

醋酸阿比特龙联合多西他赛与泼尼松在转移性去势抵抗性前列腺癌患者中的应用及Naa10与治疗敏感性的关系

左树森, 陈羽, 李光瑜, 郝强, 乔玉华*

邢台医学高等专科学校第二附属医院 泌尿外科, 河北 邢台 054000

摘要: 目的 探讨醋酸阿比特龙联合多西他赛与泼尼松在转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者中的应用及N-末端 α 位乙酰基转移酶基因10(acetyltransferase gene 10, *Naa10*)与治疗敏感性的关系。方法 回顾性选择2017年10月—2019年12月邢台医学高等专科学校第二附属医院收治的122例mCRPC患者为研究对象,入选患者均经过雄激素剥夺治疗。根据治疗方案不同将患者分为对照组和试验组,对照组患者静脉滴注多西他赛注射液,剂量 $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,每3周1次;口服醋酸泼尼松片,1次1片,每天2次;在注射多西他赛注射液化疗前1天、当天和后1天均口服醋酸地塞米松片,1日2次,总剂量 7.5 mg 。试验组患者在对照组的基础上空腹口服醋酸阿比特龙片,每次1g,每日1次,治疗4个周期(12周)。比较两组患者近期临床疗效、不良反应及远期生存率等情况,随访3年,计算患者的中位生存期。免疫组化法检测mCRPC癌组织中Naa10蛋白表达,将患者分成Naa10阳性表达组和阴性表达组,分析其临床病理参数,单因素和Cox回归分析确定影响mCRPC预后的因素,分析Naa10蛋白阳性表达与治疗敏感性的关系。结果 治疗4个周期后,试验组患者9例完全缓解、40例部分缓解、8例疾病稳定及4例疾病进展,治疗总有效率为80.33%;对照组患者2例完全缓解、34例部分缓解、20例疾病稳定及5例疾病进展,治疗总有效率为59.02%,两组间比较差异显著($\chi^2=6.556$, $P=0.011$)。试验组和对照组患者均出现骨髓抑制($\chi^2=0.209$, $P=0.648$)、肝功能损伤($\chi^2=0.830$, $P=0.362$)、胃肠道反应($\chi^2=0.370$, $P=0.543$)、水钠潴留($\chi^2=0.209$, $P=0.648$)及心脏毒性($\chi^2=0.899$, $P=0.343$)等3级以上不良反应,但两组间差异未见显著性。mCRPC癌组织中Naa10蛋白阳性表达与治疗周期($\chi^2=9.106$, $P=0.003$)、淋巴结转移($\chi^2=5.055$, $P=0.025$)、T分期($\chi^2=4.391$, $P=0.036$)、骨转移病灶数($\chi^2=19.863$, $P=0.000$)、内脏转移($\chi^2=5.009$, $P=0.025$)等具有显著相关性,但与年龄($\chi^2=3.059$, $P=0.080$)、化疗方案($\chi^2=0.880$, $P=0.348$)、EOCG评分($\chi^2=3.453$, $P=0.178$)、民族($\chi^2=0.135$, $P=0.713$)及Gleason评分($\chi^2=0.837$, $P=0.360$)等没有显著相关性。单因素分析结果显示, mCRPC患者中位生存期与EOCG评分($\chi^2=7.464$, $P=0.006$)、淋巴结转移($\chi^2=6.114$, $P=0.013$)、化疗方案($\chi^2=7.049$, $P=0.030$)、治疗周期($\chi^2=5.051$, $P=0.038$)、T分期($\chi^2=1.196$, $P=0.035$)、骨转移病灶数($\chi^2=9.611$, $P=0.008$)、内脏转移($\chi^2=1.085$, $P=0.048$)及Naa10蛋白阳性表达($\chi^2=15.600$, $P=0.000$)等指标具有显著相关性。Cox回归分析结果显示,骨转移病灶数(>10 个)(OR=2.404, 95%CI: 1.424~4.056)、治疗周期(>8 个疗程)(OR=0.458, 95%CI: 0.253~0.832)、化疗方案(试验组)(OR=0.360, 95%CI: 0.160~0.801)和Naa10蛋白阳性表达(OR=2.563, 95%CI: 2.106~3.117)是mCRPC患者预后生存的独立影响因素($P<0.05$)。结论 醋酸阿比特龙联合多西他赛与泼尼松应用于mCRPC治疗,可有效提高近期临床疗效,延长生存期,且不增加不良反应,同时Naa10蛋白高表达是mCRPC患者预后不良的危险因素,临床宜监测指标,及时调整和评估临床治疗效果。

关键词: 醋酸阿比特龙; 多西他赛; 泼尼松; 转移性去势抵抗性前列腺癌; N-末端 α 位乙酰基转移酶基因10; 治疗敏感性
中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)03-0524-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.03.018

Application of abiraterone acetate combined with docetaxel and prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer and the relationship between Naa10 and treatment sensitivity

ZUO Shusen, CHEN Yu, LI Guangyu, HAO Qiang, QIAO Yuhua

Department of Urinary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China

Abstract: Objective To study the abiraterone acetate combined with docetaxel and prednisone in mCRPC patients and the relationship between Naa10 and treatment sensitivity. **Methods** A total of 122 patients with mCRPC admitted to The Second

收稿日期: 2021-09-16

基金项目: 邢台市重点研发计划项目(2020ZC328)

第一作者: 左树森(1983—),男,硕士,主治医师,研究方向为前列腺癌基础研究与临床治疗。E-mail: zuoss173@126.com

*通信作者: 乔玉华(1972—),男,硕士,主任医师,研究方向为泌尿系肿瘤微创手术和前列腺癌综合诊治。E-mail: 283349108@qq.com

Affiliated Hospital of Xingtai Medical College from October 2017 to December 2019 were selected and treated with androgen deprivation therapy, the patients were divided into the control group and the experiment group according to different treatment schemes. The patients in the control group were given Docetaxel Injection intravenously at a dose of $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ once every three weeks. Oral prednisone acetate tablets, once, twice a day. Dexamethasone Acetate Tablets were taken orally one day before, one day after and one day after the injection of Docetaxel Injection chemotherapy, twice a day, with a total dose of 7.5 mg. On the basis of the control group, the patients in the experimental group took Abiraterone Acetate Tablets orally on an empty stomach, 1 g each time, once a day, for four cycles (12 weeks). The short-term clinical efficacy, adverse reactions and long-term survival rate of the two groups were compared. The patients were followed up for three years to calculate the median survival time. The expression of Naa10 protein in mCRPC cancer tissues was detected by immunohistochemistry. The patients were divided into Naa10 positive expression group and negative expression group. The clinicopathological parameters were analyzed. The factors affecting the prognosis of mCRPC were determined by univariate and Cox regression analysis, and the relationship between Naa10 protein positive expression and treatment sensitivity was analyzed. **Results** After four cycles of treatment, nine patients in the experimental group had complete remission, 40 patients had partial remission, eight patients had stable disease and four patients had disease progression. The total effective rate was 80.33%. In the control group, there were two cases of complete remission, 34 cases of partial remission, 20 cases of disease stability and five cases of disease progression. The total effective rate was 59.02%. There was significant difference between the two groups ($\chi^2 = 6.556$, $P = 0.011$). Bone marrow suppression ($\chi^2 = 0.209$, $P = 0.648$), liver function damage ($\chi^2 = 0.830$, $P = 0.362$), gastrointestinal reaction ($\chi^2 = 0.370$, $P = 0.543$), water and sodium retention ($\chi^2 = 0.209$, $P = 0.648$) and cardiac toxicity ($\chi^2 = 0.899$, $P = 0.343$) occurred in both the experimental group and the control group, but no significant difference was found. The positive expression of Naa10 protein in mCRPC cancer tissue was correlated with the treatment period ($\chi^2 = 9.106$, $P = 0.003$), lymph node metastasis ($\chi^2 = 5.055$, $P = 0.025$), T stage ($\chi^2 = 4.391$, $P = 0.036$), the number of bone metastases ($\chi^2 = 19.863$, $P = 0.000$), and visceral metastases ($\chi^2 = 5.009$, $P = 0.025$). But not with age ($\chi^2 = 3.059$, $P = 0.080$), chemotherapy ($\chi^2 = 0.880$, $P = 0.348$), EOCG score ($\chi^2 = 3.453$, $P = 0.178$), the national ($\chi^2 = 0.135$, $P = 0.713$) and Gleason score ($\chi^2 = 0.837$, $P = 0.360$). Univariate analysis showed that median survival time of mCRPC patients was correlated with EOCG score ($\chi^2 = 7.464$, $P = 0.006$), lymph node metastasis ($\chi^2 = 6.114$, $P = 0.013$), chemotherapy regimen ($\chi^2 = 7.049$, $P = 0.030$), treatment cycle ($\chi^2 = 5.051$, $P = 0.038$), T stage ($\chi^2 = 1.196$, $P = 0.035$), the number of bone metastases lesions ($\chi^2 = 9.611$, $P = 0.008$), internal transfer ($\chi^2 = 1.085$, $P = 0.048$) and Naa10 protein expression ($\chi^2 = 15.600$, $P = 0.000$) were statistically significant. Cox regression analysis showed that the number of bone metastases (> 10) (OR = 2.404, 95%CI: 1.424—4.056), treatment cycle (> 8 courses) (OR = 0.458, 95%CI: 0.253—0.832), chemotherapy regimen (experiment group) (OR = 0.360, 95%CI: 0.160—0.801) and Naa10 protein positive expression (OR = 2.563, 95%CI: 2.106—3.117) were independent factors affecting the survival of mCRPC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Abiraterone acetate combined with docetaxel and prednisone can effectively improve the short-term clinical efficacy and prolong survival without increasing adverse reactions in mCRPC patients. Meanwhile, high expression of Naa10 protein is a risk factor for poor prognosis in mCRPC patients. Therefore, it is advisable to monitor indicators and timely adjust and evaluate the clinical treatment effect, which is worthy of clinical research.

Key words: abiraterone acetate; prednisone; docetaxel; metastatic castration resistant prostate cancer; N-terminal α acetyl transferase gene 10; treatment sensitivity; clinical value

前列腺癌是常见的生殖系统恶性肿瘤,早期无明显症状,但晚期常发生淋巴转移和骨转移,且内分泌治疗是晚期前列腺癌的标准疗法,但疾病最终会进展为转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)^[1-2]。1项回顾性研究随访2000—2005年未经治疗的mCRPC患者表明^[3],中位总生存期仅为12.3个月,3年生存率为16.9%,且随访结束后仅剩2例患者存活。多西他赛和泼尼松是mCRPC治疗的基础药物,前者作为有丝分裂抑制剂,其可聚合微管蛋白,阻止微管解聚,形成非功能性微管束,进而抑制肿瘤细胞的增殖、分化,延缓前列腺癌进展^[4];后者为糖皮质激素类药物,具有

抗炎、抗过敏及抑制组胺等有毒物质形成作用,但给药剂量大,易产生耐药性^[5],胡林军等^[6]证实,经不同剂量的多西他赛治疗患者中位总生存期未见明显差异,但高剂量的3级不良反应发生率高达45.5%。醋酸阿比特龙是CYP17酶抑制剂,可抑制前列腺组织、肾上腺组织雄激素的合成,并已应用于前列腺癌的治疗^[7],但仍有部分患者对阿比特龙治疗缺乏敏感性,且治疗敏感机制尚未阐明。研究发现^[8],N-末端 α 位乙酰基转移酶基因10(Naa10)在人体细胞内广泛表达,积极参与蛋白质乙酰化修饰、病理生理进程,且其在肿瘤的发生、侵袭、转移

中发挥重要作用,可作为恶性肿瘤治疗敏感性和预后的潜在靶点,因而本研究探讨新型化疗方案及治疗敏感性和Naa10蛋白的相关性,旨在为恶性肿瘤临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选择2017年10月—2019年12月邢台医学高等专科学校第二附属医院收治的122例mCRPC患者为研究对象,患者均经过雄激素剥夺治疗,患者年龄62~78岁,平均年龄(70.23±3.04)岁;T3分期有89例,T4分期有33例。本研究经过本院伦理委员会审查通过。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①所有患者均经标准疗法进展为mCRPC^[9],即血清睾酮水平 $<1.7\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,抗雄激素撤退治疗未见疗效,或连续给予内分泌治疗依然出现前列腺特异抗原升高、每隔14 d,连续3次前列腺特异抗原水平升高,升高至少50%;②年龄 ≥ 18 岁,男性;③所有患者均经前列腺穿刺活检等病理检测确认为前列腺癌;④首次确诊为mCRPC,既往未用过醋酸阿比特龙、泼尼松、多西他赛等药物,并对药物敏感;⑤病例资料齐全、完整者,文化程度小学以上,能正常沟通和交流;⑥患者及其家属知情同意本方案,并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①合并其他恶性肿瘤,凝血功能障碍者;②预计生存期不超过3个月;③既往接受过其他化疗方案;④合并心、肾、肺等重要脏器衰竭者;⑤垂体或肾上腺功能衰退者;⑥Karnofsky体能状况评分不足70分;⑦不配合治疗、基线资料或规律随访者。

1.3 治疗方法

122例mCRPC患者,均存在骨转移情况,其中15例伴有脏器转移,即9例肺转移、3例膀胱转移和3例肝转移。两组患者在给予mCRPC治疗前1周均进行血常规的检测,若出现异常则需行相应治疗。所有患者均行雄激素剥夺治疗,对照组患者静脉滴注多西他赛注射液(江苏奥赛康药业有限公司,国药准字H20080444,规格:2 mL:80 mg,生产批号:J171001、J181001和J190501),剂量 $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,每3周1次;口服醋酸泼尼松片(山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司,国药准字H20033023,规格:5 mg,生产批号:170901、180101和190301),每次1片,每天2次;在注射多西他赛注射液化疗前1天、当天和后1天均口服醋酸地塞米松片(濮阳市汇元药业有

限公司,国药准字H41022090,规格:0.75 mg,批号:170401、181001、190101),每日2次,总剂量7.5 mg。试验组患者在对照组的基础上空腹口服醋酸阿比特龙片(Janssen-Cilag International N.V.,注册证号H20150264,规格:0.25 g,批号:CGZBN、CBPFG),每次1 g,每日1次,治疗4个周期后(12周)评估两组患者临床疗效,所有患者均完成4个周期治疗,以治疗出现进展终止治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 根据实体瘤疗效评价标准^[10],评估标准:完全缓解(肿瘤完全消失,肿瘤标志物正常,至少维持4周)、部分缓解(靶病灶最大径之和减少超过30%,至少维持4周)、疾病稳定(靶病灶最大径之和和缩小未达到部分缓解,或增大未达到疾病进展)及疾病进展(病灶最大径之和至少增加20%或出现新病灶)。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数

1.4.2 不良反应 根据美国NCI制定的毒性评价^[11]指标对治疗期间出现的不良事件进行分级,如骨髓抑制、肝功能损伤、胃肠道反应、水钠潴留及心脏毒性等。

1.4.3 远期生存期 随访3年,随访因地址迁移、患者不配合等失访8例,随访方式为门诊或电话等,从治疗开始第2天即开始随访,前1年,每3个月随访1次;后2年,每6个月随访1次,以血清标志物、影像学等为主要观察指标,计算两组患者总生存期,患者接受治疗至任意情况死亡或随访时间截止。

1.5 Naa10蛋白阳性表达与治疗敏感性分析

在前列腺穿刺活检时,采集患者mCRPC癌组织样本,常规为5 mg,并对标本进行基本处理,使其满足免疫组化检测方法的要求,具体操作:采用10%甲醛溶液固定包埋前列腺组织,制作4 μm 切片,应用不同体积分数(100%、95%、90%、80%、70%)的乙醇溶液浸泡以处理切片,磷酸缓冲液洗涤3次,应用3%双氧水室温避光处理10 min,磷酸缓冲液再次洗涤3次后,滴入山羊血清封闭,并在37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下孵育15 min。加入Naa10蛋白一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜孵育,弃去一抗后,滴加二抗,37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育1 h,弃去PBS洗涤液,待检测。检测方法:在备用样品中加入DAB显色剂避光显色3~5 min,苏木精染色5 min,脱水至透明色后采用中性树胶封片,由两名经验丰富的医护人员双盲判断,Naa10蛋白抗体来自Abcam公司,DAB显色剂和PBS缓冲液均来自上海烜雅生物科技有限公司。判定标准:在100倍

光镜扫描整个 mCRPC 组织,选择 5 个高细胞密度区域,并在 400 倍镜计算阳性细胞比例进行评分,1 分:阳性细胞比例 $<25\%$;2 分: $25\% \leq$ 阳性细胞比例 $<49\%$;3 分: $50\% \leq$ 阳性细胞比例 $<75\%$;4 分:阳性细胞比例 $\geq 75\%$ 。染色强度评分标准:0 分:未染色;1 分:浅黄色;2 分:棕黄色;3 分:棕褐色。阳性评估标准:求染色强度评分和阳性比例评分的乘积,乘积 ≤ 2 为阴性,乘积 ≥ 3 为阳性。收集两组患者年龄、民族、美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分、Gleason 评分、淋巴结转移、骨转移病灶数、内脏转移、T 分期、化疗方案、治疗周期等,双人复核,确保收集数据的可靠性和准确性。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理,年龄、体质量指数、激素敏感时间、血红蛋白、白细胞计数和血小板计数等计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间行 t 检验;临床疗效、不良反应、临床病理参数等计数资料以例和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;中位生存期行 Log-rank 法;Cox 回归分析确定影响 mCRPC 患者预后的影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

根据治疗方法不同将患者分为对照组和试验组,每组各 61 例,两组患者年龄、ECOG 评分、体质量指数、激素敏感时间、血红蛋白、白细胞计数和血小板计数等基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 临床疗效比较

治疗 4 个周期后,试验组患者 9 例完全缓解、40 例部分缓解、8 例疾病稳定及 4 例疾病进展,总有效率为 80.33%;对照组患者 2 例完全缓解、34 例部分缓解、20 例疾病稳定及 5 例疾病进展,总有效率为 59.02%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不良反应比较

治疗期间,两组患者均有患者出现骨髓抑制 ($\chi^2 = 0.209, P = 0.648$)、肝功能损伤 ($\chi^2 = 0.830, P = 0.362$)、胃肠道反应 ($\chi^2 = 0.370, P = 0.543$)、水钠潴留 ($\chi^2 = 0.209, P = 0.648$) 及心脏毒性 ($\chi^2 = 0.899, P = 0.343$) 等 3 级以上不良反应,但两组间差异未见显著性 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 Naa10 蛋白阳性表达与患者临床病理参数的相关性分析

mCRPC 癌组织中 Naa10 蛋白阳性表达与患者

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

组别	n/例	年龄/岁	ECOG 评分/例			体质量指数/ ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	激素敏感时 间/月	血红蛋白/ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	白细胞计 数/($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	血小板计 数/($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)
			0 分	1 分	2 分					
对照	61	67.05 $\pm$ 2.55	18	40	3	23.90 $\pm$ 2.88	20.78 $\pm$ 3.99	118.09 $\pm$ 11.98	6.60 $\pm$ 0.39	179.90 $\pm$ 30.23
试验	61	67.67 $\pm$ 3.03	21	35	5	24.45 $\pm$ 3.01	20.40 $\pm$ 4.02	117.64 $\pm$ 10.23	6.57 $\pm$ 0.45	178.34 $\pm$ 23.43

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	疾病稳定/例	疾病进展/例	总有效率/%
对照	61	2	34	20	5	59.02
试验	61	9	40	8	4	80.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者 3 级以上不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison of grade three and above adverse reactions between two groups

组别	n/例	骨髓抑制/例	肝功能损伤/例	胃肠道反应/例	水钠潴留/例	心脏毒性/例
对照	61	2	10	5	2	4
试验	61	3	14	7	3	7

治疗周期、淋巴结转移、T分期、骨转移病灶数、内脏转移等相关性较强($P<0.05, 0.01$), 但 Naa10 蛋白阳性表达与患者年龄、化疗方案、EOCG评分、民族及 Gleason 评分等指标无明显相关性($P>0.05$)。见表4。

2.5 mCRPC患者中位生存期单因素分析

单因素分析结果显示, mCRPC 患者中位总生存期与 EOCG 评分、淋巴结转移、化疗方案、治疗周期、T 分期、骨转移病灶数、内脏转移及 Naa10 蛋白阳性表达等指标有显著相关性($P<0.05, 0.01$)。

见表5。

2.6 mCRPC患者预后因素Cox回归分析

以临床病理参数为自变量, 随访结束是否存活为因变量, 行 Cox 回归分析, 结果显示, 骨转移病灶数(>10 个)、治疗周期(>8 个疗程)、化疗方案(试验组)和 Naa10 蛋白阳性表达是 mCRPC 患者预后的独立影响因素($P<0.05$)。骨转移病灶数、治疗周期、Naa10 蛋白阳性表达等危险因素之间不存在多重共线性, 见表6。

表4 Naa10蛋白阳性表达与患者临床病理参数的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between Naa10 protein positive expression and clinicopathological parameters of patients

临床病理参数	n/例	Naa10蛋白表达		χ^2	P
		阳性/例(占比/%)	阴性/例(占比/%)		
年龄				2.976	0.085
60~70岁	59	48(81.36)	11(18.64)		
>70岁	55	37(67.27)	18(32.73)		
EOCG评分				3.453	0.178
0分	76	55(66.27)	21(67.74)		
1分	17	10(12.05)	7(22.58)		
2分	21	18(21.68)	3(9.68)		
民族				0.135	0.713
汉族	97	70(84.34)	27(87.10)		
少数民族	17	13(15.66)	4(12.90)		
Gleason评分				0.837	0.360
≤ 7 分	25	20(24.10)	5(16.13)		
>7分	89	63(75.90)	26(83.87)		
淋巴结转移				5.055	0.025
是	18	17(20.48)	1(3.23)		
否	96	66(79.52)	30(96.77)		
化疗方案				0.880	0.348
试验组	58	40(48.19)	18(58.06)		
对照组	56	43(51.81)	13(41.94)		
治疗周期				9.106	0.003
6~8个疗程	52	45(54.22)	7(22.58)		
>8个疗程	62	38(45.78)	24(77.42)		
T分期				4.391	0.036
T3	87	56(67.47)	31(100.0)		
T4	27	27(32.53)	0(0.00)		
骨转移病灶数				19.863	0.000
1~3个	25	11(13.25)	14(45.16)		
4~10个	57	41(49.40)	16(51.61)		
>10个	32	31(37.35)	1(3.23)		
内脏转移				5.009	0.025
有	12	12(14.46)	0(0.00)		
无	102	71(85.54)	31(100.0)		

表5 mCRPC患者中位生存期单因素分析
Table 5 Univariate analysis of median survival time of patients with mCRPC

临床病理参数	n/例	中位总生存期/月	χ^2	P
年龄			0.157	0.692
60~70岁	59	24.1		
>70岁	55	23.9		
EOCG评分			7.464	0.006
0分	76	24.5		
1分	17	24.1		
2分	21	22.5		
民族			0.066	0.798
汉族	97	24.0		
少数民族	17	24.1		
Gleason评分			0.217	0.641
≤7分	25	24.8		
>7分	89	23.8		
淋巴结转移			6.114	0.013
是	18	22.1		
否	96	24.9		
化疗方案			7.049	0.030
试验组	58	24.9		
对照组	56	20.0		
治疗周期			5.051	0.038
6~8个疗程	52	21.2		
>8个疗程	62	24.9		
T分期			1.196	0.035
T3	87	24.5		
T4	27	22.7		
骨转移病灶数			9.611	0.008
1~3	25	24.8		
4~10	57	24.4		
>10	32	22.8		
内脏转移			1.085	0.048
有	12	20.9		
无	102	24.3		
Naa10蛋白			15.600	0.000
阳性	83	19.8		
阴性	31	25.4		

3 讨论

前列腺癌是男性癌症死亡的主要因素之一,发病率呈现逐年上升趋势,且大多数患者确诊后即存在转移表征,其发病依赖于雄激素,因而雄激素剥夺治疗是前列腺癌的标准方案,但患者均进展为mCRPC,缩短患者生存期^[12]。mCRPC发病机制较

为复杂^[13],可能与雄激素受体基因扩增、突变及异常激活、肿瘤干细胞产生、凋亡抵抗等相关。多西他赛是早期进入国内的广谱抗癌药,是目前治疗该疾病的首选药物,Zhou等^[14]证实,应用多西他赛治疗3周期患者生存期为18.9个月,明显高于米托蒽醌组患者的16.5个月,而多西他赛不良反应事件较少,且不影响疾病治疗。泼尼松是糖皮质激素,联合多西他赛可提高临床效果,降低其不良反应,但长期服用仍存在一定的耐受性^[15]。醋酸阿比特龙可作用于雄激素合成的关键酶CYP17,显著降低机体内雄激素水平,控制mCRPC疾病的进展,已被临床证实,在mCRPC的治疗中临床获益^[16],本研究预试验发现阿比特龙联合多西他赛可延长生存期,但样本量较低。目前mCRPC预后评估尚无统一的标准,找寻有效的预后因子,对准确评估患者预后,延长患者生存状况具有重要的价值。伴随分子生物学研究的不断深入,研究学者发现Naa10蛋白在前列腺癌组织中呈异常表达状态,且在前列腺癌细胞的增殖、分化等方面具有一定的促进作用^[17],但其与mCRPC治疗敏感性关系研究相对较少。

本研究结果表明,常规多西他赛联合泼尼松可有效控制疾病进展,而辅以醋酸阿比特龙后,试验组患者的中位生存期为24.9个月,明显高于对照组的20.0个月($P<0.05$),即联合醋酸阿比特龙可明显增强临床疗效,延长生存期。分析认为,多西他赛是紫杉醇类衍生物,可拮抗微管解聚、聚合微管蛋白、形成稳定维管束、抑制有丝分裂,降低Bcl-2/Bax值,提高Bcl-2磷酸化,进而诱发细胞凋亡,控制前列腺癌进展,马宏等^[18]将多西他赛应用于不同年龄段患者,其中>75岁年龄组中位生存期为24.8个月,60~75岁年龄组中位生存期为26.5个月,差异未见显著性($P>0.05$),并保持良好的前列腺特异抗原反应率,与本研究结果一致。研究发现,前列腺癌患者在雄激素剥夺治疗后,癌细胞仍会合成部分雄激素,刺激病程进展,而醋酸阿比特龙可进一步遏制和消除体内剩余雄激素,改善预后。Rathkopf等^[19]开展多中心药物3期临床试验显示,针对1 088例mCRPC患者,阿比特龙联合泼尼松可明显延长总生存期和无进展生存期,且在疼痛、身体状况恶化时间方面明显改善。免疫组化法检测Naa10蛋白,Naa10蛋白阳性表达与治疗周期、淋巴结转移、T分期、骨转移病灶数、内脏转移等有关,进一步分析预后影响因素,骨转移病灶数(>10个)(OR=2.404, 95%CI: 1.424~4.056)、治疗周期(>8个疗

表6 mCRPC患者预后因素Cox回归分析

Table 6 Cox regression analysis of prognosis factors in patients with mCRPC

因素	β	标准误(SE)	Wald χ^2 值	P	OR	95%CI
骨转移病灶数(>10个)	0.877	0.267	10.789	0.001	2.404	1.424~4.056
治疗周期(>8个疗程)	-0.780	0.304	6.583	0.010	0.458	0.253~0.832
化疗方案(试验组)	-1.023	0.409	6.256	0.012	0.360	0.160~0.801
Naa10蛋白阳性表达	0.941	0.100	88.548	0.000	2.563	2.106~3.117

程)(OR=0.458, 95%CI: 0.253~0.832)、化疗方案(试验组)(OR=0.360, 95% CI: 0.160~0.801)和Naa10蛋白阳性表达(OR=2.563, 95% CI: 2.106~3.117)是mCRPC患者预后生存的独立影响因素($P<0.05$)。Naa10蛋白是从酵母中分离出的乙酰化转移酶,主要依据45~130位点氨基酸发挥作用,并在多种肿瘤组织中异常表达,影响肿瘤的不同阶段,前列腺癌是雄激素受体依赖性肿瘤,乙酰化修饰对雄激素受体的活化作用至关重要,Naa10蛋白可靶向介导雄激素受体,促进前列腺癌的发生、发展^[20],即Naa10蛋白的阳性表达可降低mCRPC患者的治疗敏感性或临床有效率,缩短生存时间,临床宜重点关注该指标,评估其对治疗方案的影响,并及时调整用药方案,降低该蛋白的阳性表达。同时本研究2种治疗方案均产生骨髓抑制、肝功能损伤、胃肠道反应、水钠潴留及心脏毒性等3级以上不良反应,即联合用药未增加不良反应事件,安全性高。

本研究结果表明,醋酸阿比特龙联合多西他赛和泼尼松应用于mCRPC治疗,可有效提高近期临床疗效,延长生存期,且不增加不良反应,同时Naa10蛋白高表达是mCRPC患者预后不良的危险因素,临床宜监测指标,及时调整和评估临床治疗效果,本研究治疗方案及分析所得的mCRPC预后的危险因素需要进一步开展多中心、大样本临床研究进一步证实和深入研究,为mCRPC临床治疗提供更多参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Komura K, Sweeney C J, Inamoto T, et al. Current treatment strategies for advanced prostate cancer [J]. Int J Urol, 2018, 25(3): 220-231.
- [2] Kafka M, Eder I E, Klocker H, et al. Emerging promising biomarkers for treatment decision in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. Urol Oncol, 2020, 38(11): 801-815.
- [3] Löffeler S, Weedon-Fekjaer H, Wang-Hansen M S, et al.

"Natural course" of disease in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer: Survival and prognostic factors without life-prolonging treatment [J]. Scand J Urol, 2015, 49(6): 440-445.

- [4] Barata P C, Sartor A O. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or... [J]. Cancer, 2019, 125(11): 1777-1788.
- [5] Krasselt M, Baerwald C. Efficacy and safety of modified-release prednisone in patients with rheumatoid arthritis [J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 1047-1058.
- [6] 胡林军, 李长岭, 寿建忠, 等. 多西他赛治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的耐受剂量及其与预后的关系 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(1): 31-36.
- Hu L J, Li C L, Shou J Z, et al. Docetaxel tolerance to metastatic castration-resistant prostate cancer and the correlation between dose and prognosis [J]. Chin J Urol, 2019, 40(1): 31-36.
- [7] Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 686-700.
- [8] Lee M N, Kweon H Y, Oh G T. N- α -acetyltransferase 10 (NAA10) in development: The role of NAA10 [J]. Exp Mol Med, 2018, 50(7): 1-11.
- [9] Ingrosso G, Detti B, Scartoni D, et al. Current therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. Semin Oncol, 2018, 45(5/6): 303-315.
- [10] Lee J S, Choi H J, Kim B K, et al. The modified response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) yield a more accurate prognoses than the RECIST 1.1 in hepatocellular carcinoma treated with transarterial radioembolization [J]. Gut Liver, 2020, 14(6): 765-774.
- [11] Tan A C, McCrary J M, Park S B, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy-patient-reported outcomes compared with NCI-CTCAE grade [J]. Support Care Cancer, 2019, 27(12): 4771-4777.
- [12] 连碧珏, 李晶, 陈欢, 等. 多西他赛联合内分泌疗法治疗转移性激素敏感性前列腺癌的疗效研究 [J]. 中华泌

- 泌尿外科杂志, 2020, 41(1): 26-31.
- Lian B J, Li J, Chen H, et al. A retrospective study of docetaxel combined with ADT therapy in the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer [J]. Chin J Urol, 2020, 41(1): 26-31.
- [13] Qin S S, Liu D, Kohli M, et al. TSPYL family regulates CYP17A1 and CYP3A4 expression: Potential mechanism contributing to abiraterone response in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 104(1): 201-210.
- [14] Zhou T, Zeng S X, Ye D W, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing the three-weekly docetaxel regimen plus prednisone versus mitoxantone plus prednisone for Chinese patients with metastatic castration refractory prostate cancer [J]. PLoS One, 2015, 10(1): e0117002.
- [15] Madan R A, Karzai F H, Al Harthy M, et al. Cabozantinib plus docetaxel and prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. BJU Int, 2021, 127(4): 435-444.
- [16] Thiery-Vuillemin A, Poulsen M H, Lagneau E, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide on patient-reported outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Final 12-mo analysis from the observational *AQUARIUS* study [J]. Eur Urol, 2020, 77(3): 380-387.
- [17] Kuhns K J, Zhang G Y, Wang Z H, et al. ARD1/NAA10 acetylation in prostate cancer [J]. Exp Mol Med, 2018, 50(7): 1-8.
- [18] 马宏, 张耀光, 吴鹏杰, 等. DP方案治疗>75岁转移性去势抵抗性前列腺癌患者的疗效及安全性研究 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(1): 6-11.
- Ma H, Zhang Y G, Wu P J, et al. Clinical efficacy and safety of docetaxel in the treatment of castration resistant prostate cancer patients over 75 years old [J]. Chin J Urol, 2021, 42(1): 6-11.
- [19] Rathkopf D E, Smith M R, de Bono J S, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302) [J]. Eur Urol, 2014, 66(5): 815-825.
- [20] Lin Y W, Wen Y C, Chu C Y, et al. Stabilization of ADAM9 by *N*- α -acetyltransferase 10 protein contributes to promoting progression of androgen-independent prostate cancer [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7): 591.

[责任编辑 刘东博]