

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.022

❖ 临床研究 ❖

派姆单抗联合阿比特龙对采用 E/D/P 治疗的转移性去势抵抗性前列腺癌患者的疗效研究

马琳,任慧芳,郭凡凡

(张家口市第一医院泌尿外科,河北 张家口 075000)

【摘要】目的: 探讨派姆单抗联合阿比特龙对采用雌二醇氮芥/多西他赛/泼尼松 (E/D/P) 方案治疗的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 患者的疗效。**方法:** 纳入 80 例前列腺癌经 D/P 治疗失败的 mCRPC 患者作为研究对象,按照治疗方案不同分为对照组和观察组,每组各 40 例。对照组给予 E/D/P 方案治疗;观察组在 E/D/P 治疗基础上给予派姆单抗联合阿比特龙治疗。两组患者均治疗 3 周为 1 个周期,治疗 10~12 个周期;对比两组患者临床疗效、免疫功能 [CD3⁺T 细胞、CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞 (CD8⁺ CTL)、自然杀伤细胞 (NK)]、炎症指标 [白细胞介素 6 (IL-6)、IL-8 及肿瘤坏死因子 α (TNF-α)]、不良反应及预后 [中位 PSA 无进展生存期 (PFS) 及中位总生存期 (OS)] 情况。**结果:** 观察组患者前列腺特异性抗原 (PSA) 缓解率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者 CD3⁺T 细胞、CD8⁺ CTL、NK 细胞水平均升高,且高于对照组 ($P < 0.05$);两组患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平均降低,且观察组均低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者乏力、高血压、低钾血症、发热发生率均高于对照组 ($P < 0.05$),胃肠道反应、脱发、水钠潴留、肝损害、骨髓抑制发生率与对照组比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者中位 PSA、PFS 及中位 OS 均长于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 在 E/D/P 治疗基础上使用派姆单抗联合阿比特龙治疗可改善 mCRPC 患者免疫功能,抑制机体炎症反应,提高治疗效果,改善其预后。

【关键词】 转移性去势抵抗性前列腺癌;派姆单抗;阿比特龙;免疫功能;炎症

【中图分类号】 R737.25 **【文献标志码】** A

Efficacy study of pembrolizumab combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with E/D/P

MA Lin, REN Hui-fang, GUO Fan-fan

(Department of Urology, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To explore the efficacy of pembrolizumab combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with estradiol nitrogen mustard/docetaxel/prednisone (E/D/P) regimen. **Methods:** 80 mCRPC patients diagnosed with prostate cancer who failed treatment with docetaxel/prednisone (D/P) were selected. They were divided into a control group and an observation group according to different treatment methods, 40 cases in each group. The control group was treated with E/D/P, the observation group received pembrolizumab combined with abiraterone based on E/D/P treatment, with 3 weeks as a cycle and 10~12 cycles. The clinical efficacy, immune function [CD3⁺T cell, CD8⁺Cytotoxic T cells (CD8⁺ CTL), natural killer cells (NK)], inflammatory indicators [interleukin-6 (IL-6), IL-8 and tumor necrosis factor-α (TNF-α)], adverse reactions and prognosis [median progression-free survival (PFS) and median overall survival (OS)] were compared between the two groups. **Results:** The remission rate of prostate-specific antigen (PSA) in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺T cell, CD8⁺ CTL, and NK cells in the observation group increased and were all higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, IL-8, and TNF-α in both groups decreased, with the observation group having lower levels than the control group ($P < 0.05$). The incidence of fatigue, hypertension, hypokalemia and fever in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of gastrointestinal reactions, hair loss, water sodium retention, liver damage and bone marrow suppression between the observation group and the control group ($P > 0.05$). The median PSA, PFS and median OS in the observation group were longer than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of pembrolizumab and abiraterone on the basis of E/D/P treatment can improve the immune function of mCRPC patients, inhibit the body's inflammatory response, enhance treatment efficacy, and improve their prognosis.

【Key words】 Metastatic castration resistance to prostate cancer; Pembrolizumab; Abiraterone; Immune function; Inflammation

基金项目: 河北省张家口市重点研发计划项目 (2021075D)

作者简介: 马琳 (1984-), 男, 副主任医师。E-mail: 15373626000@163.com

前列腺癌在男性恶性肿瘤发病率中前列腺癌居第二,对男性生命健康威胁极大^[1-2]。早期前列腺癌可予以前列腺根治术切除治疗,能够有效延长患者生存周期。但由于该病早期临床症状不明显,待发现时多处于中晚期,许多患者已出现肿瘤骨转移或淋巴结转移。对于转移性前列腺癌患者,优先考虑内分泌治疗,可以获得一定效果,但经过一段时间治疗后,绝大部分应答水平下降者会进展为转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistance to prostate cancer, mCRPC)^[3]。目前针对 mCRPC 患者以化疗为主,多西他赛/泼尼松(D/P)是应用较多的一种治疗方案。然而有部分患者经 D/P 治疗后并未获得预期效果,如何改善这类患者预后一直是临床探究要点。阿比特龙作为 CYP17 抑制剂,会降低雄激素的合成速率,使 mCRPC 患者雄激素水平下降,从而影响肿瘤发展^[4]。派姆单抗属于程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)抑制剂,对多种晚期恶性肿瘤具有较好治疗效果^[5-6],但其在 mCRPC 患者中的应用报道却鲜有。本研究以经 D/P 方案治疗失败的 mCRPC 患者为研究对象,探讨在雌二醇氮芥/多西他赛/泼尼松(E/D/P)治疗基础上,使用派姆单抗联合阿比特龙治疗对 mCRPC 患者的效果及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2020 年 8 月至 2022 年 8 月张家口市第一医院收治并确诊的前列腺癌经 D/P 治疗失败的 80 例 mCRPC 患者为研究对象。纳入标准:(1)经病理检查为前列腺癌;(2)经雄激素剥夺治疗后去势,血清睾酮 < 50 ng/dL,间隔 1 周后连续 3 次进行前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)检测,均较最低值升高 > 50%;(3)影像学检查显示有转移病灶;(4)D/P 治疗失败;(5)对本研究知情同意。排除标准:(1)患严重内科疾病;(2)存在血液系统功能障碍;(3)对相关药物不耐受;(4)有精神疾病;(5)女性患者位于妊娠或哺乳期;(6)合并其他原发性恶性肿瘤;(7)存在代谢性疾病或自身免疫性疾病。按照治疗方案不同将患者分为对照组和观察组,每组各 40 例。本研究符合《赫尔辛基宣言》。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 方法

对照组患者给予 E/D/P 方案,即在末次使用 D/P 治疗后的 4~5 周开始采用 E/D/P 方案治疗。第 1 天进行多西他赛静脉输注,剂量为 75 mg/m²;

第 1~5 天口服二氢氮芥,剂量 280 mg/次,2 次/d;第 1 天开始口服泼尼松,剂量为 5 mg/次,2 次/d。E/D/P 治疗 3 周为 1 个周期。观察组患者在 E/D/P 治疗基础上给予派姆单抗联合阿比特龙治疗,静脉输注派姆单抗,剂量为 100 mg/次,单次输注时间为 30~60 min,每 3 周输注 1 次,连续用药 3 次;醋酸阿比特龙采取口服,剂量 1 000 mg,1 次/d,治疗 3 周为 1 个周期。两组均根据患者肿瘤病理类型、恶性程度、自身条件和意愿等在 10~12 个周期后治疗完成。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	骨转移(处)		淋巴结转移	PSA ($\mu\text{g/L}$)	Gleason 评分(分)
		≤ 3	> 3			
观察组($n=40$)	65.57 \pm 9.41	20(50.00)	20(50.00)	12(30.00)	31.09 \pm 5.87	7.44 \pm 1.08
对照组($n=40$)	66.13 \pm 9.72	17(42.50)	23(57.50)	15(37.50)	30.24 \pm 6.08	7.39 \pm 1.15
t/χ^2 值	0.262	0.453		0.503	0.636	0.200
P 值	0.794	0.501		0.478	0.527	0.842

1.3 观察指标

(1)两组患者于治疗前和治疗完成后检测血清 PSA 水平,观察患者 PSA 应答情况,计算 PSA 缓解率,PSA 缓解定义为与基线相比,血清 PSA 水平下降 $\geq 50\%$,且间隔 4 周后复查证实^[7]。(2)免疫功能指标:两组患者治疗前和治疗完成后均采用免疫荧光法检测淋巴细胞亚型,包括 CD3⁺T 细胞、CD8⁺细胞毒性 T 细胞(CD8⁺CTL)及自然杀伤细胞(NK)水平。(3)炎症指标:两组患者治疗前和治疗完成后检测血清白细胞介素 6(IL-6)、IL-8 水平选择酶联免疫吸附法(ELISA),检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平选择放射免疫法。(4)不良反应:记录治疗过程中两组的不良反应发生情况,包括胃肠道反应、乏力、脱发、水钠潴留、肝功能损害、低钾血症、骨髓抑制等。(5)两组患者治疗后均进行随访,记录其生存周期,包括无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),其中 PFS 是从开始治疗到 PSA 进展的时间,OS 是从开始治疗到死亡的时间。PSA 进展分为以下 3 种情况:(1)血清 PSA 水平降低到缓解值后又再次恢复到基线水平,或是与最低值相比升高 $\geq 50\%$;(2)血清 PSA 水平下降但没有降低到缓解值,与最低值相比升高 $\geq 25\%$;(3)血清 PSA 值没有下降,甚至与基线值相比升高 $\geq 25\%$ 。上述血清 PSA 水平均需间隔 4 周后复查确认。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料

以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 PSA 应答情况比较

观察组患者 PSA 缓解率为 75.00%,高于对照组的 50.00% ($\chi^2 = 5.330, P = 0.021$)。

2.2 两组患者免疫功能指标比较

治疗前,两组患者免疫功能指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者 CD3⁺T 细胞、CD8⁺CTL 和 NK 细胞水平均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者血清炎症指标比较

治疗前,两组患者血清炎症指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平均降低,且观察组均低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	CD3 ⁺ T 细胞		CD8 ⁺ CTL		NK	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 40$)	58.82 \pm 6.95	65.04 \pm 7.31 *	117.65 \pm 20.33	134.85 \pm 23.06 *	14.79 \pm 2.86	17.75 \pm 3.11 *
对照组($n = 40$)	57.36 \pm 7.02	56.91 \pm 6.78	121.18 \pm 22.49	123.49 \pm 20.17	15.18 \pm 2.79	14.60 \pm 3.03
t 值	0.935	5.157	0.736	2.345	0.617	4.588
P 值	0.353	<0.001	0.464	0.022	0.539	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 3 两组患者血清炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (pg/mL)		IL-8 (μ g/L)		TNF- α (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 40$)	48.03 \pm 6.82	25.64 \pm 4.51 *	49.27 \pm 8.19	25.36 \pm 5.42 *	2 787.92 \pm 370.65	1 763.18 \pm 234.91 *
对照组($n = 40$)	50.11 \pm 7.07	34.82 \pm 5.93 *	46.80 \pm 7.51	32.74 \pm 6.33 *	2 812.70 \pm 355.28	2 004.55 \pm 301.73 *
t 值	1.339	7.793	1.406	5.601	0.305	3.992
P 值	0.184	<0.001	0.164	<0.001	0.761	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应等级均为 I ~ II 级,经对症处理后不良反应得到控制。观察组患者乏力、高血压、低钾血症、发热发生率均高于对照组($P < 0.05$);

胃肠道反应、脱发、水钠潴留、肝损害、骨髓抑制发生率与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	胃肠道反应	乏力	脱发	水钠潴留	肝损害	高血压	低钾血症	骨髓抑制	发热
观察组($n = 40$)	11(27.50)	14(35.00)	13(32.50)	4(10.00)	12(30.00)	9(22.50)	6(15.00)	6(15.00)	9(22.50)
对照组($n = 40$)	6(15.00)	5(12.50)	11(27.50)	2(5.00)	7(17.50)	1(2.50)	0(0.00)	8(20.00)	1(2.50)
χ^2 值	1.867	5.318	0.060	0.180	1.726	5.600	4.505	0.346	5.600
P 值	0.172	0.021	0.807	0.671	0.189	0.018	0.034	0.556	0.018

2.5 两组患者生存周期比较

观察组患者中位 PSA PFS 为 12.81(10.65, 14.45)个月,中位 OS 为 22.43(20.59, 23.71)个月;对照组患者中位 PSA PFS 为 10.69(9.02, 12.37)个月,中位 OS 为 19.58(17.70, 20.51)个月;观察组患者中位 PSA PFS 及中位 OS 均长于对照组($Z = 9.415, P = < 0.001; Z = 14.073, P = < 0.001$)。

3 讨论

前列腺癌微环境中高水平雄激素是促使患者从激素治疗高敏感到 CRPC 的关键点,可通过阻断雄激素合成相关的信号通路来抑制前列腺癌发展^[8]。CYP17 在肾上腺、睾丸及前列腺癌细胞中均有表达,能够将孕烷转化成类固醇激素,促使雄激素类固醇合成增多^[9]。而阿比特龙作为 CYP17 抑制剂,对

雄激素合成的关键酶细胞色素 P45017A1 酶具有抑制作用,可阻断相关雄激素信号传导,抑制雄激素合成。COU-AA-302 试验显示,予以阿比特龙联合泼尼松治疗能降低 CRPC 患者死亡几率,减小骨转移引起的并发症发生率,延长患者生存时间^[10]。

免疫抑制也被认为是前列腺癌发展的重要环节,对于 mCRPC,免疫治疗是非常有希望的方法之一^[11]。PD-1 为免疫反应负调节因子,在多种免疫细胞中均有表达,其与对应受体结合后能够引发信号级联反应,诱导细胞毒性 T 细胞失能和免疫细胞凋亡,抑制免疫细胞活化和增殖,增强免疫耐受性,帮助肿瘤细胞逃逸^[12-14]。本研究将 PD-1 抑制剂派姆单抗联合阿比特龙用于 mCRPC 患者的治疗。结果显示,观察组患者 PSA 缓解率高于对照组 ($P < 0.05$),中位 PSA PFS 及中位 OS 均长于对照组 ($P < 0.05$)。表明派姆单抗联合阿比特龙治疗可以更好地提高 mCRPC 患者治疗效果,延长其生存时间。且观察组患者 CD3⁺T 细胞、CD8⁺CTL、NK 细胞水平较对照组更高 ($P < 0.05$),血清 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。表明派姆单抗联合阿比特龙治疗可通过提高 mCRPC 患者细胞免疫功能和抑制机体炎症反应来控制肿瘤发展。

本研究中观察组乏力、高血压、低钾血症、发热发生率均高于对照组 ($P < 0.05$)。这可能是因为阿比特龙的使用可能会导致皮质醇生成障碍,引起负反馈抑制调节功能紊乱^[15],而派姆单抗主要不良反应为乏力、发热、胃肠道症状等,但患者不良反应等级均为 I~II 级,经对症处理后得到了控制。

综上,对 mCRPC 患者在 E/D/P 治疗基础上予以 PD-1 抑制剂派姆单抗联合阿比特龙治疗,能够增强免疫功能,抑制炎症反应,提高治疗效果,改善患者预后。

参考文献

[1] 殷振超,周建甫,陈志强,等.前列腺癌现代中医平衡论治理论体系探讨[J].中华中医药杂志,2020,35(2):546-548.

[2] 崔庆鹏,罗钰辉,刘孝东.前列腺癌患者第二原发癌的研究进展[J].肿瘤防治研究,2019,46(6):567-569.

[3] 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.

- [4] 曾浩,倪钰超,赵劲歌.激素转换在阿比特龙治疗转移性去势抵抗性前列腺癌中的临床探索[J].中华泌尿外科杂志,2021,42(S1):10-16.
- [5] Panda T, Rainchwar S, Halder R, et al. Low fixed dose pembrolizumab with gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin (Pembro100-GVD) as an effective salvage regimen in relapsed refractory classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma[J]. Annals of Hematology, 2024, 103(1):347-349.
- [6] Choi B, Lee JS, Kim SJ, et al. Anti-tumor effects of anti-PD-1 antibody, pembrolizumab, in humanized NSG PDX mice xenografted with dedifferentiated liposarcoma [J]. Cancer Letters, 2020, 478:56-69.
- [7] 李俊,杜鸿,廖勇,等.阿比特龙治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的有效性和安全性初步评价[J].重庆医科大学学报,2018,43(4):598-603.
- [8] 杨拓,蔡科科,卢炳新.雄激素受体信号通路在去势抵抗性前列腺癌中作用机制的研究进展[J].国际生物医学工程杂志,2022,45(5):458-461,467.
- [9] Crucitta S, Del Re M, Paolieri F, et al. CYP17A1 polymorphism c. -362T>C predicts clinical outcome in metastatic castration-resistance prostate cancer patients treated with abiraterone [J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2020, 86(4):527-533.
- [10] Morris MJ, Molina A, Small EJ, et al. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results [J]. Journal of Clinical Oncology, 2015, 33(12):1356-1363.
- [11] 王茂宇,陈锐,宋子健,等.免疫检查点抑制剂治疗前列腺癌的临床研究现状及展望[J].国际泌尿系统杂志,2021,41(4):717-720.
- [12] 吴海超,丁明霞,陈振杰,等.PD-1及PD-L1抑制剂在前列腺癌治疗中的研究现状[J].现代肿瘤医学,2023,31(12):2357-2363.
- [13] 赖盛伟,席大锦,史圣甲,等.前列腺特异性膜抗原(PSMA)与程序性死亡蛋白1配体1(PD-L1)在原发性前列腺癌组织的表达及临床意义[J].细胞与分子免疫学杂志,2020,36(8):729-733.
- [14] Fang Q, Xu P, Cao F, et al. PD-1 inhibitors combined with paclitaxel (albumin-bound) and cisplatin for larynx preservation in locally advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study [J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2023, 72(12):4161-4168.
- [15] 李鑫钊,刘大闯,梁清,等.醋酸阿比特龙、多西他赛分别联合泼尼松治疗转移性去势抵抗性前列腺癌疗效比较[J].山东医药,2021,61(20):79-81.

(收稿日期:2024-05-12

修回日期:2024-07-18)