

# 单纯化疗和化疗加生物免疫治疗对转移性前列腺癌的临床疗效及安全性比较

赵斌<sup>1</sup>, 李支尧<sup>2</sup>, 张志平<sup>3</sup>, 李瑞乾<sup>1</sup>, 王启林<sup>1</sup>, 雷永虹<sup>1</sup>, 张国颖<sup>1</sup>

1. 云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院泌尿外科, 云南 昆明 650118;

2. 云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院超声诊断科, 云南 昆明 650118;

3. 云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院放射科, 云南 昆明 650118

**摘要:** **目的** 探讨化疗加生物免疫治疗对转移性前列腺癌的临床疗效及安全性。**方法** 收集 2010 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日住院治疗的 85 例转移性前列腺癌病例的临床资料,按治疗方法的不同将其分为单纯化疗组(38 例)和化疗加生物免疫治疗组(47 例),对比分析单纯化疗和化疗加生物免疫治疗转移性前列腺癌的临床疗效、免疫组织细胞反应、化疗副反应以及患者化疗后的生活质量。**结果** 治疗后,单纯化疗组的客观缓解率为 60.5%,化疗加生物免疫治疗组的客观缓解率为 80.9%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者外周血 T 淋巴细胞亚群中总 T 淋巴细胞、T 辅助细胞、T 抑制细胞、自然杀伤细胞、自然杀伤性 T 细胞百分率均高于治疗前( $P$  均  $< 0.05$ ),且化疗加生物免疫治疗组均高于单纯化疗组( $P$  均  $< 0.05$ )。单纯化疗组患者化疗后倦怠乏力、食欲不振、疼痛感和虚汗失眠发生率均较治疗前有所增加,但差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。化疗加生物免疫治疗组化疗后上述情况均较治疗前以及单纯化疗组治疗后明显改善( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 化疗加生物免疫治疗能明显提高转移性前列腺癌的治疗缓解率,有效提升免疫功能细胞活性,降低化疗副反应,改善患者治疗后的生活质量。

**关键词:** 前列腺癌, 转移性; 化疗; 生物免疫治疗; 疗效; 安全性; 生活质量

中图分类号: R 737.25 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)04-0476-04

## Clinical efficacy and safety of chemotherapy alone versus chemotherapy plus biological immunotherapy for treating metastatic prostate cancer

ZHAO Bin\*, LI Zhi-yao, ZHANG Zhi-ping, LI Rui-qian, WANG Qi-lin, LEI Yong-hong, ZHANG Guo-ying

\* Department of Urinary Surgery, Yunnan Provincial Tumor Hospital, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650118, China

Corresponding author: ZHANG Guo-ying, E-mail: zgyxch@sina.com

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy and safety of chemotherapy plus biological immunotherapy for the treatment of metastatic prostate cancer. **Methods** Case data of 85 metastatic prostate cancer patients of inpatient treatment were collected. The patients were divided into chemotherapy alone group ( $n = 38$ ) and chemotherapy plus biological immunotherapy group ( $n = 47$ ) according to the treatment method. The clinical efficacy, the response of immune tissue cells, side effects of chemotherapy and patients' quality of life (QOL) after chemotherapy in two groups were analyzed and compared. **Results** After treatment, there was significant difference in objective remission rate (ORR) between chemotherapy alone group and chemotherapy plus biological immunotherapy group (60.5% vs 80.9%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the percentage of total T lymphocyte, helper T cell (Th), T suppressor cell (Ts), natural killer cell (NK) and natural killer T cell (NKT) in peripheral blood in two groups increased significantly (all  $P < 0.05$ ), and they in chemotherapy plus biological immunotherapy group were significantly higher than those in chemotherapy alone group (all  $P < 0.05$ ). After chemotherapy, the incidences of fatigue, anorexia, pain and sweating insomnia in chemotherapy alone group were all higher than those before chemotherapy, but there were no significant differences in them compared with pre-treatment (all  $P > 0.05$ ). The incidences of aforementioned symptoms after chemotherapy in chemotherapy plus biological immunotherapy group significantly

improved compared with pre-chemotherapy and chemotherapy alone group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The chemotherapy plus biological immunotherapy can obviously raise remission rate of metastatic prostate cancer, effectively elevate activity of immune function cells, decrease side effects of chemotherapy and improve patients' QOL after treatment.

**Key words:** Prostate cancer, metastatic; Chemotherapy; Biological immunotherapy; Therapeutic effect; Safety; Quality of life

前列腺癌是发生于男性泌尿生殖系统前列腺的恶性肿瘤,从病理分型上前列腺癌主要包括腺癌、尿路上皮癌、鳞癌等类型,其中腺癌占 95% 以上,有学者报道前列腺癌的发病率随着年龄增长而上升,在我国发病率约为 9.92/10 万人,其发病率在男性肿瘤疾病中列第 6 位<sup>[1-2]</sup>。前列腺癌的治疗方案多样,主要以多西他赛为主的化学治疗,但该方法治疗后的患者极易出现复发或转移,对转移性前列腺癌的治疗一直缺乏有效的治疗方案<sup>[3]</sup>。近年来随着生物学、免疫学以及细胞学等技术广泛应用于医疗领域<sup>[4]</sup>,化疗加生物免疫治疗转移性前列腺癌成为当前的研究热点<sup>[5]</sup>。本文主要对比分析我院收治的 85 例转移性前列腺癌采用单纯化疗和化疗加生物免疫治疗的临床疗效及安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2010 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日在我院住院治疗的转移性前列腺癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均经组织学或细胞学检查证实为转移性前列腺癌,且为去势抵抗性前列腺癌;(2)通过 B 超、骨扫描、CT 和 MRI 等检查确定了转移部位。排除标准:(1)有心、肝、肾功能不全,有精神病史,合并其他恶性肿瘤等;(2)在 1 个月内接受过抗肿瘤治疗。共有 85 例转移性前列腺癌患者纳入本研究,年龄 31~79(47.5±12.3)岁;Gleason 评分为(6.2±0.9)分;预生存期均 >4 个月。

**1.2 分组方法** 将患者按治疗方法的不同分为两组:单纯化疗组和化疗加生物免疫治疗组。(1)单纯化疗组:38 例,年龄 31~76(46.3±11.1)岁;Gleason 评分(6.5±1.0)分;病理分类:腺泡腺癌 17 例,尿路上皮癌 13 例,导管腺癌 4 例,腺鳞癌 4 例;转移部位:骨转移 26 例,盆腔淋巴结转移 12 例。(2)化疗加生物免疫治疗组:47 例,年龄 32~79(48.1±13.5)岁;Gleason 评分(6.0±0.8)分;病理分类:腺泡腺癌 21 例,尿路上皮癌 14 例,导管腺癌 6 例,腺鳞癌 6 例;转移部位:骨转移 31 例,盆腔淋巴结转移 16 例。两组患者年龄、Gleason 评分、病理类型和转移部位等比较差异均无统计学意义( $P$  均 >0.05),具有可比性。

### 1.3 治疗方法

**1.3.1 单纯化疗组** 在详细了解患者病史基础上,进行常规检查和组织细胞学检查,然后以 Gleason 评分法进行功能状态评分。该组患者均采用 DP(目前前列腺癌最常用的一线化疗方案)方案进行单纯化疗,1 个化疗疗程约为 21 d。化疗过程:多西他赛注射剂 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉给药第 1 天,泼尼松 5 mg 口服 2 次/d,连续 21 d。在多西他赛给药前 1 天口服地塞米松,每天 16 mg,持续至少 3 d,以预防过敏反应和体液滞留。在应用药剂过程中严密观察患者血压、体温、呼吸、脉搏等生命体征,并观察患者对药物的过敏反应,如发生呕吐情况,及时给予处理。化疗间歇期间根据患者血常规状况给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗。化疗期间如出现病情进展、耐受性严重下降、严重的不良反应,或化疗达到 6 个疗程应及时终止化疗。化疗期间每个疗程均对患者的生活质量和副反应进行记录与评估,同时对患者进行免疫功能评估与检测。

**1.3.2 化疗加生物免疫治疗组** 该组患者除与单纯化疗组采用同样的化疗外,加用生物免疫治疗,1 个化疗疗程也为 21 d。生物免疫治疗过程:每个疗程化疗前 2 天采集外周血单个核细胞制备树突状细胞(DC)和细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK),制备后进行细胞质量控制和活性分析,采血 2 周后回输,回输前 2 天进行细菌学培养,制成  $1 \times 10^9$  CIK 细胞和  $1 \times 10^7$  DC 细胞溶于 0.9% NaCl 溶液 100 ml 的回输液,回输前 1 h 进行回输液的细菌内毒素检查。回输液采用静脉滴注,于 1~1.5 h 输注完成,本组患者无特殊情况行 8 个疗程生物治疗。同时以与单纯化疗组同样的化疗监护方式进行临床监护。在化疗期间的每个疗程均对患者的生活质量和副反应进行记录与评估,同时进行免疫功能评估与检测。

### 1.4 评价指标

**1.4.1 临床疗效评价** 按照改良实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价临床疗效。(1)完全缓解(CR):肿瘤病灶消失并维持 4 周;(2)部分缓解(PR):同基线相比肿瘤缩小 30% ≥4 周;(3)稳定(SD):病灶缩小未达 PR 或增加未至 20% 以上;(4)病情进展(PD):病灶增加 20% 或出现新病灶<sup>[6-7]</sup>。CR + PR 为客观缓解(ORR),观察计算治疗前 3 个月的 ORR 率,ORR

率 = (CR + PR) / 各组总例数。

1.4.2 细胞免疫组织反应评价 以荧光抗体法检测外周血 T 细胞亚群中总 T 淋巴细胞、T 辅助细胞、T 抑制细胞、自然杀伤细胞、自然杀伤 T 细胞的百分率作为细胞免疫组织变化评价指标。

1.4.3 副反应评价 观察并记录两组患者化疗期间副反应,以 WHO 抗癌药物毒副反应的分度标准<sup>[7]</sup>进行评价,分为 0~IV 度。

1.4.4 生活质量评价 观察并记录两组患者化疗前后症状,选取倦怠乏力、食欲不振、疼痛感强烈程度及虚汗失眠等症状的变化作为生活质量评价指标。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用率和构成比描述,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两种治疗方案临床疗效比较 单纯化疗组的 ORR 率为 60.5%,化疗加生物免疫治疗组的 ORR 率为 80.9%,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组患者免疫组织反应比较 治疗后两组患者外周血中总 T 淋巴细胞、T 辅助细胞、T 抑制细胞、自

然杀伤细胞、自然杀伤性 T 细胞百分率均高于治疗前( $P$  均  $< 0.05$ ),且化疗加生物免疫治疗组均高于单纯化疗组( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。

2.3 两组副反应比较 化疗的副反应主要有血常规异常(白细胞减少、血小板减少)、器官功能损伤(肾功能损伤)和不良反应(脱发、恶心、呕吐、发热、神经毒性反应)等。两组患者均出现了血常规异常、器官功能损伤和不良反应等状况,单纯化疗组的血常规异常、器官损伤、不良反应发生率分别为 81.6%、15.8%、71.1%,化疗加生物免疫治疗组分别为 42.6%、10.6%、48.9%,化疗加生物免疫治疗组血常规异常、不良反应发生率明显低于单纯化疗组( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 3。

2.4 两组患者化疗后生活质量 单纯化疗组患者化疗后倦怠乏力、食欲不振、疼痛感和虚汗失眠等发生率均高于化疗前,但差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。化疗加生物免疫治疗组上述情况较治疗前及单纯化疗组治疗后明显改善( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 4。

表 1 两种治疗方案临床治疗疗效比较 (例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR [例(%)]
单纯化疗组	38	10	13	10	5	23(60.5)
化疗+生物免疫治疗组	47	15	23	6	3	38(80.9)*

注:与单纯化疗组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者的免疫组织反应比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	总 T 淋巴细胞	T 辅助细胞	T 抑制细胞	自然杀伤细胞	自然杀伤性 T 细胞
单纯化疗组	38					
化疗前		48.52 ± 9.05	30.42 ± 6.08	30.80 ± 7.02	16.34 ± 2.70	6.71 ± 1.11
化疗后		52.78 ± 9.43*	35.71 ± 6.69*	38.72 ± 6.81*	19.78 ± 5.94*	9.01 ± 1.22*
化疗+化疗免疫治疗组	47					
化疗前		49.03 ± 10.24	29.87 ± 8.25	31.24 ± 9.68	17.08 ± 2.89	7.14 ± 1.24
化疗后		61.26 ± 11.78*▼	42.56 ± 11.04*▼	46.56 ± 9.91*▼	28.14 ± 5.89*▼	15.60 ± 1.84*▼

注:与本组化疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与单纯化疗组比较,▼ $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者副反应比较 (例)

组别	例数	血常规异常	器官损伤	不良反应
单纯化疗组	38			
0 度	7	32	11	
I 度	11	1	11	
II 度	16	4	10	
III 度	3	1	5	
IV 度	1	0	1	
总发生率(%)	81.6	15.8	71.1	
化疗+生物免疫治疗组	47			
0 度	27	42	24	
I 度	10	3	8	
II 度	7	2	12	
III 度	3	0	3	
IV 度	0	0	0	
总发生率(%)	42.6*	10.6	48.9*	

注:与单纯化疗组比较,\* $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者化疗后生活质量对比 例(%)

组别	例数	倦怠乏力	食欲不振	疼痛感	虚汗失眠
单纯化疗组	38				
化疗前		18(47.4)	16(42.1)	12(31.6)	14(36.8)
化疗后		22(57.9)	22(57.9)	19(50.0)	20(52.6)
化疗+生物免疫治疗组	47				
化疗前		20(42.6)	18(38.3)	12(25.5)	16(34.0)
化疗后		10(21.3)*▼	6(12.8)*▼	8(17.0)*▼	8(17.0)*▼

注:与本组化疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与单纯化疗组比较,▼ $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

前列腺癌是一种常发于中老年男性的恶性肿瘤,在我国其发病率居于男性恶性肿瘤之首,且近年来呈上升趋势<sup>[6-8]</sup>。尽管内分泌疗法可以使绝大多数前

列腺癌患者病情得到改善或控制,但经过 14 ~ 30 个月极易复发并发生转移,形成转移性前列腺癌。当前化疗是治疗转移性前列腺癌的标准治疗方案,但单纯化疗的耐药性、不良反应以及治疗有效率等问题制约了单纯化疗的广泛应用,新的治疗方式不断出现,为化疗方案提供了帮助<sup>[9-10]</sup>,如单纯化疗加生物学免疫治疗方案就是当前最受关注的治疗转移性前列腺癌的方案<sup>[11-12]</sup>。

生物学免疫治疗前列腺癌的优势在于其特异性的治疗方式,该方案治疗时机最好是在手术后对微小转移肿瘤病灶和隐匿病灶清除阶段对化学疗法的辅助<sup>[13-14]</sup>。其主要运用 DC、嵌合性 T 细胞受体 (cTCR)、热休克蛋白 (HSP) 等细胞的生物特性进行反血管生成治疗,以抑制前列腺癌肿瘤细胞的生长因子受体转移。其中,DC 是一种专职抗原提呈细胞,具有激活 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 型 T 辅助细胞和激活细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 的能力。cTCR 可给予肿瘤细胞表面抗原或受体高度持久的识别特性,可激活 T 辅助细胞直接作用于癌细胞<sup>[15]</sup>。HSP 具有高度的保守特性,其表达升高与癌细胞的发生和发展有密切的关系。研究表明 HSP70 与前列腺癌转移有关,通过抑制 HSP 可以使前列腺癌肿瘤细胞具有特异性的免疫应答<sup>[16]</sup>。

本研究课题运用化疗加用生物免疫治疗方案治疗转移性前列腺癌在国内尚少见报道。结果显示,化疗加用生物免疫治疗方案较单纯化疗方案治疗转移性前列腺癌疗效显著,可有效提升治疗缓解率,有效提高免疫功能细胞活性,降低化疗副反应,改善患者治疗后的生活质量。

## 参考文献

- [1] 韩苏军,张思维,陈万青,等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(4):330-334.
- [2] 唐志柳,白洁,顾丽娜,等. 2000 ~ 2010 年我国前列腺癌和乳腺

癌流行状况的系统性综述[J]. 中国肿瘤,2013,22(4):260-265.

- [3] 崔志刚,刘淳,刘刚,等. 短期新辅助内分泌治疗对前列腺癌组织中 MUC1 表达的影响[J]. 中国临床研究,2015,28(6):698-701.
- [4] 牛奔,崔立云,王世寿,等. DC-CIK 联合化疗治疗 III/IV 期肺腺癌的临床研究[J]. 中国临床研究,2014,27(12):1487-1489.
- [5] 刘洋,曹雪涛. 肿瘤免疫治疗和化疗的协同效应及其作用机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2014,21(1):98-103.
- [6] 刘伟华,金晓东,周亮,等. 前列腺癌根治术对高危前列腺癌患者的临床疗效[J]. 中华全科医学,2015,13(4):568-570.
- [7] 李岗,周文生. 前列腺癌内分泌治疗临床应用及进展[J]. 中华全科医学,2015,13(8):1334-1336.
- [8] 黄河澄,林连兴,罗何三,等. 放疗联合唑来膦酸与单纯放疗治疗骨转移瘤疗效比较分析[J]. 吉林医学,2012,33(4):687-689.
- [9] Jochems C, Tucker JA, Tsang KY, et al. A combination trial of vaccine plus ipilimumab in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: immunocorrelates[J]. Cancer Immunol Immunother, 2014,63(4):407-418.
- [10] Guo W, Liu R, Bhardwaj G, et al. Targeting Btk/Etk of prostate cancer cells by a novel dual inhibitor[J]. Cell Death Dis, 2014,5:e1409.
- [11] 郝斌,马志方. 去势抵抗性前列腺癌化疗及其新进展[J]. 临床泌尿外科杂志,2015,30(1):83-87.
- [12] 周爱萍,马建辉. 重新审视化疗在晚期前列腺癌治疗中的地位[J]. 中国新药杂志,2014,23(17):2026-2029.
- [13] 韩博,戚美,谭薇薇,等. 去势抵抗性前列腺癌的发生发展机制及药物治疗新进展[J]. 山东大学学报(医学版),2015,53(9):1-7.
- [14] 刘继红,陈瑞宝. 前列腺癌免疫治疗研究进展[J]. 中华实验外科杂志,2012,29(12):2355-2356.
- [15] 陈冬波,张世强,王保庆,等. 树突状细胞与细胞因子诱导的杀伤细胞免疫治疗对恶性肿瘤化疗后患者免疫功能的影响[J]. 国际检验医学杂志,2011,5(6):571-572.
- [16] 刘淑清,宗军卫,郭春梅,等. 淋巴道转移相关标志物与癌[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2012,28(5):424-432.

收稿日期:2015-12-20 修回日期:2016-01-17 编辑:王娜娜