

早期应用双磷酸盐在晚期前列腺癌治疗中的作用

杜宝昌,刘 军,王帅兵,齐秀恒,邹庆华

(中国石油天然气集团公司中心医院,河北医科大学石油临床学院,河北 廊坊 065000)

摘 要: [目的] 探讨早期静脉应用双磷酸盐对晚期前列腺癌进展及骨转移发生时间的影响。[方法] 晚期前列腺癌患者 48 例,将骨密度 T-Score ≤ -2.5 作为双磷酸盐应用指征。在确诊骨转移之前即开始应用双磷酸盐定义为早期使用,归入治疗组(24 例);在确诊骨转移之前未应用双磷酸盐者归入对照组(24 例)。比较两组无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、骨转移发生率及发生时间。[结果] 治疗组与对照组相比较,中位 PFS 延长 5 个月(20 个月 vs 15 个月),有统计学差异($\chi^2=114.03, P<0.001$);中位 OS 较对照组无明显延长(38 个月 vs 39 个月, $\chi^2=2.14, P=0.14$)。治疗组骨转移发生率明显低于对照组(25.0% vs 62.5%, $\chi^2=6.86, P<0.01$)。治疗组平均确诊骨转移时间较对照组延迟 4 个月(21 个月 vs 17 个月),差异有统计学意义(21 ± 3.5 个月 vs 17 ± 1.5 个月, $t=3.75, P<0.01$)。[结论] 早期应用双磷酸盐治疗晚期前列腺癌,可以明显延缓疾病进展,减少并推迟骨转移发生。

关键词: 前列腺癌;早期应用;双磷酸盐;骨密度

中图分类号:R737.25 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2014)10-0878-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.10.A019

The Role of Early Application of Bisphosphonates to the Treatment for Patients with Advanced Prostate Cancer

DU Bao-chang, LIU Jun, WANG Shuai-bing, et al.

(Central Hospital of China National Petroleum Corporation & Petroleum Clinical College of Hebei Medical University, Langfang 065000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the effect of early application of bisphosphonates on and bone metastasis in patients with advanced prostate cancer. [Methods] Forty-eight cases with advanced prostate cancer were enrolled. The BMD T-Score ≤ -2.5 was as indication of bisphosphonates application. The BPs application start before the diagnosis of bone metastases had defined as early application, 24 cases included in the treatment group. Twenty-four patients those unused BPs before the diagnosis of bone metastases included in the control group. Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), the incidence and the time of occurrence of bone metastases were compared between the two groups. [Results] The treatment group compared with the control group, the median PFS extended 5 months (20 months vs 15 months), with significant difference ($\chi^2=114.03, P<0.001$); the median OS was not prolonged (38 months vs 39 months, $\chi^2=2.14, P=0.14$); The incidence of bone metastases was significantly decreased (25.0% vs 62.5%, $\chi^2=6.86, P<0.01$); and the mean time of occurrence of bone metastases was delayed for 4 months (21 months vs 17 months), with significant difference (21 ± 3.5 months vs 17 ± 1.5 months, $t=3.75, P<0.01$). [Conclusion] Early application of BPs in the treatment of patients with advanced prostate cancer can prolong PFS, delay and decrease bone metastatic occurrence.

Key words: prostate cancer; early application; bisphosphonates; bone mineral density

前列腺癌是欧美国家男性最常见恶性肿瘤之一,尽管在我国其发病率不高,但随着平均寿命增加

和生活方式的改变,其发病率在逐年增高^[1]。前列腺癌发病隐匿,当患者出现症状时,多数已有局部浸润或远处转移。高达 90% 的晚期前列腺癌会发生骨转移^[2],由此引起明显骨痛、病理性骨折等骨相关事件

收稿日期:2013-12-25;修回日期:2014-01-19

基金项目:廊坊市科学技术研究与发展计划(2012013080)

通讯作者:杜宝昌, E-mail:512470282@qq.com

(skeletal-related events, SRE),严重影响患者生活质量和生存期^[3]。雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy, ADT) 已经成为晚期雄激素依赖性前列腺癌的首选治疗方法,但其在显著延长生存期的同时,也导致医源性骨质疏松发生,增加骨折发生风险^[1,4]。双磷酸盐(Bisphosphonates, BPs)在前列腺癌骨转移的治疗中发挥着重要作用,但 BPs 的应用时机尚无统一标准^[4]。本研究将骨密度 T-Score ≤ -2.5 作为双磷酸盐应用指征,通过早期静脉应用 BPs 对晚期前列腺癌疾病进展及骨转移发生情况的影响,探讨早期应用 BPs 在晚期前列腺癌治疗中的作用。

1 资料与方法

1.1 入组标准

(1)前列腺癌临床病理诊断明确;(2)符合 Jewett 改良分期法中的 C2 期及影像学检查除外骨转移的 D 期;(3)骨密度 T-Score ≤ -2.5 ;(4)既往未接受过 BPs 治疗;(5)预期生存期 >3 个月,无明显心肝肾等重要脏器功能障碍;(6)临床资料及随访资料完整。

1.2 病例资料

符合入组标准的前列腺癌患者 48 例,年龄 69~81 岁,中位年龄 77 岁。经血清前列腺特异性抗原(PSA)检测、影像学检查以及前列腺穿刺病理学检查,临床诊断 C2 期 38 例, D 期 10 例。采用数字表法按照不同分期随机分为治疗组及对照组(在未确诊骨转移即开始应用 BPs 定义为早期使用,归入治疗组;未早期使用 BPs 者归入对照组),每组 24 例,两组患者年龄、临床分期、治疗前 PSA 值比较差异无统计学意义($P>0.05$),见 Table 1。

Table 1 The clinical characteristics of the two groups

Characteristics	Treatment group	Control group	χ^2	P
Age(years)			0.40	0.53
≤ 75	18	16		
> 75	6	8		
Clinical stage			0.00	1.00
C2	16	16		
D	8	8		
PSA level			1.11	0.58
≤ 50	4	3		
50~100	16	14		
≥ 100	4	7		

1.3 方法

1.3.1 治疗方法

所有患者均采用雄激素剥夺疗法(ADT):戈舍瑞林 3.6mg 每 4 周一次皮下注射,联合比卡鲁胺 50mg 每日一次口服。治疗组同时给予伊班膦酸二钠 60mg+生理盐水 500ml,或唑来膦酸 4 mg+生理盐水 100ml 静脉滴注,每 3 个月 1 次,至少应用 2 次以上。对照组未早期应用双磷酸盐。两组确诊骨转移后的所有患者,双磷酸盐改为每 4 周应用一次。

1.3.2 骨密度检测方法

采用美国 NORLAND 公司生产的第 4 代 EXPERT-XL 型双能骨密度仪(DEXA)对腰椎正位和股骨近端进行骨密度测定。参考正常值为中国正常成年男性骨量数据。

1.3.3 评价方法

疾病进展情况包括:PSA 水平降低后再次升高,肿瘤局部进展,出现包括骨转移在内的远处脏器转移。观察指标:无进展生存期(progression free survival, PFS)、确诊骨转移发生率及时间。(1)PFS 为自 BPs 治疗/对照观察开始至疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔,以月为计时单位。总生存期(overall survival, OS)定义为自 BPs 治疗/对照观察开始至任何原因引起的死亡日期的时间间隔,以月为计时单位。(2)骨转移确诊时间定义为自 BPs 治疗/对照观察至确诊骨转移的时间间隔,以月为计时单位。

1.4 随访

患者定期随诊复查,包括每月监测血清 PSA 变化,并根据其变化选择行 ECT、CT、MRI 等影像学检查。随访截止日期为 2013 年 6 月 30 日,中位随访时间 38(6~50)个月。记录患者治疗过程中不同时间段的 PSA 变化、出现骨转移病灶时间、PFS 及 OS。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 进行统计学处理;计数资料比较采用 χ^2 检验,发生骨转移时间比较采用 t 检验,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,生存分析采用 Log-rank。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PFS 和 OS

治疗组患者的 PFS 为 8~52 个月,中位 PFS 为

20 个月(95%CI:19.7 个月~20.3 个月);对照组患者的 PFS 为 4~33 个月,中位 PFS 为 15 个月(95%CI:14.1 个月~15.9 个月)。经 Log-rank 检验,两组患者 PFS 差异有统计学意义($\chi^2=114.03, P<0.001$)(Figure 1)。治疗组患者的 OS 为 10~55 个月,中位 OS 为 38 个月(95%CI:37.1 个月~38.9 个月);对照组患者的 OS 为 7~51 个月,中位 OS 为 39 个月(95%CI:37.7 个月~40.3 个月)。经 Log-rank 检验,两组患者 OS 差异无统计学意义($\chi^2=2.14, P=0.14$)(Figure 2)。

2.2 骨转移发生率及确诊时间

治疗组随访期间新发并确诊骨转移 6 例,对照

组 15 例,治疗组骨转移发生率明显低于对照组(25.0% vs 62.5%),($\chi^2=6.86, P<0.01$)。治疗组确诊骨转移时间较对照组延迟 4 个月(21 ± 3.5 个月 vs 17 ± 1.5 个月),差异有统计学意义($t=3.75, P<0.01$)。

3 讨论

晚期前列腺癌骨转移发生率高,且生存时间明显长于其他晚期恶性肿瘤,半数以上骨转移患者出现骨相关事件^[3],对于前列腺癌骨转移及其并发症的防治成为治疗的主要关注点和挑战^[3,5]。雄激素剥夺疗法(ADT)已成为晚期前列腺癌治疗的标准方案,但是长期 ADT 治疗,患者的骨密度(bonemineral density, BMD)明显降低,增加了骨折风险。国外长期 ADT 治疗的大型研究发现,开始 ADT 治疗时骨质疏松患病率是 35%,经 2 年 ADT 后上升到 43%,10 年以后则达 81%^[6]。经过 5 年 ADT 治疗的患者骨折的发生率约高达 20%^[7]。肿瘤治疗相关骨丢失(cancer treatment-induced bone loss, CTIBL)已成为前列腺癌治疗中的突出问题^[7]。

BP 类药物在防治骨质疏松和骨转移并发症两方面都有较好的效果^[5-7]。已有研究显示,BP 类药物应用时间早晚,明显影响恶性肿瘤骨转移及其并发症治疗效果^[5],但其在肿瘤临床应用指征尚不统一。ASCO 指南建议正在接受 AI 治疗的绝经后乳腺癌,以及正在接受可能导致早绝经治疗(化疗,卵巢去势)的绝经前乳腺癌患者,BMD 评分(T-Score)低于 -2.5 即应开始使用 BP 治疗^[7]。但在前列腺癌骨转移,虽然影像学多表现为成骨性病变,病理形态学则表现为破骨细胞和成骨细胞数量及活性均明显增加和增强^[8]。临床实践中,BP 类药物应用率却远远低于乳腺癌骨转移,并且开始应用时间明显延迟^[3]。Henry 等^[9]分析 4976 例前列腺癌骨转移患者,发现仅 26%的患者静脉应用双磷酸盐(唑来磷酸),平均开始应用时间为确诊骨转移后 108d,2 年生存率比未应用组明显提高(89% vs 85%, $P=0.007$),骨折风险减少 31%,死亡风险降低 34%。Henk 等^[5]回顾性分析 8757 例乳腺癌骨转移患者,其中 45%应用双磷酸盐,显示每月一次连续应用至少 18 个月,比连续应用 3 个月可降低 50%的 SRE 风险和 63%的骨折风险;并且早期开始应用(确诊骨转移后 2 周内)

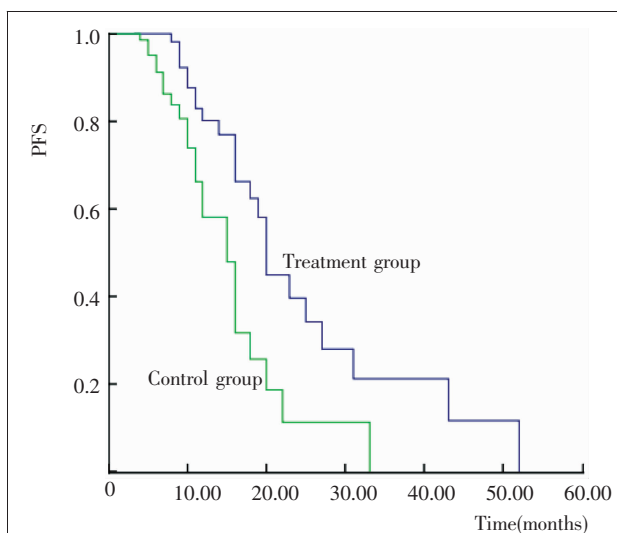


Figure 1 Comparison of PFS between treatment group and control group

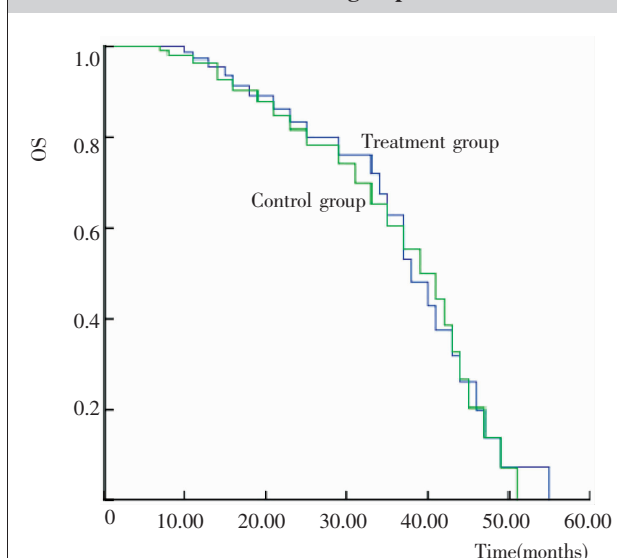


Figure 2 Comparison of OS between treatment group and control group

唑来磷酸比延迟应用(确诊骨转移后 60d 以上)发生 SRE 和骨折风险更低 (22.7% vs 47.02%; 4.3% vs 10.2%)^[5]。我们以防治 CTIBL 及骨质疏松为切入点,将 BMD(T-Score)≤-2.5 作为晚期前列腺癌治疗中双磷酸盐应用指征,结果显示,治疗组确诊骨转移时间较对照组延迟 4 个月 (21±3.5 个月 vs 17±1.5 个月),差异有统计学意义 ($t=3.75, P<0.01$)。

本研究按照骨质疏松治疗指南,在确诊骨转移之前使用 BPs,每 3 个月一次,静脉滴注,早期应用于晚期前列腺癌治疗中。经过平均 3 年随访,治疗组中位 PFS 比对照组延长 5 个月;中位 OS 较对照组无明显延长。治疗组骨转移发生率 25.0%明显低于对照组(62.5%)。本研究结果显示,晚期前列腺癌患者 ADT 治疗中,在骨转移确定诊断之前开始早期应用 BPs 治疗,可获得更长的 PFS,并明显减少和推迟骨转移发生。尽管没有在总生存期上显示明显获益,但 BPs 在预防骨转移方面获得支持证据,与国外研究结果相同^[10,11]。

本研究将晚期前列腺癌患者骨密度 T-Score≤-2.5 作为双磷酸盐应用指征,结果显示,BPs 在晚期前列腺癌 ADT 治疗中,早期应用能够起到更好的效果,可以明显延缓疾病进展、减少并推迟骨转移发生。但早期应用 BPs 对恶性肿瘤患者骨密度的影响、持续应用时间、副作用及对生存的影响,有待于进一步研究总结。

参考文献:

- [1] Yuan JQ, Xu T, Zhang XW, et al. Metabolic complications and quality of life in prostate cancer patients after receiving endocrine treatment [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2013, 35(1): 88-94. [袁佳奇, 徐涛, 张晓威, 等. 前列腺癌患者内分泌治疗后代谢异常及生活质量的评价 [J]. *中国医学科学院学报*, 2013, 35(1): 88-94.]
- [2] Rajpar S, Fizazi K. Bone targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer J*, 2013, 19(1): 66-70.
- [3] Ester G, Lamerato L, Glass AG, et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(12): 3279-3286.
- [4] Ding H, Yang L, Du W, et al. Bisphosphonates for osteoporosis in nonmetastatic prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(5): 3337-3343.
- [5] Henk HJ, Kaura S. Retrospective database analysis of the effect of zoledronic acid on skeletal-related events and mortality in women with breast cancer and bone metastasis in a managed care plan [J]. *J Med Econ*, 2012, 15(1): 175-184.
- [6] Tuck SP, Hanusch B, Walker J, et al. Prostate cancer and osteoporosis [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2013, 11(1): 11-20.
- [7] Coleman RE, Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9(6): 365-374.
- [8] Sottnik JL, Keller ET. Understanding and targeting osteoclastic activity in prostate cancer bone metastases [J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(4): 626-639.
- [9] Henry JH, Kaura S. Assessment of zoledronic acid treatment patterns and clinical outcomes in patients with bone metastases from genitourinary cancers [J]. *Journal of Medical Economics*, 2012, 12(1): 185-194.
- [10] Saad F, Lattouf JB. Bisphosphonates: prevention of bone metastases in prostate cancer [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2012, 192: 109-126.
- [11] Coleman R, Gnant M, Morgan G, et al. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(4): 1059-1067.