

PSA 倍增时间对去势抵抗性前列腺癌患者 多西他赛化疗后总生存期的影响*

戴波^{1,2} 瞿元元^{1,2} 孔蕴毅^{2,3} 叶定伟^{1,2} 姚旭东^{1,2} 张世林^{1,2} 张海梁^{1,2} 马春光^{1,2}

[摘要] 目的:探讨化疗前 PSA 倍增时间(PSADT)对接受多西他赛化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者总生存期(OS)的影响。方法:回顾性分析 2005 年 11 月~2011 年 9 月接受多西他赛化疗的 115 例 mCRPC 患者资料。115 例患者均有骨转移,其中 16 例患者伴有内脏器官转移。115 例随访 45(2~74)个月,对可能影响化疗疗效的因素进行单因素生存分析,并对其中有统计学意义的指标进行多因素分析。生存函数分析运用 Kaplan-Meier 法,采用 Log-rank 法进行显著性检验。结果:至随访截止日期,115 例中 87 例死亡,28 例生存。接受多西他赛化疗 1~16 个疗程,平均 6 个疗程。全组患者中位 OS 为(17.0±1.9)个月。单因素生存分析显示:化疗前基线 PSA 值、化疗前 PSADT、基线血红蛋白(Hb)浓度、ECOG 评分、激素敏感时间及化疗周期数与 mCRPC 患者多西他赛化疗后 OS 相关。化疗前 PSADT<46.3 d 和 PSADT≥46.3 d 组中位 OS 分别为(14.0±2.1)个月和(23.0±2.2)个月(差异有统计学意义, $P<0.01$)。结论:化疗前 PSADT、基线 Hb 浓度、激素敏感时间及化疗周期数为 mCRPC 患者多西他赛化疗后 OS 的独立预后因素。

[关键词] 去势抵抗性前列腺癌;多西他赛;预后;总生存期;PSA 倍增时间

[中图分类号] R737 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)02-0113-05

Prognostic value of prostate-specific antigen doubling time for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel-based chemotherapy

DAI Bo^{1,2} QU Yuanyuan^{1,2} KONG Yunyi^{2,3} YE Dingwei^{1,2}

YAO Xudong^{1,2} ZHANG Shilin^{1,2} ZHANG Hailiang^{1,2} MA Chunguang^{1,2}

(¹Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, 200032, China; ²Department of Oncology, Fudan University Shanghai Medical College; ³Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center)

Corresponding author: YE Dingwei, E-mail: dwyli@yahoo.com.cn

Abstract **Objective:** To evaluate the potential value of prostate-specific antigen doubling time (PSADT) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with docetaxel-based chemotherapy. **Method:** We retrospectively analyzed the data of 115 consecutive Chinese patients with mCRPC received docetaxel chemotherapy in our institution from Nov. 2005 to Sep. 2011. All 115 patients have bone metastasis, and 16 cases were simultaneously observed to have the presence of visceral metastasis including lung (9 cases), bladder (4 cases), liver (2 cases) and brain (1 case). We retrospectively collected the variables including patient characteristics at diagnosis and characteristics before the start of chemotherapy. All laboratory analyses were performed in the same laboratory. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves, and the differences in overall survival rates were assessed using the log-rank test. Only variables that were statistically significant in the univariate analysis ($P<0.05$) were included in the multivariate model. **Result:** The follow-up was performed until April 30, 2012, and median follow-up time was 45.0 months, ranging from 2.0 to 74.0 months. During the follow-up period, 87 of 115 patients (75.7%) died and the median OS for the entire cohort was 17.0 months, ranging from 2.0 to 46.0 months. The average cycles of chemotherapy was 6, ranging from 1 to 16. The univariate analysis identified a total of 6 statistically significant predictors of OS: baseline serum PSA level, PSADT, baseline hemoglobin (Hb) concentration, ECOG PS, time to castration resistance and cycles of chemotherapy. Subsequent multivariate

* 基金项目:复旦大学“985 工程”三期肿瘤研究项目 II(编号 985 III-YFX0102);上海市科委 2012 年度国际学术合作交流项目(编号 12410709300);上海市科委 2012 年度医学引导项目(编号 124119a7300)

¹ 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科(上海,200032)

² 复旦大学上海医学院肿瘤学系

³ 复旦大学附属肿瘤医院病理科

通信作者:叶定伟, E-mail: dwyli@yahoo.com.cn

analysis reserved PSADT, baseline Hb concentration, time to castration resistance and cycles of chemotherapy as independent prognostic factors for OS. The median OS for patients with PSADT < 46.3 days and those with PSADT ≥ 46.3 days were 14.0 months and 23.0 months, respectively ($P < 0.01$). **Conclusion:** This retrospective analysis has demonstrated that PSADT, baseline Hb concentration, time to castration resistance and cycles of chemotherapy could provide independent prognostic information of OS in Chinese patients with mCRPC treated with docetaxel. They can be used to optimize management of mCRPC.

Key words castration-resistant prostate cancer; docetaxel; prognosis; overall survival; prostate-specific antigen doubling time

前列腺癌是西方发达国家最常见的实体性恶性肿瘤,其死亡率仅次于肺癌居第二位。在中国,前列腺癌发病率呈现逐年上升趋势,而且大多数前列腺癌患者在初诊时就已经出现转移^[1]。目前内分泌治疗仍为晚期转移性前列腺癌患者的一线治疗方案,但经过中位 18~24 个月的内分泌治疗^[2],几乎所有患者都将进展为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)。患者一旦进入 CRPC 阶段,预后将非常差。以多西他赛为基础药物的全身化疗是 CRPC 患者的重要治疗手段之一,然而并非所有患者化疗均有效,不同患者化疗后的预后差异较大。近年来,文献报道 PSA 倍增时间(prostate-specific antigen doubling time, PSADT)与不同阶段前列腺癌患者的预后相关^[3~5]。为此,我们回顾性分析 115 例在我院接受多西他赛化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者临床资料,探讨化疗前 PSADT 及其他临床特征对 mCRPC 患者多西他赛化疗后总生存期(overall survival, OS)的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集 2005 年 11 月~2011 年 9 月在我院接受多西他赛化疗的 138 例 mCRPC 患者资料,其中 115 例患者有完整临床及实验室检查资料。115 例患者均经病理诊断或经病理切片会诊确诊为前列腺腺癌,确诊日期为 1997 年 10 月~2010 年 7 月,并且在接受多西他赛化疗前均已进展至 CRPC 阶段。对全组患者进行门诊及电话随访,随访日期截止至 2012 年 4 月 30 日。随访时间为 2~74 个月,中位随访时间 45 个月。

收集可能影响 OS 的因素:确诊年龄、确诊 PSA 值、确诊 Gleason 评分、化疗时年龄、化疗时基线 PSA 值、化疗前 PSADT、基线白细胞(white blood cell, WBC)计数、基线血小板(platelet, PLT)计数、基线血红蛋白(hemoglobin, Hb)浓度、基线白蛋白浓度、骨和(或)内脏转移情况、ECOG 评分、激素敏感时间及化疗周期数。

1.2 相关定义

PSADT 定义及其计算:PSADT 定义为化疗

前血清 PSA 值升高并达到进入 CRPC 阶段首次测量 PSA 值的 2 倍所需要的时间。其计算公式为: $PSADT = (\ln 2 \times T) / [\ln(PSA_2) - \ln(PSA_1)]$, 其中 PSA₂ 是指化疗时基线 PSA 值,PSA₁ 是指进入 CRPC 阶段首次测量的血清 PSA 值,T 是指 PSA₁ 和 PSA₂ 测量的时间间隔,ln 2 为数值 2 的自然对数。

CRPC 定义:采用欧洲泌尿外科学会指南中 CRPC 的标准,即①血清睾酮浓度达到去势水平(<1.7 nmol/L);②每隔 2 周,连续 3 次 PSA 升高,且两次 PSA 均较最低值升高 50%;③抗雄激素撤退治疗无效,氟他胺治疗 ≥ 4 周,比卡鲁胺治疗 ≥ 6 周;④给予连续内分泌治疗但患者依然出现 PSA 进展或骨和内脏转移灶进展。

激素敏感时间定义:从开始内分泌治疗至进展为 CRPC 的时间间隔。

1.3 化疗方案

115 例患者均接受多西他赛(75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天)联合泼尼松(5 mg,口服,2 次/d,第 1~21 天)3 周化疗方案。第 1~3 天给予地塞米松(10 mg,口服,2 次/d)以预防多西他赛的过敏反应及减轻可能出现的体液潴留。全组共化疗 689 个疗程,平均化疗 6(1~16)个疗程。其中 8 例患者在化疗 1 个疗程后因 IV 度骨髓抑制改行其他治疗方案。

1.4 研究终点

前列腺癌相关死亡为本研究的终点事件。总生存时间的计算为患者开始多西他赛化疗时间至死亡或末次随访的时间间隔。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。对生存函数的估计采用 Kaplan-Meier 法,并用 Log-rank 法对结果进行显著性检验。运用 Cox 比例风险模型进行多因素分析。在所有的统计学检验中,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

本组 115 例患者确诊时中位年龄 65(49~81)岁,确诊时血清 PSA 中位数为 100 μg/L(范围:2.9~4 000 μg/L)。确诊 Gleason 评分 4~10 分,

中位数8分。开始化疗时中位年龄68(51~82)岁,化疗时基线PSA值中位数为90.45 $\mu\text{g/L}$ (范围:0.1~4 066.38 $\mu\text{g/L}$),化疗前中位PSADT为46.3 d(范围:5.6~661.1 d),基线Hb浓度为117.62 g/L(范围:68~150 g/L),白蛋白平均浓度为42.89 g/L(范围:31.2~50.7 g/L),WBC平均计数为 $6.57 \times 10^9/\text{L}$ (范围 $1.5 \sim 19.3 \times 10^9/\text{L}$),PLT平均计数为 $178.76 \times 10^9/\text{L}$ (范围:38~518 $\times 10^9/\text{L}$),激素敏感时间为23个月(范围:2~114个月)。115例患者均有骨转移,其中16例患者伴有内脏器官转移(肺转移9例,膀胱转移4例,肝转移2例,脑转移1例)。对115例患者化疗前体能状态进行评估,其中40例患者ECOG评分为0分,65例患者ECOG评分为1分,10例患者ECOG评分为2分。

2.2 总生存情况

至随访截止日期,115例患者中87例死亡,28例生存,死亡原因均为前列腺癌疾病进展或其相关并发症。87例死亡患者的中位OS为(17.0 $\pm$ 1.9)个月(范围2~46个月)。

2.3 单因素及多因素生存分析

对前述患者临床特征进行单因素生存分析,结果显示:化疗前基线PSA值 $\geq 90.5 \mu\text{g/L}$ 、PSADT $< 46.3 \text{ d}$ 、基线Hb浓度 $< 110 \text{ g/L}$ 、ECOG评分1~2分、激素敏感时间 < 23 个月及化疗周期数 < 6 与mCRPC患者多西他赛化疗后较短OS相关, P 值均小于0.05。将上述单因素分析中显示与OS相关的因素纳入Cox比例风险模型进行多因素分析。结果显示:化疗前PSADT、基线Hb浓度、激素敏感时间及化疗周期数是mCRPC患者多西他赛化疗后OS的独立预后因素。化疗前PSADT $< 46.3 \text{ d}$ 和PSADT $\geq 46.3 \text{ d}$ 组OS分别为(14.0 $\pm$ 2.1)个月和(23.0 $\pm$ 2.2)个月($P < 0.01$,图1);基线Hb $< 110 \text{ g/L}$ 和Hb $\geq 110 \text{ g/L}$ 组OS分别为(12.0 $\pm$ 2.2)个月和(20.0 $\pm$ 2.3)个月($P < 0.05$,图2);激素敏感时间 < 23 个月及激素敏感时间 ≥ 23 组OS分别为(14.0 $\pm$ 2.2)和(21.0 $\pm$ 3.1)个月($P < 0.05$,图3);化疗周期数 < 6 和化疗周期数 ≥ 6 组OS分别为(12.0 $\pm$ 1.2)个月和(24.0 $\pm$ 5.1)个月($P < 0.01$,图4)。统计分析结果详见表1。

3 讨论

晚期前列腺癌的治疗均为姑息性的。尽管两项大规模III期随机临床试验TAX 327^[6]和SWOG 9916^[7]结果显示,与以往米托蒽醌联合泼尼松化疗方案相比较,以多西他赛为基础药物的全身化疗能够使mCRPC患者的总生存期延长20%~24%^[8]。但是,接受多西他赛化疗的患者预后相差很大,这种预后的差异本质上是由患者个体的差异及肿瘤细胞的生物学特性决定的。因此,探索影响

mCRPC患者化疗预后的因素,将有助于指导个体化治疗,改善患者预后。

血清PSA值被广泛应用于前列腺癌的病情监测及预后评估,PSA值升高可能预示着疾病进展或复发,但仅利用PSA值评估患者预后敏感性和特异性不足。本研究中,尽管单因素分析显示基线PSA值可能与mCRPC患者多西他赛化疗后OS相关,但多因素分析并未证实其为化疗后OS的独立预后因素。PSA动力学研究显示:血清PSA值随时间呈指数变化,通过直线回归拟合出直线方程可间接反映PSA值与时间的关系,并由此产生了PSADT的概念^[9]。

PSADT是一个较易获得的能够反映血清PSA值变化的指标,研究显示PSADT可用于预测前列腺癌根治术后临床复发,放疗后临床进展,局部挽救性治疗的疗效以及前列腺癌带瘤生存时间和特异性死亡率^[3]。Teeter等^[4]对在多个中心接受前列腺癌根治术的345例多种族患者进行研究发现,生化复发时PSADT < 3 个月组患者的总死亡风险显著高于PSADT ≥ 15 个月组患者($HR = 5.48, P = 0.002$),同时与生化复发时PSADT ≥ 15 个月组患者相比,生化复发时PSADT < 9 个月组患者具有显著增高的前列腺癌特异死亡率($P < 0.01$)。Armstrong等^[5]分析TAX 327临床试验中患者资料发现,化疗前PSADT是mCRPC患者化疗后生存的独立预后因素,化疗前PSADT $< 55 \text{ d}$ 组患者的死亡风险显著高于PSADT $\geq 55 \text{ d}$ 组患者。本研究结果显示:化疗前PSADT $< 46.3 \text{ d}$ 和PSADT $\geq 46.3 \text{ d}$ 组OS分别为(14.0 $\pm$ 2.1)个月和(23.0 $\pm$ 2.2)个月,PSADT $< 46.3 \text{ d}$ 组患者的死亡风险是PSADT $\geq 46.3 \text{ d}$ 组患者的近2倍($HR = 0.501$),而且多因素分析也证实化疗前PSADT为mCRPC患者多西他赛化疗后OS的独立预后因素($P = 0.006$)。由此可见,化疗前PSADT可用于mCRPC患者的预后评估及指导治疗方案的制定。对于化疗前PSADT较短的高危患者,在患者身体状况允许的条件下尽早开始多西他赛化疗或许可以改善患者预后。

Gleason评分系统是最常用的前列腺癌组织学分级法,其被认为可以预测前列腺癌的生物行为。既往研究证实确诊时Gleason评分为患者根治术后生化复发的独立预后因素^[10]。但对于确诊时Gleason能否预测晚期前列腺癌患者预后目前仍有争议。本研究中我们并未发现确诊时Gleason评分与mCRPC患者化疗后OS存在相关性。可能原因为随着前列腺癌疾病的进展Gleason评分发生变化,因此利用确诊时的Gleason评分可能难以评估晚期前列腺癌患者的预后。

此外,我们还发现较高的基线Hb浓度及足够

表 1 115 例 mCRPC 患者 OS 单因素及多因素分析结果

指标	单因素分析		多因素分析		
	χ^2 值	P 值	P 值	HR	95%CI
确诊时临床特征					
年龄	0.125	0.726			
PSA 值	0.074	0.790			
Gleason 评分	1.011	0.315			
开始化疗时临床特征					
年龄	0.361	0.548			
PSA 值	5.838	0.016	0.316	1.277	0.792~2.060
PSADT	10.012	0.001	0.006	0.501	0.326~0.770
白细胞计数	0.353	0.552			
血小板计数	0.049	0.824			
Hb 浓度	9.471	0.003	0.037	0.615	0.390~0.970
白蛋白浓度	1.310	0.252			
ECOG 评分	9.826	0.003	0.070	1.821	0.945~3.643
转移部位	0.170	0.680			
激素敏感时间	7.675	0.006	0.025	0.596	0.378~0.938
化疗周期数	23.842	<0.001	<0.001	0.402	0.247~0.655

注:HR 为危害比

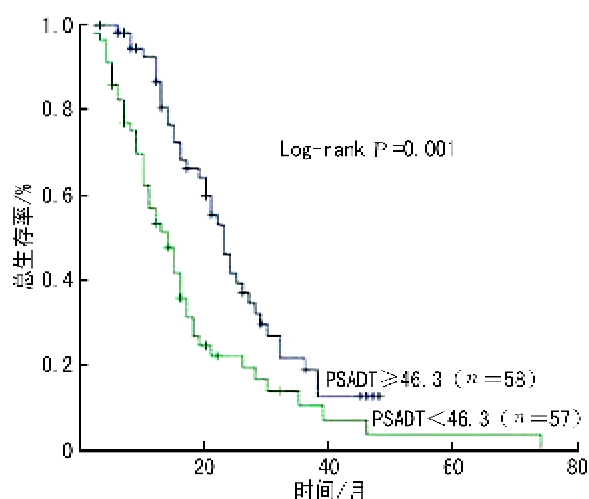


图 1 化疗前 PSADT 对 OS 的影响

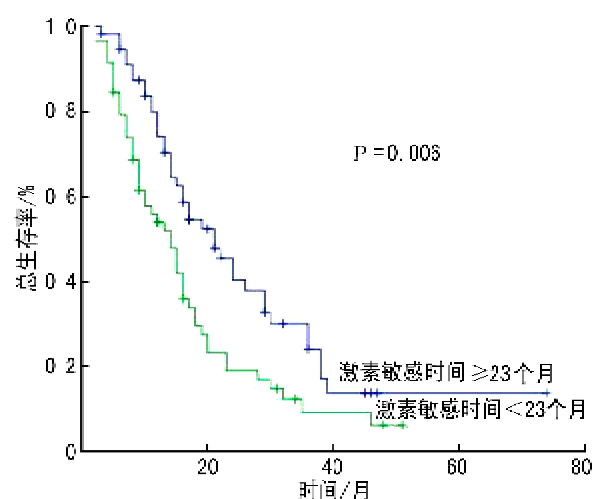


图 3 激素敏感时间对 OS 的影响

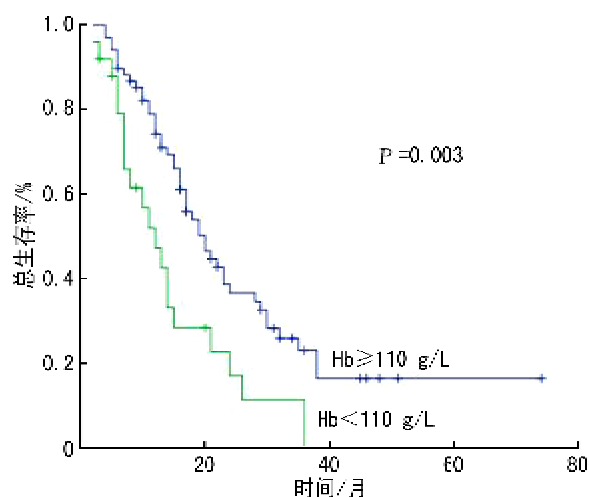


图 2 基线 Hb 浓度对 OS 的影响

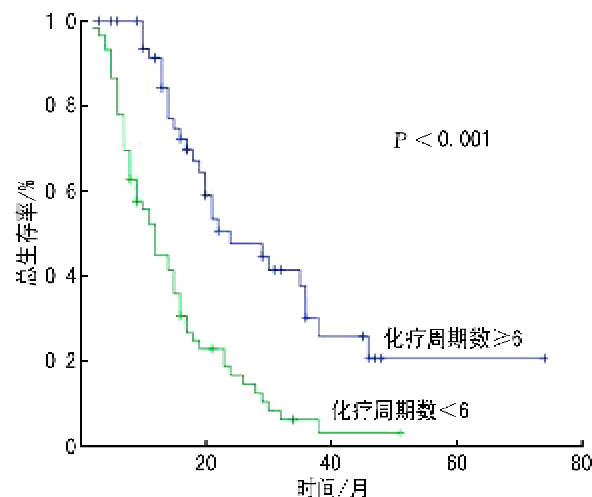


图 4 化疗周期数对 OS 的影响

的化疗周期数与较长的化疗后 OS 有关。因此,在临床工作中对于基线 Hb 浓度较低的患者,应给予积极的支持治疗,提高患者 Hb 浓度,同时在保证患者能够耐受化疗和病情无进展的情况下,尽量给予足够周期的化疗,已达到提高化疗效果,改善患者预后的目的。

综上所述,我们发现化疗前 PSADT、基线 Hb 浓度、激素敏感时间及化疗周期数为 mCRPC 患者多西他赛化疗后 OS 的独立预后因素。对于将要接受多西他赛化疗的患者应常规评估上述指标,以指导个体化治疗,提高疗效。对于化疗前 PSADT 较短的患者尽早开始化疗或许可以改善患者预后。

[参考文献]

- 1 Dai B, Ye D W, Kong Y Y, et al. Individualized prostate biopsy strategy for Chinese patients with different prostate-specific antigen levels[J]. Asian J Androl, 2008, 10(2): 325-331.
- 2 叶定伟,朱一平. 激素抵抗性前列腺癌的治疗选择[J]. 现代泌尿外科杂志, 2011, 16(1): 6-9.
- 3 林国文,姚旭东,叶定伟. PSA 倍增时间评估前列腺癌进展的临床应用现状[J]. 国际泌尿系统杂志, 2008, 28(3): 304-308.
- 4 Teeter A E, Presti J C Jr, Aronson W J, et al. Does PSADT after radical prostatectomy correlate with overall survival? —a report from the SEARCH database

group[J]. Urology, 2011, 77: 149-153.

- 5 Armstrong A J, Garrett-Mayer E S, Yang Y C, et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13: 6396-6403.
- 6 Tannock I F, de Wit R, Berry W R, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351: 1502-1512.
- 7 Petrylak D P, Tangen C M, Hussain M H, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351: 1513-1520.
- 8 Petrylak D P. The treatment of hormone-refractory prostate cancer: docetaxel and beyond[J]. Rev Urology, 2006, 8: 48-55.
- 9 Tomioka S, Shimbo M, Amiya Y, et al. Significance of prostate specific antigen-doubling time on survival of patients with hormone refractory prostate cancer and bone metastasis: Analysis on 56 cases of cancer-specific death[J]. Int J Urol, 2007, 14: 123-127.
- 10 Warner J N, Nunez R N, Mmje C O, et al. Impact of margin status at 37 months after robot assisted radical prostatectomy[J]. Can J Urol, 2011, 18: 6043-6049.

(收稿日期:2012-08-30)

(上接第 112 页)

为:复杂性输尿管石街多合并较严重的肾积水,Ⅰ期 B 超定位下进行肾穿刺微造瘘易于成功,并发症少,造瘘后可以加强感染肾的引流,保护了肾功能,使术前尿路感染得到有效控制,明显减轻Ⅱ期 URL 术中冲洗水流导致的肾内高压及其高压对肾脏的影响,增加了手术时间窗口,从而能较从容地处理多段石街并将碎石完全推移至肾脏集合系统,利于同期进行 PCNL 治疗。特别是采用 Storz 公司 F₁₂ 二件叠套式肾穿刺套件进行肾穿刺微造瘘放置 F₉ 硅胶管,扩张过程仅需二步完成,可以达到安全、有效、经济的目的。此外,Ⅰ期穿刺患肾取中后组盏或积水最重的组盏为目标盏对加强患肾引流、控制感染,提高后期 PCNL 的清石率有重要帮助。Ⅱ期 PCNL 术中由于是扩张已形成的瘘道建立经皮肾通道,所以术中大出血及通道迷失的风险大幅度降低,术中碎石、清石过程中也不易造成明显的肾脏撕裂伤,能够提高碎石、清石效率,减少手术时间,提高了手术的安全性。

本组病例中,采用Ⅰ期局麻下 B 超定位肾穿刺微造瘘、Ⅱ期硬膜外麻醉下 URL+PCNL 治疗,减少了双镜治疗带来的感染、大出血,输尿管石街及肾结石均得到较高的、有效的清除且并发症极少,缩短了患者治疗周期,具有一定临床使用价值。

参考文献

- [1] 朱鸿彬,石兵,章敏之,等. 复杂性输尿管石街的微创治疗(附 22 例报告)[J]. 中国内镜杂志, 2005, 11(1): 75-76.
- [2] 孙西钊. 冲击波碎石常见的问题及其处理. 见:孙西钊主编. 医用冲击波[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2006: 480-481.
- [3] 高鹏,吴忠,姜昊文,等. 输尿管镜下钬激光治疗 ESWL 后输尿管石街的疗效观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 2011, 26(12): 925-926.
- [4] 段熒星,樊皓明,高智勇,等. 输尿管镜配合 ESWL 治疗复杂性输尿管石街[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(5): 392-393.
- [5] 朱培江,高小峰,孙颖浩,等. 微创经皮肾镜穿刺取石术治疗 ESWL 术后输尿管上段石街[J]. 临床泌尿外科杂志, 2005, 20(9): 524-525.
- [6] 吴开俊,李逊. 体外冲击波碎石后严重石街的综合治疗[J]. 中华泌尿外科杂志, 1990, 11(5): 282-284.
- [7] 高旭,许传亮,陈策,等. 输尿管镜下钬激光碎石术后重症感染诊治体会(附专家点评)[J]. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(1): 33-35.
- [8] 张利朝,胡卫列,邓志雄,等. 术前肾穿刺造瘘减少(轻)输尿管镜钬激光碎石术后感染作用的研究[J]. 中国微创外科杂志, 2009, 9(10): 916-917.

(收稿日期:2012-10-09)