJ,Chen YH,Carducci M,et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer[J]. N Engl J Med,2015,373(8):737-746.
- 6 Jordan MA. Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin[J]. Curr Med Chem Anticancer Agents,2002,2(1):1-17.
- 7 Sinibaldi VJ,Carducci MA,Moore-Cooper S,et al. Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma[J]. Cancer,2002,94(5):1457-1465.
- 8 Caffo O,Sava T,Comploj E,et al. Docetaxel, with or without estramustine phosphate, as first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: results

of a multicentre, randomized phase II trial[J]. BJU Int,2008,102(9):1080-1085.

- 9 Eymard JC,Priou F,Zannetti A,et al. Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer[J]. Ann Oncol,2007,18(6):1064-1070.
- 10 Fizazi K,Le Maitre A,Hudes G,et al. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet Oncol,2007,8(11):994-1000.
- 11 Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE). https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf[Z]. 2017.
- 12 Scher H I,Morris M J,Stadler W M,et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3[J]. J Clin Oncol,2016,34(12):1402-1418.
- 13 Eisenhauer EA,Therasse P,Bogaerts J,et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline(version 1.1)[J]. Eur J Cancer,2009,45(2):228-247.
- 14 Ross RW,Beer TM,Jacobus S,et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel[J]. Cancer,2008,112(3):521-526.
- 15 de Bono JS,Oudard S,Ozguroglu M,et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial[J]. Lancet,2010,376(9747):1147-1154.
- 16 Magadoux L,Isambert N,Plenchette S,et al. Emerging targets to monitor and overcome docetaxel resistance in castration resistant prostate cancer (review)[J]. Int J Oncol,2014,45(3):919-928.
- 17 Oudard S,Banu E,Beuzeboc P,et al. Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine, and prednisone versus mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer[J]. J Clin Oncol,2005,23(15):3343-3351.
- 18 孙忠全,丁海雍,张正望,等. 多西他赛加泼尼松3周方案失败后联合雌二醇氮芥治疗激素难治性前列腺癌[J]. 世界肿瘤杂志,2008,7(1):13-15.
- 19 Caffo O,Sava T,Comploj E,et al. Estramustine plus docetaxel as second-line therapy in patients with hormone-refractory prostate cancer resistant to docetaxel alone[J]. Urol Oncol,2010,28(2):152-156.