

get, 2016, 7(34):55231-55248.

[33] SUETA A, YAMAMOTO Y, TOMIGUCHI M, et al. Differential expression of exosomal miRNAs between breast cancer patients with and without recurrence[J]. Oncotarget, 2017, 8(41):69934-69944.

[34] YANG S J, YANG S Y, WANG D D, et al. The miR-30 family: versatile players in breast cancer[J]. Tumor Biol, 2017, 39(3):1010428317692204.

(收稿日期:2020-02-26 修回日期:2020-05-12)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.041

晚期前列腺癌的治疗进展*

姬宏利¹, 王 梅¹, 苗 朋^{1△}综述, 姬宏娟²审校

1. 解放军联勤保障部队第九八八医院郑州院区肿瘤科, 河南郑州 450042; 2. 解放军联勤保障部队第九八八医院开封院区特诊科, 河南开封 475003

关键词: 前列腺癌; 内分泌治疗; 免疫治疗

中图法分类号: R737.25

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)20-3041-04

前列腺癌是常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁男性健康。在 20 世纪 80 年代末和 20 世纪 90 年代初, 前列腺癌的发病率迅速升高, 成为男性最为常见的肿瘤^[1]。前列腺癌的发病率与年龄呈正相关, 通常随年龄增长而增加, 我国的发病率比欧美低, 但随着人们生活状态的改变, 近年来发病率有所增加。由于种种原因, 在我国大多数前列腺癌患者被发现时已经处于晚期或转移状态, 这使得低 5 年生存率和高病死率成为我国前列腺癌流行病学的主要特征^[2-3]。目前, 前列腺癌的发病机制尚不完全清楚, 大量的临床资料表明它与性激素有关, 可能为体内雄激素比值失衡导致。在临床上, 阻断雄激素常用于治疗前列腺癌, 但大多数雄激素依赖性前列腺癌经过一段时间治疗后, 将最终进展为去势抵抗性前列腺癌。本文总结了前列腺癌从基础研究到临床研究的最新进展, 现报道如下。

1 流行病学

前列腺癌在大多数亚洲国家或地区的发病率较低, 而在北美和斯堪的纳维亚半岛地区的发病率较高, 前列腺癌在非裔美国人中的发病率为世界最高。目前, 美国前列腺癌发病率已经超过肺癌, 成为第一位危害男性健康的肿瘤。在欧洲, 每年被确诊的前列腺癌新发病例约 260 万人。在亚洲, 前列腺癌发病率虽然远低于欧美, 但近年来呈逐步上升趋势。在中国台湾、上海, 同期肿瘤发病率的相关资料表明: 在过去的近 20 年里, 前列腺癌在上述地区的发病率依次增加了 8.5、3.3 倍。现如今, 前列腺癌在中国台湾的发病率大于 15/10 万^[4-5]。近年来, 美国前列腺癌患者的病死率下降到 30.3/10 万, 目前仍处于下降趋势,

主要归功于逐年进步的前列腺特异性抗原(PSA)筛查方法和治疗手段。然而, 该病的病死率和发病率在亚洲却逐年上升^[6]。因此, 本研究将前列腺癌的治疗进展概述如下。

2 内分泌治疗

2.1 内分泌治疗现状 雄激素是与正常前列腺细胞和前列腺癌细胞生长密切相关的激素^[7]。有研究提出, 需及时针对前列腺癌骨转移患者进行内分泌治疗, 即去除睾丸的外科手术去势或用雌激素拮抗剂去势^[8]。内分泌治疗被认为是目前转移性前列腺癌最有效的治疗方法之一^[9]。因而, 去势治疗或其他内分泌疗法已成为晚期前列腺癌的标准治疗方法, 也可作为行根治性切除或根治性放疗的前列腺癌的重要辅助治疗手段, 能够显著降低雄激素水平, 抑制前列腺癌细胞生长。目前, 通常使用的内分泌治疗药物包括抗雄激素药和雄激素受体阻断剂(例如戈舍瑞林等)^[10-12]。

2.2 内分泌治疗原理 男性大部分雄激素(睾酮)主要来源于睾丸间质细胞, 在 I 型和 II 型 5 α -还原酶的作用下, 能将雄激素(睾酮)还原为双氢睾酮, 双氢睾酮的生物活性比睾酮高 7 倍^[13]。此外, 肾上腺也能产生部分雄激素, 但这类雄激素是低活性的脱氢异雄甾酮和雄甾烯二酮^[14]。内分泌治疗的原理主要是采用雄激素受体抑制剂, 通过抑制细胞表面的二氢睾酮易位至细胞核, 调节基因表达和细胞生长, 进而引起雄激素截断, 最终导致雄激素敏感的前列腺癌细胞凋亡。

2.3 内分泌治疗方法

2.3.1 外科去势 HUGGINS 等^[15]对 21 例前列腺

* 基金项目: 解放军联勤保障部队第九八八医院(原解放军第一五三医院)基金项目(2012013)。

△ 通信作者, E-mail: 1693074030@qq.com。

癌患者行双侧睾丸切除术。71%(15 例)的患者主、客观症状明显减轻,转移性骨痛和神经症状得到改善,血清酸性磷酸酶水平降低。但手术去势最常见的并发症是引起性欲下降和勃起功能障碍。有报道,血管活性肠肽基因水平与血液睾酮、游离睾酮和二氢睾酮无显著的相关性,但能引起勃起功能障碍^[16]。手术去势是否通过影响血管活性肠肽基因而引起性欲下降和勃起功能障碍,尚不清楚。

2.3.2 药物去势 (1)激素。使用高剂量的雌激素以降低雄激素水平,从而达到治疗前列腺癌的作用。雌激素的分泌主要通过下丘脑的正反馈调节,通过减少黄体生成激素释放激素(LH-RH)和促黄体生成素(LH)的生成,减少睾丸产生雄激素,还可以直接抑制睾酮的分泌,减少雄激素对前列腺的刺激,达到治疗前列腺癌的作用。但高剂量的雌激素会导致心脑血管不良反应,而低剂量的雌激素对前列腺癌的治疗作用并不好,故临床应用较少^[17]。(2)激素受体抑制剂。非甾体类抗雄激素药物常用于治疗前列腺癌,代表药物有比卡鲁胺^[18]和氟他胺^[19]。比卡鲁胺是一种竞争性雄激素受体拮抗剂(Ar 拮抗剂),通过竞争性结合雄激素受体,抑制二氢睾酮进入细胞核。同时作为一种雄激素激活的前列腺细胞分裂抑制剂,其能够抑制前列腺癌细胞的生长。该药物具有外周选择性,不具有雄激素、雌激素、糖皮质激素或盐皮质激素活性,对血清睾酮和 LH 水平影响不大,对 5 α -还原酶也无抑制作用,因而对其他器官及系统的影响较小。与此同时,由于比卡鲁胺的结构与氟他胺不同,因此,某些在使用氟他胺治疗过程中可能被激活的突变的雄激素受体仍可被比卡鲁胺所抑制。醋酸戈舍瑞林植入物释放剂是一种天然的促性腺激素释放激素(GnRH)的组合物,长期使用能抑制脑垂体促性腺激素合成,降低血清睾酮水平,常用于前列腺癌的去势治疗。牟红云等^[20]报告,在前列腺癌内分泌治疗过程中,间歇性使用戈舍瑞林联合比卡鲁胺可以改善尿路梗阻和骨痛等不适症状,同时间歇性治疗方案还可以减少患者的经济支出,减少药物不良反应。(3)雄激素受体的其他抑制剂。肾上腺激素能够引起前列腺癌肿瘤细胞产生、释放和重新合成雄激素,是前列腺癌在去势治疗或手术后进展为去势抵抗性前列腺癌的重要原因^[21]。针对这一机制,研究人员发明了醋酸阿比特龙^[22-23]这一雄激素合成抑制剂,其是一种选择性抑制细胞色素 P450(CYP17)的口服药物。CYP17 是肾上腺类固醇激素合成途径中产生雄激素、雌激素以及糖皮质激素的关键酶。通过选择性抑制 CYP17 能够显著降低去势抵抗性前列腺癌患者血液和肿瘤中雄激素水平。CYP17 在类固醇激素合成途径中同时催化

两个重要反应^[24]:第 1 个重要反应是 17 α 羟化酶催化反应,产生激素前体羟孕烯醇酮和 17 羟孕酮。第 2 个重要反应是 CYP17 中的 C17-20 裂解酶再诱导 17 羟孕烯醇酮和 17 羟孕酮,产生性激素的前体脱氢表雄酮和雄烯二酮。醋酸阿比特龙通过不可逆地同时阻断这两个重要途径而发挥抗肿瘤作用。

2.3.3 药物去势治疗意义 早期前列腺癌的临床症状呈非特异性,许多患者仅在体检或在治疗其他疾病的过程中发现患病。一旦出现症状、进入晚期,治疗有一定难度。有时需要采用手术去势(双侧睾丸切除术)+比卡鲁胺同时结合化疗治疗晚期前列腺癌。《转移性前列腺癌诊治中国专家共识(2018 版)》建议,直接使用抗雄激素药物,阻断睾丸中分泌的约 70%的雄激素和肾上腺来源的约 30%的雄激素,抑制受体的活化,延长患者生存期,提高生存质量^[25]。

3 内分泌治疗联合化疗

长期以来,前列腺癌一直被认为是一种对化疗不敏感的恶性肿瘤。BOULOS 等^[26]提出用全身化疗治疗前列腺癌,但总有效率为 8.7%,中位生存期为 10~12 个月。经过内分泌治疗后,前列腺癌从激素依赖型转变为非激素依赖型,最终转变为激素不敏感型,行全身化疗,可延长部分患者的生存期。多西他赛作为一种化疗药物,在前列腺癌患者的全身治疗方面展现了良好的前景^[27]。多西他赛主要从短叶红豆杉的树皮中提取,作为一种抗微管药物,能够特异性地结合到 β 位置小管上,通过抑制微管的多聚化进程,抑制微管聚合成团块,维持微管网的正常重组,从而发挥抑制肿瘤细胞代谢的作用。有研究结果表明,多西他赛方案在前列腺癌的新辅助化疗、辅助化疗和一线治疗中具有有良好的疗效,而多西他赛联合放疗、内分泌治疗、生物治疗等也具有有良好的疗效^[28]。目前比卡鲁胺与醋酸戈舍瑞林联合用药已广泛应用于临床,作为前列腺癌内分泌治疗的主要手段。比卡鲁胺联合多西他赛、醋酸泼尼松治疗难治性前列腺癌,提高了患者的生活质量,延缓了疾病的进展,延长了生存期,临床疗效明显,不良反应小,可作为替代治疗晚期难治性前列腺癌的手段。

4 生物及分子靶向治疗进展

肿瘤生物治疗的重大进展主要表现在分子靶向治疗药物的成功应用。在多种肿瘤中均发现有酪氨酸激酶受体的过度表达或激活,过度激活的酪氨酸激酶持续激活其下游的信号通路,引起癌细胞转化、过度增殖和凋亡能力下降,最终导致肿瘤的发生、发展^[29]。因此,可通过阻碍酪氨酸激酶的信号传导途径,从而防止细胞的过度增殖。这类药物主要分为两大类^[30],单克隆抗体和小分子化合物。常用的有曲妥

珠单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗等。分子靶向治疗的实施首先需要通过分子靶点的检测,检测方法主要有免疫组织化学法和荧光原位杂交法等。根据检测结果,再选择合适的靶向药物。一般通过 PET/CT、CT、MRI、肿瘤标志物检测等来判定一定时间或药物治疗后的疗效。

4.1 分子靶向药物 目前,在治疗晚期前列腺癌方面,酪氨酸激酶抑制剂、血管生成抑制剂、肿瘤疫苗、体细胞治疗等均取得了较好的疗效^[31]。其中治疗前列腺癌有较好前景的分子靶向药物包括酪氨酸激酶抑制剂、吉非替尼、厄洛替尼和舒尼替尼(索坦)。其中,舒尼替尼联合多西他赛和醋酸泼尼松治疗转移性去势抵抗性晚期前列腺癌取得了较好的疗效。舒尼替尼能阻断肿瘤生长所需的血液和营养物质的供应,直接攻击肿瘤,显著降低转移性去势抵抗性前列腺癌患者的 PSA 水平,但舒尼替尼联合化疗的疗效尚需通过进一步研究来证实。此外,血管生成抑制剂、肿瘤疫苗和免疫调节剂在晚期前列腺癌的治疗中也在发挥作用。

4.2 免疫治疗 肿瘤免疫治疗逐渐进入一个崭新的时代,针对前列腺癌的免疫治疗越来越受到众多学者的重视^[32]。树突状细胞(DC)是人体重要的抗原提呈细胞,逐渐成为当今肿瘤生物免疫治疗领域的热点之一。大量证据表明,DC 激活的细胞免疫是通过细胞毒性 T 淋巴细胞介导的免疫反应,在机体防御恶性肿瘤和治疗肿瘤方面均发挥着重大作用,而近期的 DC 疫苗在前列腺癌的治疗方面也具有广阔前景。DC 疫苗的制备主要使用肿瘤抗原多肽或蛋白质直接刺激 DC,肿瘤组织蛋白提取物刺激 DC,抗原及细胞因子基因转染 DC 等多种方式^[33-34]。DC 疫苗能够长期稳定表达抗原分子及细胞因子,效果较好,但该方法尚未成熟。

5 总结及前景展望

近年来,虽然针对前列腺癌的治疗药物层出不穷,不同作用机制的药物被逐渐批准进入临床,但只能做到在短期内延缓疾病的进程,患者的生活质量仍较低,无法做到从根本上治愈前列腺癌。因而,如何针对患者的个体化差异,合理地选择药物,达到更好的治疗效果,也是下一步需要解决的一个重要课题。这涉及前列腺癌分子生物学研究,包括各种信号通路的研究、靶向性的开发、特异性的把握,这也将成为该领域的一个重点。

参考文献

[1] HOFFMAN R M, MEISNER A L, ARAP W, et al. Trends in United States prostate cancer incidence rates by age and stage, 1995—2012[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(2):259-263.

[2] CHEN J, OROMENDIA C, HALPERN J A, et al. National trends in management of localized prostate cancer: a population based analysis 2004—2013[J]. Prostate, 2018, 78(7):512-520.

[3] PANG C, GUAN Y Y, LI H B, et al. Urologic cancer in China[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(6):497-501.

[4] ZUNIGA K B, CHAN J M, RYAN C J, et al. Diet and lifestyle considerations for patients with prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2020, 38(3):105-117.

[5] KIMURA T, EGAWA S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries[J]. Int J Urol, 2018, 25(6):524-531.

[6] LIN Y H, CHEN K K, CHIU J H. Use of Chinese medicine among prostate cancer patients in Taiwan(China): a retrospective longitudinal cohort study[J]. Int J Urol, 2011, 18(5):383-386.

[7] WU Y, TANG L, AZABDAFTARI G, et al. Adrenal androgens rescue prostatic dihydrotestosterone production and growth of prostate cancer cells after castration[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 486:79-88.

[8] TAN M H, LI J, XU H E, et al. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(1):3-23.

[9] TUCCI M, LEONE G, BUTTIGLIERO C, et al. Hormonal treatment and quality of life of prostate cancer patients: new evidence[J]. Minerva Urol Nefrol, 2018, 70(2):144-151.

[10] NAGAYA N, HORIE S. Endocrine therapy for prostate cancer[J]. Clin Calcium, 2018, 28(11):1527-1533.

[11] MARTIN K A, ANDERSON R R, CHANG R J, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(4):1233-1257.

[12] 杨兵, 刘大钰, 田野, 等. 药物内分泌治疗改善前列腺癌患者下尿路症状及相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(42):3298-3302.

[13] KAROLCZAK K, KONIECZNA L, KOSTKA T, et al. Testosterone and dihydrotestosterone reduce platelet activation and reactivity in older men and women[J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(5):902-929.

[14] HORNING A M, WANG Y, LIN C K, et al. Single-Cell RNA-seq reveals a subpopulation of prostate cancer cells with enhanced cell-cycle-related transcription and attenuated androgen response[J]. Cancer Res, 2018, 78(4):853-864.

[15] HUGGINS C, HODGES C V. Studies on prostatic cancer: the effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate, 1941[J]. J Urol, 2002, 168(1):9-12.

[16] SHEN Z J, WANG H, LU Y L, et al. Gene transfer of vasoactive intestinal polypeptide into the penis improves erectile response in the diabetic rat[J]. BJU Int, 2005, 95(6):890-894.

[17] REIS L O, ZANI E L, GARCÍA-PERDOMO H A. Estrogen therapy in patients with prostate cancer: a contemporary systematic review[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50

- (6):993-1003.
- [18] SIEMENS D R,KLOTZ L,HEIDENREICH A,et al. Efficacy and safety of enzalutamide vs bicalutamide in younger and older patients with metastatic castration resistant prostate cancer in the terrain trial[J]. J Urol,2018,199(1):147-154.
- [19] TARO I,SATOSHI T,MINORU K,et al. Enzalutamide versus flutamide for castration-resistant prostate cancer after combined androgen blockade therapy with bicalutamide;a retrospective study[J]. Int J Clin Oncol,2019,24(7):848-856.
- [20] 牟红云,张鑫圣. 戈舍瑞林联合比卡鲁胺间歇性治疗晚期前列腺癌 28 例[J]. 医药导报,2011,30(4):464-466.
- [21] CHIONG E,MURPHY D G,AKAZA H,et al. Management of patients with advanced prostate cancer in the asia pacific region; ‘real-world’ consideration of results from the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)2017[J]. BJU Int,2019,123(1):22-34.
- [22] THAKUR A,ROY A,GHOSH A,et al. Abiraterone acetate in the treatment of prostate cancer [J]. Biomed Pharmacother,2018,101:211-218.
- [23] KARIM F,NAMPHUONG T,LUIS F,et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer[J]. N Engl J Med,2017,377(4):352-360.
- [24] SÁNCHEZ-GUIJO A,NEUNZIG J,GERBER A,et al. Role of steroid sulfatase in steroid homeostasis and characterization of the sulfated steroid pathway:Evidence from steroid sulfatase deficiency [J]. Mol Cell Endocrinol,2016,437:142-153.
- [25] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会. 2018 版转移性前列腺癌诊治中国专家共识[J]. 中华外科杂志,2018,56(9):646-652.
- [26] BOULOS S,MAZHAR D. The evolving role of chemotherapy in prostate cancer[J]. Future Oncol,2017,13(12):1091-1095.
- [27] SUSAN F,FRED S,TRACY L,et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer;a network meta-analysis[J]. Eur J Cancer,2018,103:78-87.
- [28] HE D,SUN Z,GUO J,et al. A multicenter observational study of the real-world use of docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer in China[J]. Asia Pac J Clin Oncol,2019,15(3):144-150.
- [29] KATOH M. FGFR inhibitors; effects on cancer cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis (Review)[J]. Int J Mol Med,2016,38(1):3-15.
- [30] SRIRAM K,INSEL P A. G protein-coupled receptors as targets for approved drugs; how many targets and how many drugs[J]. Mol Pharmacol,2018,93(4):251-258.
- [31] ARAI S,JONAS O,WHITMAN M A,et al. Tyrosine kinase inhibitors increase mcl1 degradation and in combination with BCLXL/BCL2 inhibitors drive prostate cancer apoptosis[J]. Clin Cancer Res,2018,24(21):5458-5470.
- [32] PARIMI S,ELIASZIW M,NORTH S,et al. Sunitinib maintenance therapy after response to docetaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. Invest New Drugs,2016,34(6):771-776.
- [33] FARAMARZI S,GHAFOURI-FARD S. Expression analysis of cancer-testis genes in prostate cancer reveals candidates for immunotherapy [J]. Immunotherapy,2017,9(12):1019-1034.
- [34] MOHAMMAD M,MASOUD S,MORTEZA G,et al. Dendritic cells pulsed with prostate-specific membrane antigen in metastatic castration-resistant prostate cancer patients;a systematic review and meta-analysis[J]. Prostate Int,2018,6(4):119-125.

(收稿日期:2020-01-20 修回日期:2020-06-02)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.042

功能性消化不良与幽门螺杆菌感染的相关性研究进展^{*}

唐 鑫,周海川[△]综述,李清华 审校
重庆市梁平区人民医院,重庆 405200

关键词:功能性消化不良; 幽门螺杆菌; 发病机制

中图法分类号:R573.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)20-3044-03

功能性消化不良通常始发于患者的胃十二指肠区域。发病时,患者会有严重的上腹饱胀、烧灼以及上腹痛等症状,并且常反复发作。相关数据显示,该病的发病率为 20%~40%,其发病范围涵盖了不同性

别、年龄的人群^[1]。该病具有易复发、病程较长、不易缓解等特点,对患者的生活造成严重影响,并带来较大的经济负担,甚至可以诱发代谢性或器质性疾病。目前,该病的发病机制并不明确,而幽门螺杆菌感染

^{*} 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会课题(2016MSXM184)。

[△] 通信作者,E-mail:33309649@qq.com。