

• 论著-研究报告 •

## 多西他赛新辅助化疗在局部进展期及寡转移 前列腺癌治疗中的疗效分析

祁峰<sup>1</sup> 娄可心<sup>2</sup> 李潇<sup>1</sup> 蔡宏宙<sup>1</sup> 须霆<sup>1</sup> 喻彬<sup>1</sup> 邹青<sup>1</sup> 徐子程<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨基于多西他赛化疗联合全雄激素阻断的新辅助疗法用于治疗局部进展期及寡转移前列腺癌的有效性及安全性。方法:研究共纳入了在南京医科大学附属肿瘤医院接受新辅助化疗联合全雄激素阻断治疗的 54 例前列腺癌患者,包括 28 例局部进展期和 26 例寡转移前列腺癌患者。收集入组患者的基本信息、化疗情况及术后病理资料;比较局部进展期和寡转移患者之间病理的降级率、病理学完全缓解(pCR)率、切缘阳性率及 PSA 90 缓解率;此外,对比不同化疗周期对患者术后病理的影响;并收集患者新辅助治疗期间的不良毒副反应以探索该治疗模式的安全性。结果:新辅助治疗后,总体患者的 PSA 90 缓解率达 85.19%;40.74% 的患者出现术后 ISUP 级组降级,并有 12.96% 的患者达 pCR。局部进展期和寡转移患者新辅助治疗后在 PSA 90 缓解率、ISUP 级组变化、pCR 率及术后切缘阳性率方面无显著差异。此外,在总人群中,化疗周期对 PSA 90 缓解率、ISUP 级组变化、pCR 率、化疗反应度及术后切缘阳性率无显著影响。46 例(85.19%)患者在新辅助治疗过程中出现不良反应,均在对症支持治疗后好转。结论:基于多西他赛化疗联合全雄激素阻断的新辅助疗法在局部晚期和寡转移前列腺癌患者中初步展现出较为不错的应用前景,但未来仍需大样本、前瞻性的随机对照研究来验证本研究的结果。

**[关键词]** 前列腺癌;新辅助化疗;疗效分析

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2022.06.009

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** A

### Efficacy of docetaxel neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced and oligometastatic prostate cancer

QI Feng<sup>1</sup> LOU Kexin<sup>2</sup> LI Xiao<sup>1</sup> CAI Hongzhou<sup>1</sup> XU Ting<sup>1</sup> YU Bin<sup>1</sup>  
ZOU Qing<sup>1</sup> XU Zicheng<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Urology, Jiangsu Cancer Hospital, Cancer Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, 210009, China; <sup>2</sup>Department of Pathology, Jiangsu Cancer Hospital, Cancer Hospital Affiliated to Nanjing Medical University)

Corresponding author: XU Zicheng, E-mail: Dr\_xuzicheng@163.com

**Abstract Objective:** To explore the effectiveness and safety of neoadjuvant therapy based on docetaxel chemotherapy combined with total androgen blockade in the treatment of locally advanced and oligometastatic prostate cancer. **Methods:** The study included 54 patients with prostate cancer who received neoadjuvant chemotherapy combined with total androgen blockade in Cancer Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, including 28 patients with locally advanced prostate cancer and 26 patients with oligometastatic prostate cancer. We collected the basic characteristics, chemotherapy information and postoperative pathological results of each patient, and compared the pathological downgrading rate, pathological complete response (pCR) rate, positive margin rate and PSA 90 response rate between locally advanced and oligometastatic patients. In addition, our study investigated the effects of different chemotherapy cycles on the postoperative pathology. Finally, the adverse toxic and side effects were retrospectively collected to explore the safety of this treatment type. **Results:** After neoadjuvant therapy, the overall PSA 90 response rate was 85.19%, 40.74% of the patients had postoperative ISUP grade group downgrade, and 12.96% of the patients reached pCR. No significant difference was detected in PSA 90 response rate, ISUP grade group downgrading, pCR rate or positive margin rate between locally advanced and oligometastatic patients. In addition, the chemotherapy cycle had no significant effect on PSA 90 response rate, ISUP grade

<sup>1</sup>江苏省肿瘤医院 南京医科大学附属肿瘤医院泌尿外科(南京,210009)

<sup>2</sup>江苏省肿瘤医院 南京医科大学附属肿瘤医院病理科

通信作者:徐子程,E-mail:Dr\_xuzicheng@163.com

group downgrading, chemotherapy response, pCR rate or positive margin rate. Finally, 46 patients (85.19%) had adverse toxic and side effects during neoadjuvant therapy, but all of them were improved after symptomatic support treatment. **Conclusion:** Neoadjuvant therapy based on docetaxel chemotherapy combined with total androgen blockade has initially shown a promising application prospect in patients with locally advanced and oligometastatic prostate cancer, but large samples and prospective randomized controlled studies are still needed in the future to verify the results of this study.

**Key words** prostate cancer; neoadjuvant chemotherapy; efficacy analysis

前列腺癌是男性泌尿生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一。2018 年据 WHO 统计,世界范围内前列腺癌发病率在男性所有恶性肿瘤中排第 2 位<sup>[1]</sup>。与西方发达国家不同,我国前列腺癌患者中局部进展期及转移性疾病的比例明显更高,因此围绕局部治疗所开展的新辅助治疗一直是前列腺癌综合治疗的热点。传统的新辅助内分泌治疗能够缩小前列腺体积,为手术切除提供机遇,并降低术后切缘阳性率、病理分期及淋巴阳性率;但多项研究显示新辅助内分泌治疗并不能改善患者肿瘤特异性生存率和总生存率<sup>[2-4]</sup>。既往研究发现,激素敏感性高危局部进展期前列腺癌患者早期接受新辅助化疗联合内分泌治疗可有显著的生存获益<sup>[5]</sup>。我中心探索了基于多西他赛化疗联合全雄激素阻断的新辅助疗法用于治疗局部进展期及寡转移前列腺癌,现分析该治疗模式的有效性 & 安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究纳入 2017 年 6 月—2021 年 2 月在我院泌尿外科收治的 54 例前列腺癌患者,包括 28 例局部进展期前列腺癌患者和 26 例寡转移前列腺癌患者。局部进展期前列腺癌定义为 cT<sub>3b-4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>,而寡转移前列腺癌定义为无内脏转移且骨转移灶 ≤5 处。所有患者入组时 ECOG 评分均为 0~1 分,两组基本资料见表 1。

1.2 治疗方法

所有患者治疗前均完善相关检查以排除化疗

禁忌证,并签署知情同意书。全雄激素阻断包括雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT)+抗雄药物治疗。ADT 为皮下注射醋酸戈舍瑞林 3.60 mg+亮丙瑞林 3.75 mg Q4w;抗雄药物为口服比卡鲁胺 50 mg QD,睾酮值均达去势水平。多西他赛化疗剂量为 75 mg/m<sup>2</sup> Q3w,同时辅以口服醋酸泼尼松片 5 mg Bid;每例患者化疗至少 2 个周期,不超过 6 个周期,且每 2 周期通过 mpMRI、CT 评估治疗效果,评估标准采用实体瘤的疗效评价标准 (RECIST 1.1)。化疗过程中,若患者出现不能耐受化疗反应,则根据毒副反应情况予以停药或减量。对每位患者 PSA 水平进行严密监测,监测时间点包括:初诊时、每周期化疗前、根治术前、术后 1 个月及后续每 1~3 个月的定期随访。每位患者在新辅助治疗后接受腹腔镜辅助或达芬奇机器人辅助的前列腺癌根治术。对患者的 PSA 90 缓解率、病理降级率、病理学完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率及切缘阳性率进行评估。局部进展期患者根据术后 1 个月 PSA 及病理情况决定是否继续 ADT 或放疗,而寡转移患者术后长期接受 ADT。本研究末次随访时间为 2021 年 6 月 30 日。

本研究中,Gleason 评分升降级定义为穿刺病理与术后病理 ISUP 级组发生的变化;PSA 90 缓解率定义为新辅助化疗后 PSA 下降至初诊时 PSA 的 10% 及以下的患者比例;pCR 为病理学完全缓解,即在术后病理中检测不到癌组织。

表 1 两组患者的基本资料

变量	总例数 (n=54)	局部进展期组 (n=28)	寡转移组 (n=26)	t/χ <sup>2</sup>	P 值
年龄/岁	66.67±6.81	68.64±5.61	64.54±7.44	2.300	0.026
初诊 PSA/(ng·mL <sup>-1</sup> )	188.75±307.40	89.78±190.15	295.34±372.15	-2.583	0.013
穿刺 ISUP 分组				5.800	0.196
1 级	2(3.70)	2(7.14)	0		
2 级	5(9.26)	4(14.29)	1(3.85)		
3 级	6(11.11)	1(3.57)	5(19.23)		
4 级	17(31.48)	9(32.14)	8(30.77)		
5 级	24(44.44)	12(42.86)	12(46.15)		
化疗周期				3.564	0.059
<4	30(55.56)	19(67.86)	11(42.31)		
≥4	24(44.44)	9(32.14)	15(57.69)		

注:前列腺特异性抗原(PSA);国际泌尿病理协会(ISUP)。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示,采用独立样本  $t$  检验进行比较;计数资料以频数(%)表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验法比较率之间的差异。双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组术后 pCR 率、切缘阳性率、ISUP 级组变化率及 PSA 90 缓解率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。此外,在总人群中,化疗  $< 4$  周期和  $\geq 4$

周期的患者在 PSA 90 缓解率、术后切缘阳性率、术后 pCR 率以及 ISUP 级组变化等方面比较,差异无统计学意义(表 3)。21 例(75.00%)局部进展期前列腺癌患者在术后常规接受 ADT 治疗,5 例(17.86%)患者同时接受辅助放疗。1 例(3.57%)患者术后 2 个月即进展为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer,CRPC),基因检测证实为 TP53 突变型。此外,4 例(15.38%)寡转移前列腺癌患者在术后接受转移灶放射治疗。

表 2 入组患者的化疗反应及术后病理情况

变量	总例数( $n=54$ )	局部进展期组( $n=28$ )	寡转移组( $n=26$ )	$t/\chi^2$	$P$ 值
术前 PSA/(ng · mL <sup>-1</sup> )	3.41 ± 7.43	2.67 ± 5.42	4.21 ± 9.16	-0.755	0.454
术后 ISUP 分组				3.632	0.780
0 级	7(12.96)	2(7.14)	5(19.23)		
1 级	4(7.41)	3(10.71)	1(3.85)		
2 级	4(7.41)	2(7.14)	2(7.69)		
3 级	8(14.81)	4(14.29)	4(15.38)		
4 级	4(7.41)	3(10.71)	1(3.85)		
5 级	24(44.44)	12(42.86)	12(46.15)		
少量癌成分	3(5.56)	2(7.14)	1(3.85)		
pCR				1.746	0.243
是	7(12.96)	2(7.14)	5(19.23)		
否	47(87.04)	26(92.86)	21(80.77)		
切缘阳性				1.230	0.267
是	13(24.07)	5(17.86)	8(30.77)		
否	41(75.93)	23(82.14)	18(69.23)		
ISUP 级组变化				2.019	0.435
升级	8(14.81)	6(21.43)	2(7.69)		
降级	22(40.74)	11(39.29)	11(42.31)		
无变化	24(44.44)	11(39.29)	13(50.00)		
PSA 下降率				2.016	0.253
$\geq 90\%$	46(85.19)	22(78.57)	24(92.31)		
$< 90\%$	8(14.81)	6(21.43)	2(7.69)		

新辅助治疗过程中,出现不同不良反应的患者有 46 例(85.19%)。对症纠正不良反应后,无一例患者发生停药,5 例患者予以减量。最常见的不良反应为血液、消化系统方,均在予以对症支持治疗后好转;无一例患者出现严重的过敏反应,见表 4。

## 3 讨论

本研究中,接受多西他赛化疗联合雄激素阻断新辅助疗法的局部进展期及寡转移前列腺癌患者中,40.7%的患者发生术后 ISUP 降级,12.96%的患者达到 pCR,PSA 90 缓解率高达 85.19%;由于研究中总体人群病期偏晚,术后切缘阳性率高达 24.07%。局部进展期患者和寡转移患者术后 pCR

率、切缘阳性率、ISUP 级组变化和 PSA 90 缓解率比较,差异无统计学意义。

既往研究发现局部进展期前列腺癌患者接受以根治性手术为基础的综合治疗可有良好的生存获益<sup>[6-7]</sup>。Yossepowitch 等<sup>[8]</sup>研究发现,cT<sub>3b~T4</sub> 期前列腺癌患者行根治性手术后 15 年的肿瘤特异性生存率和总生存率分别为 87% 和 65%。但是,该分期的前列腺癌患者因肿瘤外侵,围手术期并发症发生率较高,且术后切缘阳性率也较高;而新辅助治疗可以缩小前列腺体积以降低手术难度,并降低术后切缘阳性率。

表 3 不同化疗周期对化疗反应和术后病理的影响  
例

变量	<4 周期 (n=30)	≥4 周期 (n=24)	$\chi^2$	P 值
升降级情况			1.458	0.573
升级	6	2		
降级	11	11		
无变化	13	11		
PSA 下降率			3.881	0.063
≥90%	23	23		
<90%	7	1		
切缘阳性			2.026	0.155
是	5	8		
否	25	16		
化疗反应			3.079	0.403
0	4	6		
1	4	1		
2	12	12		
3	10	5		
pCR			1.203	0.311
是	4	6		
否	26	18		

表 4 新辅助化疗联合全雄阻断治疗的不良反应

不良反应	例数	百分比/%
血液系统		
粒细胞减少(I~II)	30	55.56
粒细胞减少(III~IV)	9	16.67
贫血	5	9.26
血小板减少	3	5.56
消化系统		
肝功能异常	7	12.96
恶心呕吐	13	24.07
大便习惯改变	9	16.67
过敏反应		
严重过敏反应	0	0
皮疹	5	9.26
内分泌生殖系统		
潮热、面部潮红	30	55.56
乳房发育	6	11.11
性欲减退	35	64.81
其他	7	12.96

注:其他包括下肢水肿、口腔溃疡、外周神经痛等。

寡转移性前列腺癌代表了局部肿瘤和广泛转移性疾病之间的中间状态,目前并无标准的治疗方案。针对寡转移灶的导向治疗已被多项前瞻性研究证实可以显著改善患者的生存结果,并能够推迟全身治疗时间<sup>[9-10]</sup>。此外,也有研究开始探索在寡转移前列腺癌患者中行减瘤性根治手术的意义。Heidenreich 等<sup>[11]</sup>认为低容量/低风险寡转移前列

腺癌患者、对新辅助内分泌治疗敏感且有较好的 ECOG 评分的患者可能在手术中获益。Chen 等<sup>[12]</sup>发现在寡转移前列腺癌患者中行机器人辅助前列腺癌根治术式是安全、有效的,且寡转移状态并不会对术后生化复发有不良影响。Chi 等<sup>[13]</sup>进行的一项前瞻性临床试验探索了新辅助化疗联合内分泌治疗在寡转移激素敏感性前列腺癌中的疗效,结果发现,新辅助治疗在寡转移前列腺癌患者中具有潜在的治疗益处,且具有可接受的治疗毒副反应和较低的术后切缘阳性率。围绕着寡转移前列腺癌的综合治疗,术前行多西他赛化疗联合雄激素阻断,术后针对寡转移灶予以放疗等局部治疗是否可以延长无生化复发时间及总生存时间,值得进一步研究和探讨<sup>[10-14]</sup>。

Chi 等<sup>[13]</sup>对激素敏感性寡转移前列腺癌患者进行的前瞻性研究发现,新辅助化疗联合内分泌治疗后行前列腺癌根治性切除术可显著降低寡转移患者术后切缘阳性率(单纯手术 vs 新辅助: 47.06% vs 17.65%)。在本研究中,局部进展期和寡转移前列腺癌患者经新辅助治疗后术后切缘阳性率分别为 17.86% 和 30.77%,其中寡转移患者的切缘阳性率高于既往文献报道,这可能与入组患者的基线资料及化疗周期有关。Pietzak 等<sup>[15]</sup>研究发现,在高危、临床局限期前列腺癌患者中,以多西他赛为基础的新辅助化疗后患者术后切缘阳性率为 26%~42%。本研究中,新辅助治疗后患者术后切缘阳性率为 24.07%,结果与国际上多数研究类似。目前,各个中心报道的高危局限期患者新辅助治疗后达 pCR 率为 3%~11%<sup>[15]</sup>,仅有少量研究探索了局部进展期或者晚期前列腺癌患者新辅助化疗的有效性<sup>[5,16]</sup>。本研究中,局部进展期和寡转移前列腺癌患者行新辅助化疗,患者 pCR 率分别达 7.14% 和 19.23%,由于对该患者人群的研究仍处于探索阶段,后续仍需大样本研究来验证我们的结果。总人群中,患者的 pCR 率和 PSA 90 缓解率分别为 12.96% 和 85.19%,展示出该治疗模式在局部晚期和寡转移患者中有较为不错的应用前景,但未来仍需大样本、前瞻性研究来验证本研究的结果。

新辅助内分泌治疗能缩小前列腺体积,并降低术后切缘阳性率、术后病理分期及淋巴结的阳性率。但是多项研究提示新辅助内分泌治疗不能改善患者疾病特异性生存率和总生存率,因此不推荐作为常规治疗方法<sup>[2]</sup>。局部进展期及寡转移前列腺癌病理分级分组一般较高,肿瘤恶性程度高,可能存在雄激素不敏感的肿瘤细胞;文献表明逃逸的肿瘤细胞对 ADT 可能不敏感,前列腺癌在初始治疗即具有异质性,这也为细胞毒药物早期治疗提供了理论依据<sup>[17]</sup>。以多西他赛为基础的新辅助化疗

能对远处亚临床病灶提供早期的系统性治疗,通过降低分期增加适合的局部治疗提高局部的控制率。有文献报道以多西他赛为基础的系统性化疗可以降低进展期前列腺癌患者的死亡风险,该方案对高危局限进展期及寡转移前列腺癌进行新辅助化疗后再进行根治性前列腺切除术的综合治疗方法也在进一步研究中<sup>[18]</sup>。目前术后病理完全缓解或降期、切缘阴性、无淋巴结转移是衡量新辅助化疗效果短期内最客观有效的指标,然而无生化复发时间及总生存期才是最终的评价标准。

由于本研究是回顾性研究,患者在接受治疗前并未常规进行相关基因检测及化疗相关分子通路的检测;此外,随访时间较短,研究暂未获得患者至CRPC时间、影像学无进展生存时间和总生存时间;但随着随访时间的延长,术后病理达到完全缓解的患者或病理降期的患者可能在该治疗中获得更好的无生存复发时间和总生存时间。为了获得更高的循证医学证据,未来还需要前瞻性、随机对照的大样本的研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 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] Hussain M, Tangen CM, Thompson IM Jr, et al. Phase III Intergroup Trial of Adjuvant Androgen Deprivation With or Without Mitoxantrone Plus Prednisone in Patients With High-Risk Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: SWOG S9921 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15):1498-1504.
- [3] Stewart SB, Cheville JC, Sebo TJ, et al. Gleason grading after neoadjuvant hormonal therapy retains prognostic value for systemic progression following radical prostatectomy [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014, 17(4):332-337.
- [4] Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (4):CD006019.
- [5] 潘家骅, 迟辰斐, 董柏君, 等. 多西他赛联合全雄阻断新辅助疗法治疗高危局限进展性前列腺癌的安全性 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(6):797-802.
- [6] Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ, et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10 [J]. *Cancer*, 2006, 107(6):1265-1272.
- [7] Thompson IM, Tangen C, Basler J, et al. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease [J]. *J Urol*, 2002, 168(3):1008-1012.
- [8] Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods [J]. *J Urol*, 2007, 178(2):493-499.
- [9] Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(5):650-659.
- [10] Ost P, Reynnders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(5):446-453.
- [11] Heidenreich A, Pfister D. Radical cytoreductive prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastatic disease [J]. *Curr Opin Urol*, 2020, 30(1):90-97.
- [12] Chen H, Qu M, Lian BJ, et al. Short-term therapeutic outcomes of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy for oligometastatic prostate cancer: a propensity score matching study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(2):127-133.
- [13] Chi C, Fan L, Dong B, et al. Efficacy of Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Oligometastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Prospective, Three-Arm, Comparative Propensity Score Match Analysis [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2021, 19(4):e223-e234.
- [14] Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(5):852-863.
- [15] Pietzak EJ, Eastham JA. Neoadjuvant Treatment of High-Risk, Clinically Localized Prostate Cancer Prior to Radical Prostatectomy [J]. *Curr Urol Rep*, 2016, 17(5):37.
- [16] 侯惠民, 刘明, 王建业. 寡转移前列腺癌新辅助化疗一例报告 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020, 41(1):21-24.
- [17] Wood DP Jr, Beaman A, Banerjee M, et al. Effect of neoadjuvant androgen deprivation on circulating prostate cells in the bone marrow of men undergoing radical prostatectomy [J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(9):2119-2123.
- [18] Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, et al. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14):1159-1168.

(收稿日期:2021-09-21 修回日期:2022-02-07)