

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 17. 006

沙利度胺联合多西他赛治疗去势抵抗性前列腺癌的临床研究^{*}林金德, 骆华春[△], 傅志超, 沈志勇, 廖绍光, 冯 静, 程惠华

(中国人民解放军福州总医院放疗科, 福州 350025)

摘要:目的 探讨沙利度胺联合多西他赛治疗去势抵抗性前列腺癌的临床价值。方法 该院 2011 年 12 月至 2016 年 12 月符合纳入标准的去势抵抗性前列腺癌患者 62 例, 随机分为观察组和对照组。对照组给予多西他赛联合泼尼松化疗, 观察组在对照组的基础上增加沙利度胺, 治疗至少 4 个周期。比较 2 组患者 4 个月前后前列腺特异性抗原(PSA)下降率、肿瘤缓解率、不良反应和生活质量。结果 2 组患者 PSA 下降率、肿瘤缓解率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组睡眠质量改善优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组行为状态(KPS)评分改善优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 但 2 组体力活动状态(PS)评分差异无统计学意义($P>0.05$); 2 组骨髓抑制、消化道反应等不良反应比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 沙利度胺联合多西他赛可改善去势抵抗性前列腺癌患者的睡眠状况和生存质量, 值得临床进一步研究。

关键词:去势抵抗性前列腺癌; 沙利度胺; 多西他赛

中图法分类号:R815

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)17-2543-04

Efficacy of thalidomide combined with docetaxel in patients with castrate-resistant prostate cancer^{*}LIN Jinde, LUO Huachun[△], FU Zhichao, SHEN Zhiyong,

LIAO Shaoguang, FENG Jing, CHENG Huihua

(Department of Radiation Oncology, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou, Fujian 350025, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of thalidomide combined with docetaxel in patients with castrate-resistant prostate cancer (CRPC). **Methods** Participant were selected from 2011 to 2016. A total of 62 patients who met the criterion were enrolled, who divided to two groups randomly. A total of 31 patients received docetaxel + thalidomide (study group), other patients had chemotherapy only (control group). Endpoints including PSA and tumor response rate, toxicity, and quality of life were evaluated. **Results** The PSA and tumor response rate were similar in both group, meanwhile, the toxicity were bone marrow suppression and gastrointestinal reaction in both group, there were no significant difference between two groups ($P>0.05$). However, the KPS scores and sleeping scores in study group were more benefit than those in control group, there was significant difference between them ($P<0.05$). There were no significant difference on the PS score, the incidence rate of bone marrow suppression, digestive tract reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Thalidomide combined with docetaxel can improve the sleeping quality and quality of life in patients with CRPC.

Key words: castrate-resistant prostate cancer; thalidomide; docetaxel

前列腺癌是欧美男性发病率最高的恶性肿瘤, 在中国也呈逐年上升趋势^[1-2]。手术、放射治疗、内分泌治疗等方法治疗前列腺癌, 其生存率显著改善, 但大部分患者经过内分泌治疗后出现耐药, 发展为去势抵抗性前列腺癌^[3]。采用多西他赛化疗是目前主要的治疗方案, 但化疗引起的生活质量下降严重影响化疗的顺应性。沙利度胺是一种抗血管生成药物, 因可抑制血管内皮生长因子(VEGF)等基因表达, 应用于食

管癌、肺癌等多种恶性肿瘤的治疗, 但其在去势抵抗性前列腺癌的治疗报道较少^[4-7]。现采用口服沙利度胺联合多西他赛治疗去势抵抗性前列腺癌患者, 观察该治疗模式对患者临床疗效及生活质量的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集该院 2011 年 12 月至 2016 年 12 月就诊且经病理确诊的 62 例去势抵抗性前列腺癌

^{*} 基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(2018J01346); 福建医科大学启航基金资助项目(2016QH129); 中国人民解放军南京军区福州总医院课题(2017L02)。

作者简介: 林金德, 男, 技师, 主要从事肿瘤放射治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: luohuachun@hotmail.com

患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 31 例。2 组患者的年龄、TNM 分期、危险因素程度、行为状态(KPS)评分和体质量指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均对本研究知情同意。见表 1。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:①血清睾酮达到去势水平($<50\text{ ng/mL}$)。②间隔 1 周,连续 3 次检测前列腺特异性抗原(PSA)上升,较最低值升高 50%以上。③无明显化疗禁忌证。(2)排除标准:①KPS 评分低,无法耐受化疗。②无其他严重基础疾病(心肌梗死、心力衰竭、恶性高血压等)。③既往未接受沙利度胺治疗。④无其他恶性肿瘤病史。

表 1 2 组患者一般资料结果比较

项目	观察组($n=31$)	对照组($n=31$)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	72.2 $\pm$ 6.7	71.5 $\pm$ 7.1
KPS 评分($\bar{x}\pm s$,分)	79.4 $\pm$ 4.8	81.3 $\pm$ 3.6
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.1 $\pm$ 5.6	25.2 $\pm$ 6.8
TNM 分期(n)		
I 期	2	1
II 期	5	6
III 期	21	19
IV 期	4	5
危险因素等级(n)		
低危	2	1
中危	4	3
高危	25	27
Gleason 评分($\bar{x}\pm s$,分)	7.4 $\pm$ 1.1	7.2 $\pm$ 1.5
PSA($\bar{x}\pm s$)	170.6 $\pm$ 98.7	168.3 $\pm$ 99.2

注:PSA 表示前列腺特异性抗原;Gleason 评分表示前列腺癌评分

1.3 治疗方法 所有患者均保持睾酮去势水平(手术去势或药物去势)。化疗期间予以盐酸帕洛诺司琼注射液止吐,奥美拉唑注射液保护胃黏膜,西咪替丁注射液抗过敏预处理等常规治疗。对照组采用多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20020543,规格 0.5 mL:20 mg)75 mg/m²,第 1 天,泼尼松龙片 5 mg/bid,连续应用,21 d 为 1 个周期。观察组在对照组的基础上,增加沙利度胺(常州制药有限公司,国药准字 H32026129,规格 25 毫克/片 $\times$ 48 片/盒)200 mg/d,晚睡前口服治疗,治疗持续至疾病进展或出现无法耐受的不良反应。

1.4 观察指标及疗效判定

1.4.1 疗效及不良反应评价 PSA 缓解率:PSA 较治疗前降低 50%为治疗有效,PSA 较治疗前最低点上升大于 50%则为疾病进展。PSA 降低小于 50%或升高小于 50%则为 PSA 稳定;PSA 缓解率=(有效例数+稳定例数)/总例数。如患者有可评估的实体瘤

病灶,则按 RECIST 标准进行评估^[8]。不良反应采用 NCI-CTCAE,version 3.0 进行评估,如出现Ⅲ级不良反应,暂停治疗直至患者恢复,如出现Ⅳ级不良反应,则终止沙利度胺治疗。

1.4.2 睡眠质量评价 根据 SPIEGEL 睡眠量表,包括入睡时间、总睡眠时间、夜醒次数、睡眠深度、做梦情况、醒后感觉,对 2 组患者治疗前后进行睡眠质量评分。

1.4.3 KPS 评分及体力活动状态(PS)评分评价 KPS 评分增加 10 分及以上为改善;减少 10 分及以上为恶化;10 分以内波动为稳定。PS 评分增加 1 分或减少 1 分及以上为恶化或改善,上下波动低于 1 分为稳定。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较应用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者疗效结果比较 2 组患者均顺利完成至少 4 个周期的化疗。观察组 PSA 22 例(71.0%)有效,8 例(25.8%)稳定,1 例(3.2%)出现进展;对照组 PSA 21 例(67.7%)有效,9 例(29.0%)稳定,1 例(3.2%)出现进展。2 组 PSA 有效率均为 96.8%,较治疗前均明显下降($P<0.05$),2 组治疗后 PSA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组和对照组分别有 13、9 例可评估的实体转移灶,观察组 7 例部分缓解,6 例稳定;对照组 5 例部分缓解,3 例稳定,1 例出现进展,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2、3。

表 2 2 组患者 PSA 水平疗效结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	治疗前	治疗后	t	P
观察组	31	170.6 $\pm$ 98.7	89.2 $\pm$ 43.5	1.476	0.000
对照组	31	168.3 $\pm$ 99.2	87.6 $\pm$ 45.7	1.773	0.000

表 3 2 组患者可评估实体瘤疗效结果比较(n)

组别	例数(n)	完全缓解	部分缓解	稳定	进展
观察组	31	0	7	6	0
对照组	31	0	5	3	1

2.2 2 组患者不良反应结果比较 2 组均无血栓及相关事件发生。观察组在化疗期间消化道反应发生率低于对照组,头晕、便秘、嗜睡发生率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);但骨髓抑制、腹泻等发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.3 2 组患者睡眠量表评分结果比较 观察组治疗后睡眠评分明显低于治疗前及对照组,差异均有统计

学意义($P<0.05$);对照组治疗前后睡眠评分差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

2.4 2 组患者 KPS 和 PS 评分结果比较 观察组治疗后 KPS 评分优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组 PS 评分在治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

表 4 2 组患者不良反应结果比较(n)

不良反应	观察组($n=31$)	对照组($n=31$)	χ^2	P
消化道	21	20	0.008	0.929
头晕	16	7	5.599	0.018
便秘	19	12	4.312	0.038
嗜睡	15	3	11.273	0.001
骨髓抑制	23	26	0.876	0.349
腹泻	6	7	0.097	0.755
血栓	0	0	—	—

表 5 2 组患者治疗前后睡眠量表评分结果比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数(n)	治疗前	治疗后	t	P
观察组	31	14.6 $\pm$ 1.4	14.2 $\pm$ 1.1	0.923	0.875
对照组	31	14.9 $\pm$ 1.2	10.1 $\pm$ 2.4	2.407	0.015

表 6 2 组患者 KPS 和 PS 评分结果比较(n)

项目	观察组($n=31$)	对照组($n=31$)	χ^2	P
KPS 评分			6.827	0.033
增加	8	3		
稳定	21	19		
下降	2	9		
PS 评分			0.132	0.936
增加	5	4		
稳定	24	25		
下降	2	2		

3 讨 论

去势抵抗性前列腺癌已取代雄激素非依赖性前列腺癌和激素难治性前列腺癌等传统概念,而前列腺癌疾病的进展与雄激素、雄激素受体的相互作用密切相关,因此对去势抵抗性前列腺癌治疗的前提是需继续维持睾酮的去势水平^[9-11]。本研究患者均经手术去势或维持药物去势水平,可避免因激素水平对研究数据的干扰。现阶段对去势抵抗性前列腺癌的有效治疗仍以多西他赛化疗为主,虽然有研究证实恩扎鲁胺、醋酸阿比特龙使患者有更大的生存期,但其价格昂贵,无法长期应用^[12-13]。

FOLKMAN^[14]认为肿瘤组织生长及转移,必须依赖新生血管提供足够的氧气和营养物质。沙利度胺可通过嵌入肿瘤细胞控制 VEGF 转录的上游启动

子,从而抑制 VEGF mRNA 的转录,减少 VEGF 表达,抑制肿瘤血管新生^[15]。沙利度胺具有免疫调节作用,通过结合 cereblon(CRBN)蛋白抑制 B 细胞通路,激活 T 细胞通路,抑制肿瘤生长^[16]。本研究结果表明,2 组患者 PSA 有效率均为 96.8%,高于 NING 等^[17]的研究结果,可能与样本量较少有关。沙利度胺联合多西他赛化疗在 PSA 有效率和可见肿瘤缓解率等方面并无优势,与本研究预期结果不一致,可能与前列腺癌的进展主要依赖激素有关,病例数偏少有可能影响结果,尚需扩大样本量进一步研究。

前列腺癌的生存质量受到众多学者关注,调查量表作为主要调查方式可对前列腺癌的生存质量进行直接和有效的分析^[18-20]。沙利度胺在前期研究结果显示,可改善包括非小细胞肺癌、结肠癌等患者的生存质量^[21-22]。一项剂量爬坡试验证实,即使沙利度胺剂量由 200 mg/d 增加至 1 200 mg/d,高剂量组并无更好的疗效^[23]。因此,本研究设计前期 200 mg/d 作为常规基础量,使用沙利度胺 200 mg/d 联合多西他赛并未增加化疗引起的消化道反应及骨髓抑制,均未因不良反应而中止治疗,也未发生血栓及相关的不良反应,与 HOANG 等^[24]研究结果不一致,可能是病例数偏少,随访时间偏短。虽然观察组嗜睡、便秘等不良反应发生率高于对照组($P<0.05$),是与沙利度胺自身的药物不良反应有关,经对症治疗后均可耐受。观察组明显提高睡眠指数,证实小剂量沙利度胺可改善患者的睡眠状况。KPS 和 PS 评分均是反映体能情况,而体能是影响生存质量的主要因素之一。本研究结果表明,观察组较对照组可提高患者的 KPS 评分($P<0.05$),在一定程度证实沙利度胺 200 mg/d 在临床可以耐受,能提高患者的生活质量。观察组 PS 评分改善并未优于对照组,可能 KPS 评分量表能更全面反映患者的生活质量,敏感度优于 PS 评分量表,但仍需更多病例进一步研究。

综上所述,沙利度胺联合多西他赛可改善去势抵抗性前列腺癌患者的睡眠状况和生存质量,提高化疗的顺应性,值得继续研究。本研究为小样本的短期研究,沙利度胺是否能改善长期预后仍有待于进一步探讨,相关作用机制也有待于基础研究加以证实。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.

[2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[3] LUO H C, CHENG H H, LIN G S, et al. IMRT combined with endocrine therapy for intermediate and advanced

- prostate cancer; long-term outcome of Chinese patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(8): 4711-4715.
- [4] DAMATO R J, LOUGHMAN M S, FLYNN E, et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 35(4): 1996-1998.
 - [5] YU J, LIU F, SUN Z, et al. The enhancement of radiosensitivity in human esophageal carcinoma cells by Thalidomide and its potential mechanism [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011, 26(2): 219-227.
 - [6] YU J P, SUN S P, SUN Z Q, et al. Clinical trial of Thalidomide combined with radiotherapy in patients with esophageal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(17): 5098-5103.
 - [7] KNISELY J P, BERKEY B, CHAKRAVARTI A, et al. A phase III study of conventional radiation therapy plus thalidomide versus conventional radiation therapy for multiple brain metastases (RTOG0118) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(1): 79-86.
 - [8] DUFFAUD F, THERASSE P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *Bull Cancer*, 2000, 87(12): 881-886.
 - [9] CHI K N, BJARTELL A, DEARNALEY D, et al. Castration-resistant prostate cancer; from new pathophysiology to new treatment targets [J]. *Eur Urol*, 2009, 56(4): 594-605.
 - [10] ARMSTRONG A J, GARRETT-MAYER E, DE WIT R A, 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.
 - [11] SCHER H I, JIA X Y, DE BONO J S, et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data [J]. *Lancet Oncology*, 2009, 10(3): 233-239.
 - [12] SCHER H I, BEER T M, HIGANO C S, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1 — 2 study [J]. *Lancet*, 2010, 375(24): 1437-1446.
 - [13] RYAN C J, SMITH M R, FONG L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with Castration-Resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9): 1481-1488.
 - [14] FOLKMAN J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis [J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(16): 15-18.
 - [15] MAJUMDER S, SREEDHARA R C, BANERJEE S, et al. TNF alpha signaling beholds thalidomide saga: a review of mechanistic role of TNF-alpha signaling under thalidomide [J]. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12(13): 1456-1467.
 - [16] MEDICINE S A. How thalidomide works against cancer [J]. *Science*, 2014, 343(68): 256-257.
 - [17] NING Y M, GULLEY J L, ARLEN P M, et al. Phase II trial of bevacizumab, thalidomide, docetaxel, and prednisone in patients with metastatic Castration-Resistant prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12): 2070-2076.
 - [18] LUO H C, CHENG L P, CHENG H H, et al. Long-term quality of life outcomes in patients with locally advanced prostate cancer after intensity-modulated radiotherapy combined with androgen deprivation [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(6): 991-997.
 - [19] LUO H C, LEI Y, CHENG H H, et al. Long-term cancer-related fatigue outcomes in patients with locally advanced prostate cancer after intensity-modulated radiotherapy combined with hormonal therapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(25): e3948-e3954.
 - [20] SANDA M G, DUNN R L, MICHALSKI J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(12): 1250-1261.
 - [21] YOUNG R J, TIN A W, BROWN N J, et al. Analysis of circulating angiogenic biomarkers from patients in two phase III trials in lung cancer of chemotherapy alone or chemotherapy and Thalidomide [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(6): 1153-1159.
 - [22] LV J, LIU N, LIU K W, et al. A randomised controlled phase II trial of the combination of XELOX with Thalidomide for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Bio Med*, 2012, 9(2): 111-114.
 - [23] FIGG W D, DAHUT W, DURAY P, et al. A randomized phase II trial of Thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(7): 1888-1893.
 - [24] HOANG T, DAHLBERG S E, SCHILLER J H, et al. Randomized phase III study of thoracic radiation in combination with paclitaxel and carboplatin with or without Thalidomide in patients with stage III non-small-cell lung cancer: the ECOG 3598 study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(6): 616-622.