

间歇性完全雄激素阻断治疗可延缓晚期前列腺癌雄激素非依赖状态的产生

评价者: 兰卫华 江 军

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所泌尿外科, 重庆 400042)

[关键词] 前列腺肿瘤; 内分泌治疗; 间歇性雄激素抑制; 持续性雄激素抑制

[中图分类号] R737.25

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2004)02-0107-05

Intermittent total androgen suppression may delay the androgen-independent state of advanced prostate cancer//

Reviewers: Lan Weihua, Jiang Jun

[Key words] prostate neoplasms; endocrine therapy; intermittent androgen suppression; continuous androgen suppression

First-reviewer's address Department of Urology, Daping Hospital & Institute of Field Surgery Research, Chongqing 400042, P.R.China

1 文献类型

治疗

2 证据水平

1b

3 文献来源

De Leval J, Boca P, Youssef E, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial [J]. *Clinical Prostate Cancer*, 2002 (3):163-171.

[收稿日期] 2003-12-23

[评价者简介] 兰卫华(1979-), 男, 江西高安人, 住院医师, 在读硕士研究生, 主要研究方向为循证医学与泌尿外科临床实践。

[通讯作者] 江 军, 电话: 023-68757364,

E-mail: Jiangjun1964@yahoo.com.cn

4 背景

问题: 间歇性与持续性完全雄激素阻断(total androgen blockade, TAB)或最大雄激素阻断(maximum androgen blockade, MAB)治疗比较, 能否延缓前列腺癌雄激素非依赖状态的产生?

近年来, 一些实验研究及临床观察性试验表明, 间歇性雄激素抑制(intermittent androgen suppression, IAS或intermittent androgen deprivation, IAD)较之于持续性雄激素抑制(continuous androgen suppression, CAS或continuous androgen deprivation, CAD)治疗, 可能能够延缓前列腺癌雄激素非依赖状态的产生, 延长生存期, 提高生活质量, 减少治疗相关的费用及副作用, 但是尚无随机临床试验证实。目前正在进行的一项多中心Ⅲ期试验, 报道了间歇性与持续性完全雄激素阻断治疗晚期前列腺癌患者3年进展率(雄激素非依赖状态)的比较。结果表明, 间歇治疗组明显低于持续治疗组。

5 目的

比较间歇性与持续性完全雄激素阻断治疗前列腺癌的疗效。

6 条件

研究单位: 比利时的3个中心。

研究时间: 1995-10至2001-05。

7 方法

随机、开放、多中心、Ⅲ期临床试验。

8 对象

共有77例晚期前列腺癌患者进入本研究, 随机化分组后发现9例患者不符合要求。

纳入标准: 80岁以下的晚期前列腺癌患者。晚

期前列腺癌定义为:①局限性晚期(T3或T4期),和/或②转移性(N+和/或M+期)肿瘤,或③临床局限性前列腺癌(T1/T2N0M0期)行经耻骨上根治性前列腺切除术后复发的肿瘤。

排除标准:未治疗的临床局限性前列腺癌(T1/T2N0M0期);合并其他恶性肿瘤(皮肤癌、恶性黑色素瘤除外);有精神病或老年性疾病;之前进行过激素或化学治疗;严重的合并症(以上分期均根据1997年TNM分期系统)。

9 干 预

符合纳入标准的患者均先予以氟他胺(250 mg, 3次/d)治疗15天以防止出现反跳反应(flare reactions),然后进行氟他胺(250 mg,口服,3次/d)与醋酸戈舍瑞林(3.6 mg,皮下注射,每月一次)联合即完全雄激素阻断治疗,治疗3~6月。每月复查1次总血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)作为监测指标。将至多进行6个月TAB治疗后血清PSA水平呈渐减趋势且连续2次检测低于4 ng/ml的前列腺癌定义为“雄激素依赖前列腺癌(hormone-naive prostate cancer)”,此为通过随机化纳入进一步研究的必需条件。这个设计是基于此前的研究提示,只有在治疗6个月时总血清PSA水平在正常范围

内(≤ 4 ng/ml)且处于稳定状态或渐减趋势的病人才符合进行IAS治疗的条件。因此,治疗6个月内血清PSA未达到正常水平的病人被排除。

上述诱导治疗后将“雄激素依赖前列腺癌”患者随机分入CAS或IAS治疗组。CAS治疗组的病人接受氟他胺(250 mg,每8小时口服一次)和醋酸戈舍瑞林(3.6 mg,每月皮下注射一次)联合无间断治疗,每2或3个月检测一次血清PSA进行监测。IAS治疗组的病人在诱导治疗阶段结束后停止TAB治疗进入第一个IAS治疗周期的间歇期,在血清PSA ≥ 10 ng/ml时建议病人重新开始治疗;经过治疗当血清PSA ≤ 4 ng/ml时再次停止药物治疗,如此反复;每月监测血清PSA直至前列腺癌患者成为雄激素非依赖性者。

10 评价指标

主要终点:疾病进展率(progression rate, PR)。

11 主要结果

本次统计结果的截止时间为2001-05。平均随访时间30.8个月,中位随访时间为29个月。患者分布情况见表1。尽管已进行随机化,为确定两组间无选择偏倚,治疗前对IAS和CAS治疗组间的临床、生物学以及病理指标进行了分析比较,包括年龄、临床分

表1 IAS/CAS治疗的68例前列腺癌患者的临床病理特征

	CAS治疗组(n=33)	IAS治疗组(n=35)	合计(n=68)
临床病理特征			
T2NXM1	1	0	1
T2N1M0	1	0	1
T3N0M0	11	13	24
T3NXM0	1	1	2
T3N1M0	1	2	3
T3NXMX	4	3	7
T3N0M1	4	5	9
T3NXM1	1	2	3
T3N1M1	2	2	4
T4N0M0	1	1	2
T4NXM0	0	1	1
T4N0M1	0	1	1
T4NXM1	1	0	1
T4N1M1	1	0	1
R-Pca+	4	4	8
平均年龄[岁,(中位数,范围)]	71.2(73.1,60.2~79.3)	70.4(71.4,53.8~79.6)	70.8(71.7,53.8~79.6)
治疗前平均血清PSA[ng/ml,(中位数,范围)]	33.7(24,6.8~150)	43.1(21,4.9~330)	38.5(22.4,4.9~330)
治疗时血清 ≥ 20 ng/ml的病例数(%)	18(54.5)	18(51.4)	36(52.9)
平均活检Gleason评分(中位数,范围)	6.4(6,4~8)	6.7(6,5~9)	6.5(6,4~9)
4~6分的病例数(%)	22(66.7)	21(60)	43(63.2)
7分的病例数(%)	3(9.1)	4(11.4)	7(10.3)
8~10分的病例数(%)	8(24.2)	10(28.6)	18(26.5)

期、组织学评分、血清PSA、血红蛋白、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、尿素以及肌酐水平等,没有发现明显差异(Mann-Whitney and Student 检验, $P > 0.05$)。

11.1 IAS治疗周期的完成情况

35例患者接受IAS治疗,平均时间 35.1 ± 3.2 月,中位时间36.4月(3.6~65.2月)。文章完成时,80%(28/35)患者已完成第一个治疗周期。有4例患者目前平均随访时间 18.2 ± 4.6 月,现处于IAS治疗间歇期。1例患者在第一个治疗周期后疾病进展。1例患者在第一个周期的间歇期肿瘤复发,17.6月时失访。另1例处于治疗期3个月时复查,由于出现较重不良反应而停止氟他胺治疗。第一个周期的平均时间为 12.2 ± 1.1 月,其中治疗期 4.3 ± 0.2 月,间歇期

8.3 ± 1.1 月。完成第一周期的28例患者中,22例完成第二个周期,5例患者平均随访 23.9 ± 10.9 月后处于第二周期的间歇期,1例患者在随访20.2月后目前处于第二周期的治疗期。19例患者已完成第三个周期,1例在随访61月后目前已进入第八个周期的间歇期。

总计35例患者已完成91个周期(平均2.6周期),周期平均长度 10.3 ± 0.5 个月,平均治疗及间歇期分别为 3.9 ± 0.1 个月及 6.7 ± 0.5 个月,间歇期所占百分比平均 $58.6\% \pm 1.6\%$ (详见表2)。根据表2作线性回归分析显示随着周期增加,治疗间歇期的时间几乎呈线性递减;而治疗期的时间则保持相对一致。根据递减方程式作的坐标图的斜率约为0.6,即周期之间间歇期递减的数值约为20天。

表2 接受IAS治疗的患者治疗周期完成情况

治疗周期	1	2	3	4	5	6	7	8
完成周期病人数(%)	28(80)	22(65.8)	19(54.3)	11(31.4)	6(17.1)	3(8.6)	1(2.9)	1(2.9)
周期平均长度(月)	12.2 ± 1.1	9.8 ± 0.8	10.5 ± 1.1	9.6 ± 1.3	9.4 ± 1.7	8.7 ± 1.1	6.8	6.3
平均治疗期长度(月)	4.3 ± 0.2	3.4 ± 0.9	3.7 ± 0.2	3.9 ± 1.1	3.8 ± 1.1	4.7 ± 1.2	4.5 ± 0.8	3
平均间歇期(月)	8.3 ± 1.1	6.3 ± 0.8	6.9 ± 1.1	5.7 ± 1.3	5.5 ± 1.5	4.9 ± 0.7	3.8	3.3
间歇期平均比例(%)	57.8 ± 3.3	60.9 ± 2.7	61.0 ± 4.0	55.0 ± 4.9	55.5 ± 4.8	58.0 ± 8.2	55.7	52.1

11.2 终末点

2例CAS、1例IAS治疗的患者由于明显的胃肠道反应停用氟他胺。其余大多数患者报告有轻到中度的与雄激素抑制相关的副作用,包括热潮红、性欲和勃起功能丧失等。然而,对于IAS治疗的多数患者,这些副作用治疗间歇期可以避免,且没有患者报告其它意外副作用。至今为止,共有10例患者死亡。其中4例死因与前列腺癌无关(中风、支气管肺炎以及急性心梗);其余6例患者死于播散的激素限制性前列腺癌,包括CAS组4例(12.1%),IAS组2例(5.7%)。共有13例患者疾病进展,其中CAS组10例,IAS组3例;平均随访时间为 22.3 ± 4.3 个月。两组平均进展时间分别为 20.6 ± 4.0 个月(CAS组)及 28.0 ± 14.8 个月(IAS组)。CAS组疾病进展的10例患者中2例为复发,4例伴有骨转移,2例出现淋巴转移,1例肿瘤临床分期为T3NXMX,其余为T3N0M0;IAS组疾病进展的3例患者均有骨转移的证据(T3/T4NXM+)。

总体的1年及3年进展率分别为 $6.2\% \pm 3.0\%$ 及 $21.7\% \pm 6.1\%$ 。IAS组与CAS组的进展曲线有明显差别,CAS组的3年进展率明显高于IAS组(分别为 $38.9\% \pm 11.2\%$ 及 $7.0\% \pm 4.8\%$, log-rank test, $P=0.0052$)。

将68例患者按骨转移状态及Gleason评分分成

亚组进行分析。结果见表3。Gleason评分高(>6)者,CAS组治疗的3年进展率高于IAS组(log-rank test, $P=0.02$),而Gleason评分低或中等的,治疗方式对3年进展率无影响(log-rank test, $P=0.08$)。有趣的是,治疗前无骨转移(M0)的CAS治疗组与IAS治疗组的3年进展率有显著差异(log-rank test, $P<0.001$),且用IAS治疗的患者至今无1例出现进展;而治疗前有骨转移(M+)的患者在CAS与IAS治疗两组间进展率无明显差异(log-rank test, $P=0.32$)。

表3 IAS组与CAS组进展率比较

治疗前指标基础值	治疗类型	病例数	3年进展率(%)	P值
活检Gleason评分 ≤ 6 分	CAS	22	25.8 ± 11.7	0.082
	IAS	21	6.2 ± 6.1	
活检Gleason评分 >6 分	CAS	11	71.4 ± 21.8	0.018
	IAS	14	7.1 ± 6.9	
M0期	CAS	15	35.8 ± 18.4	<0.001
	IAS	18	0.0 ± 0.0	
M+期	CAS	10	43.8 ± 19.9	0.17
	IAS	10	20.5 ± 13.1	

12 结 论

IAS与CAS比较,能够延缓雄激素非依赖状态的

产生,或至少与之相当。尤其对于无明显骨转移临床表现的局限的晚期前列腺癌,IAS能够明显延长其雄激素依赖状态的时间。

13 注 释

资金来源: AstraZeneca & Schering-Plough 制药公司(比利时)、比利时国家科研基金、Leon Frederick 基金会(比利时列日市)。

通讯作者: David Watregny, MD, PhD, Department of Urology, Bloc Central, niveau-1, Bat. B35, CHU Sart Tilman Liege, 4000 Liege Belgium. Fax 32-4-366 7258. E-mail: David.Watregny@ulg.ac.be.

14 评 论

雄激素抑制是晚期前列腺癌内分泌治疗的金标准,目前应用雄激素抑制的方式多为持续性雄激素抑制(CAS)。然而,CAS不仅可能导致治疗相关的副作用及费用明显增加,而且可能导致前列腺癌的雄激素依赖状态迅速丧失,使预后更差。近年来的一些实验研究及临床观察性试验显示,间歇性雄激素抑制(IAS)可能能够减少以上缺点。实验研究提示IAS与CAS比较,雄激素非依赖状态产生的平均时间延长到接近3倍^[1-3];多个临床试验结果提示在停止治疗后重新开始治疗时可获得满意缓解,且治疗前有性功能的患者在间歇期性欲、性功能可以恢复,其它长期雄激素抑制产生的副作用如骨质疏松、肌肉萎缩以及抑郁症可以避免;治疗间歇期增加对存活期无明显副作用,而治疗相关费用及副作用明显减少^[4-12]。因此,IAS有可能能够延缓前列腺癌雄激素非依赖状态的产生,延长生存期,提高生活质量,减少治疗相关的费用及副作用。但是以上为非临床研究或临床观察性研究,尚无随机临床试验证实。本试验目的即试图回答这一问题:IAS能否取代CAS作为晚期前列腺癌的常规内分泌治疗?

本试验经过平均约30个月(2.5年)的随访,现报道初步结果,进行中期分析,主要是比较3年进展率的情况。结果提示,与CAS相比,IAS的3年进展率明显要低(分别为7.0%±4.8%、38.9%±11.2%, $P=0.0052$);尤其对于无明显骨转移的局限的晚期前列腺癌,IAS延缓雄激素非依赖状态产生的效果似更明显(目前18例中尚无1例进展)。由此初步认为,IAS能够延缓前列腺癌非依赖状态的产生;由于存在治疗间歇期,IAS减少治疗相关费用和副作用应属无疑,能否延长生存期、提高生活质量等则尚

有待于试验继续进行、获取进一步资料来证实。

我们在为IAS系统综述寻找证据时查找到另外2个正在进行的随机临床试验^[14-16],其中1个试验有636例T3/T4M0和M+期前列腺癌患者入组^[14,15],目前随访时间较短,尚难评估两组间疾病进展时间和生存期有无差异。但随访48月后(中位时间)发现总的生活质量无显著差异^[13]。然而IAS组性功能恢复较好,其初步资料显示,在入组前约50%患者报告上一个月是性活跃的,治疗后15个月时CAS组患者性活动减少,且仅有25%患者报告上一个月有性活动,而在IAS组是40%,说明IAS与CAS治疗比较患者性活动有明显改善;随访52月后(中位时间)资料进一步显示IAS组生活质量要好($P<0.001$),因此若IAS组与CAS组生存期无差异^[14],则由于IAS组给患者提供较高生活质量,亦可成为晚期前列腺癌较为理想的治疗方式。另1个多中心随机试验有193例患者加入(IAS组97例,CAS组96例),其中155例为T2-4NXM+期、38例为T2-4N1-3M0期前列腺癌,试验中期发现IAS、CAS组中位进展时间分别为18.0月、24.1月,提示CAS组疗效可能更好^[16]。由此提示IAS治疗与CAS比较是否能够延缓前列腺癌进展的结论可能尚存争议;但是该试验目前随访时间较短^[16],随访尚未达到平均疾病进展时间,通过它来评估进展和生存期的情况为时过早。

需要指出的是,在采用本研究的结论时需慎重,因其方法学中仅提及随机分组,没有提供盲法、分配隐藏等信息判断该试验是否恰当地进行,因此IAS与CAS治疗之间3年进展率的明显差异有可能与方法学治疗低下有关。如欲较准确地评估IAS与CAS比较孰优孰劣,可能需与其它随机临床试验结合,例如进行系统综述来证实。尽管如此,我们仍期待这个试验给我们提供进一步的包括生存期、生活质量(特别是性欲及性功能)等方面的结果,并且尤其希望作者在下一步报道中详细报告试验方法,对试验的随机序列产生、盲法、退出与失访以及分配隐藏方案等作详尽描述,以提供较准确证据来证实IAS是否能够替代CAS成为晚期前列腺癌常规的内分泌治疗方式。

[参 考 文 献]

- [1] Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N, et al. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1996,58 (2):139-146.

- [2] Noble RL. Hormonal control of growth and progression in tumors of Nb rats and a theory of action [J]. *Cancer Res*, 1977,37:82-94.
- [3] Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors [J]. *Cancer*, 1993,71:2782-2790.
- [4] Klotz LH, Herr HW, Morse MH, et al. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer [J]. *Cancer*, 1986, 58: 2546-2550.
- [5] Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, et al. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report [J]. *Urology*, 1995,45(5):839-845.
- [6] Higano CS, Ellis W, Russell K, et al. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study [J]. *Urology*, 1996, 48(5): 800-804.
- [7] Klotz LH, Sogani PC, Block NL. Summary of intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer (by Laurence H. Klotz, Harry W. Herr, Michael J. Morse, and Willet F. Whitmore, Jr.) 1986 [J]. *Semin Urol Oncol*, 1997,15(2):117-122.
- [8] Crook JM, Szumacher E, Malone S, et al. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer [J]. *Urology*, 1999,53:530-534.
- [9] Goldenberg SL, Gleave ME, Taylor D, et al. Clinical experience with intermittent androgen suppression in prostate cancer: Minimum of 3 years' follow-up [J]. *Mol Urol*, 1999,3(3):287-293.
- [10] Klotz L. Hormone therapy for patients with prostate carcinoma [J]. *Cancer*, 2000,88(12 Suppl.):3009-3014.
- [11] Egawa S, Takashima R, Matsumoto K, et al. A pilot study of intermittent androgen ablation in advanced prostate cancer in Japanese men [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2000,30(1):21-26.
- [12] Salvato C, Terrazzani G, Serraglia D, et al. A cost-analysis of hormone therapy in advanced prostate carcinoma: evidence from Treviso, Italy [J]. *Pharmacoecon Ital Res Artic*, 2003, 5(1):35-43.
- [13] De La Taille A, Zerbib M, Conquy S, et al. Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2003, 91(1):18-22.
- [14] Calais F, Bono A, Whelan P, et al. Phase III study of intermittent MAB versus continuous MAB International Cooperative Group Study [J]. *Eur Urol*, 2002,41[Suppl]:A53.
- [15] DaSilva C, Bono A, Whelan P, et al. Phase III study of intermittent MAB versus continuous MAB International Cooperative Group Study [J]. *Eur Urol*, 2003,1[Suppl 2]:A740.
- [16] Schasfoort EMC, Heathcote P, Lock MTWT, et al. Intermittent androgen suppression with buserelin and nilutamide for the treatment of prostate cancer patients [J]. *Eur Urol*, 2003, 1 [Suppl 2]:A739.

(推荐者 兰卫华 江 军)

(上接第 90 页)

入组标准的病人的资料。

在对病人的不同亚群进行分析时,可以排除死于其他原因,中断治疗或违反治疗计划的病人,但必须明确亚组分析得出的治疗疗效的结论是有其局限性的,同时应明确报告排除病人在分析之外的理由。对于分析的结果应同时提供 95%置信区间(confidence interval, CI)。

3 结 语

RECIST 作为肿瘤测量和评价的最新标准,更强调直接、易重复和易追踪。同时,针对近 20 年来肿瘤治疗进展缓慢的困境,增加了有关替代指标(包括 PFS/TTP、肿瘤标记等)的概念,以更加全面客观地评价肿瘤治疗的疗效。

RECIST 可以简要概括如下:以肿瘤最长径(需 ≥ 20 mm)为测量基线。治疗后,肿瘤最长径缩小 $\leq 30\%$ 为 PR,增大 $\geq 20\%$ 则为 PD。

目前 RECIST 已在国际肿瘤界得到广泛采用。但国内多数单位至今仍在使用 WHO 标准。为了与国际接轨,加强与国际交流,建议国内肿瘤界应尽

快转向以 RECIST 对肿瘤进行测量和评价的体系。

[参 考 文 献]

- [1] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *JNCI*, 2000,92:205-216.
- [2] Zubrod CG, Schneiderman SM, Frei E, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and thiophosphamide [J]. *J Chronic Dis*, 1960,11:7-33.
- [3] Moertel CG, Hanley JA. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer [J]. *Cancer*, 1976,38:388-394.
- [4] WHO handbook for reporting results of cancer treatment [M]. Offset Publication No.48. Geneva (Switzerland):World Health Organization, 1979.
- [5] Warr D, McKinney S, Tannock I. Influence of measurement error on response rates [J]. *Cancer Treat Reg*, 1985,69:1127-1130.
- [6] James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors:Unidimensional versus bidimensional measurement [J]. *JNCI*, 1999,91:523-528.
- [7] 陈智伟,廖美琳,陈玉蓉,等. WHO 标准和 RECIST 标准评价肺癌化疗疗效的比较[J]. *循证医学*, 2004,4(2):83-84.