

使用 COX-2 抑制劑降低血清前列腺特殊抗原指數，是否可用來偵測具有良性前列腺肥大、下尿路症狀的病人，同時有較高血清前列腺特殊抗原值有前列腺癌的可能性

王炯理

恩主公醫院 泌尿科

前列腺癌已經是全世界男性占第一位的癌症。對於前列腺癌的篩檢，血清前列腺特殊抗原(prostate specific antigen, PSA)值已經被公認為是一個相當敏感的生物標記。但是血清PSA值的特異性並不高，許多有較大的良性前列腺肥大、慢性前列腺炎的病人，也可能會有較高的血清PSA值。因為在這群具有下尿路症狀及良性前列腺肥大，和較高血清PSA值的病人中，前列腺癌的發生率可能高達1/4~1/3。因此如何分辨病人是否有較高的前列腺癌風險是很重要的一項臨床工作。對於前列腺癌的診斷，我們依然必須仰賴組織學的判讀。而組織學判讀當中，經由直腸進行前列腺切片是最簡單的一個方法。不過經直腸進行前列腺切片，具有產生急性細菌性前列腺炎的風險，因此有些病人不太能夠接受前列腺切片檢查。尤其是當沒有明顯的排尿症狀時，只因為血清PSA值較高就要求病人進行檢查，病人通常會拒絕。

如何兼顧前列腺癌的偵測又要減少不必要的前列腺切片，仍是現代泌尿科醫師的一大課題。在過去的研究當中，我們已經知道良性前列腺肥大的病人，有相當高比例會有慢性前列腺炎，而這些慢性前列腺炎的病人又會使得血清PSA值上升。我們也知道使用抗發炎藥物，可以有效的抑制前列腺炎，降低血清PSA值，因此如果我們可以妥善的使用抗發炎藥物，例如COX-2抑制劑來降低血清PSA值，是否可以因為血清PSA值的降低程度，而做為判斷病人是否具有前列腺癌的一項生物標記。

在2011年歐洲泌尿科醫學會雜誌所發表的一篇重要研究論文指出，具有前列腺肥大症而且有較高血清PSA值的病人，在接受切片檢查確定沒有前列腺癌之後，投予Dutasteride治療，可以在1年後發現其血清PSA值明顯的降低，降低的血清PSA值，會維持在第一次切片前的一半左右。如果一個病人在切片之後，同時使用Dutasteride治療其前列腺肥大，發現血清PSA值在治療後逐漸上升，我們應該警覺病人可能會有前列腺癌存在於前列腺中[1]。

圖1顯示，有一位病人的血清PSA值在接受第一次切片後，使用Dutasteride治療1年，其血清PSA值降低到接近一半。但是，過了2年病人的血清PSA值卻逐漸上升。而在第一次切片後

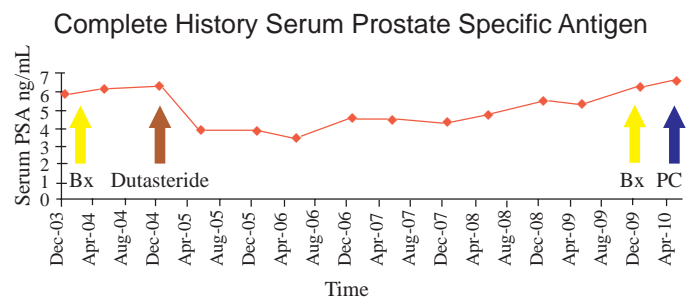


圖 1. 病人的血清前列腺特殊抗原(PSA)值在接受第一次切片後，使用Dutasteride治療1年，其血清PSA值降低到接近一半。但是，過了2年病人的血清PSA值卻逐漸上升。而在第一次切片後6年，病人因為血清PSA值又回到治療前的水平，因此接受第二次切片檢查，因而發現病人具有前列腺癌[1]。

6年，病人因為血清PSA值又回到治療前的水平，因此接受第二次切片檢查，因而發現病人具有前列腺癌。也就是說我們不能依靠一次的前列腺切片，便斷定病人並沒有前列腺癌的可能，但在隨後根據血清PSA值的變化，我們可以預測病人是否隱藏著一些在第一次切片時沒被發現的前列腺癌。

在前列腺疾病裡面，良性前列腺肥大、慢性前列腺炎，幾乎可以說是同時存在。而且病人也可能同時合併有良性前列腺肥大以及前列腺癌，癌細胞的周邊很可能存有許多的慢性發炎組織。因此要利用血清PSA值來判定病人，究竟是前列腺癌或是慢性前列腺炎，其實有相當大的困難度。只有依靠組織學的切片檢查才有辦法分辨，病人到底是那一種癌症[2]。

Nickel等人在2007年提出報告，他們發現在具有良性前列腺肥大及前列腺癌的前列腺組織中，超過92%的病人都存在著有發炎的病變[3]。而前列腺炎也會使得前列腺細胞增生，在細胞生長與凋亡之間造成不平衡。因此，前列腺的體積會因為發炎，而比正常前列腺增加生長的速度，也會造成較多的下尿路症狀[4]。在這裡面生長因子細胞激素及類固醇、賀爾蒙都會對於這些慢性發炎具有影響。

事實上，在一些受器的研究方面，也發現前列腺癌與良性前列腺肥大的病人，發炎前細胞激素的增加，以及免疫反應的活化稍有不同的受器負責。例如：良性前列腺肥大主要是由Toll-like

receptor (TLR) 4、TLR 5、TLR 7、TLR 9，而前列腺癌則主要是以 TLR 1、TLR 2、TLR 3 來負責。這些 TLR 被活化之後會產生不同的發炎反應，以及細胞凋亡和增生的變化。因此在良性前列腺肥大與前列腺癌之間的發炎過程，事實上是有些許的不同。例如表 1 所列出的兩者在 TLR 的表現形態上不同，良性前列腺肥大可能會有較多的細胞激素、COX-2 及氧化壓力的蛋白質表現較低，或是沒有抗氧化的作用，減少細胞凋亡的活性，增加 MIC-1 的表現，以及增加基因多樣性的表現(表 1)。

因此發炎反應在良性前列腺肥大應該是一個很重要的研究方向。它可能對於病人前列腺的生長或是因為發炎反應激發前列腺內感覺神經受器的活化，而產生較嚴重的下尿路症狀，尤其是儲存症狀。在這些受器中 COX-2 的角色在最近受到許多重視，COX-2 的功能是會增加前列腺 Prostaglandin PGE2 的製造、增加細胞凋亡前基因 BCL-2 的濃度、減少細胞跟細胞之間接合蛋白 E-cadherin 的量，及增加細胞癌性化的潛力(carcinogenic potential)。在許多癌症，例如乳癌、肺癌、大腸癌、直腸癌，以及胰臟癌都可以發現 COX-2 的表達有增加的現象，而在另一方面我們考慮到抗發炎的藥物。

表 1. 良性前列腺肥大與前列腺癌之間的發炎過程不同。兩者在 Toll-like receptor (TLR) 的表現形態上不同，良性前列腺肥大可能會有較多的細胞激素、COX-2 及氧化壓力的蛋白質表現較低，或是沒有抗氧化的作用，減少細胞凋亡的活性，增加 MIC-1 的表現，以及增加基因多樣性的表現

Compared to benign prostate hyperplasia, the differences in prostate cancer are:

1. Different TLR expression pattern
2. More overexpressed cytokine, COX-2 and oxidative stress
3. Lower or until on antioxidant
4. Decreasing apoptotic activity
5. Increasing MIC-1 expression
6. Increasing gene polymorphism

表 2. 對於有夜尿症的良性前列腺肥大病人的病人，使用 COX-2 抑制劑與安慰劑治療 1 個月後，會發生病人的夜間頻尿次數有顯著的降低，而且其國際前列腺症積分也有顯著的減少[5]

Parameters	Baseline		1M		P-value
	Placebo group	Celecoxib group	Placebo group	Celecoxib group	
IPSS	18.4±3.1	18.2±3.4	18.0±3.9	15.5±4.2	0.80 < 0.0001
Peak flow rate (mL/s)	12.1±2.1	12.5±2.5	12.3±2.5	12.9±2.7	0.69 0.51 0.96
Nocturia frequency	5.3±2.4	5.2±2.1	5.1±1.9	2.5±1.9	0.98 < 0.0001 < 0.0001

IPSS=International Prostate Symptom Score

其實在我們身體有各種疼痛發生的時候都是一種發炎反應。而當發炎反應發生時，我們都知道要用各種各樣的處置來減少發炎的進行，例如使用類固醇、維他命D、鋅、食物療法或者草藥療法，甚至於冰敷或是各種局部的噴藥，都可以使得發炎反應可以減少。其中我們最常使用的便是一些非類固醇的抗發炎藥物用來止痛消腫，例如 COX-1 抑制劑及 COX-2 抑制劑等，都可以有效的降低組織的發炎反應。

在 2008 年刊登於 Urology 的一篇論文，提出使用 COX-2 抑制劑 Celecoxib 來治療因為良性前列腺肥大症所造成的夜尿症 [5]。他們發現對於有夜尿症的良性前列腺肥大症的病人，使用 COX-2 抑制劑與安慰劑治療 1 個月後，會發生病人的夜間頻尿次數有顯著的降低，而且其國際前列腺症積分也有顯著的減少(表 2)。而在 2005 年刊登於歐洲泌尿學雜誌的一篇論文，指出合併使用另外一種 COX-2 抑制劑 Rofecoxib 及 5α 原還酶抑制劑(Finasteride)治療男性良性前列腺肥大造成的下尿路症狀[6]。他們發現合併使用 Rofecoxib 及 Finasteride 可以使得病人的下尿路症狀，在服用藥物 1 週、1 個月及 3 個月時快速的減少，同時最大尿流速也會有意義的提升。但到了 6 個月等到 Finasteride 的作用已經發生，兩者的差異性就比較不明顯。可見 COX-2 抑制劑確實對於良性前列腺肥大組織內的發炎會有抑制作用，因此會在使用藥物治療的初期快速的改善症狀。但當前列腺因為 5α 還原酶抑制劑的治療而縮小，病人膀胱前列腺內發炎的消除，對於下尿路症狀影響就較為減少(圖 2)。

Nickel 等人曾經針對 Rofecoxib 用來治療慢性非細菌性前列腺發炎(chronic nonbacterial prostatitis)的療效進行一項隨機、雙盲、有控制組、多中心的的研究[7]。他們發現使用 Rofecoxib 50 mg 治療 6 週之後，可以使得病人美國衛生研究所(NIH)慢性前列腺症狀指數得到有意義的降低，但在平均指數上則沒有太大的差別。在另外一項動物實驗也發現，使用抗發炎藥物 Celecoxib 以及抗凝血藥物 Atorvastatin，對於植入裸鼠皮下前列腺癌細胞所形成的腫瘤的研究也指出，同時使用這兩種藥物比起單獨使用

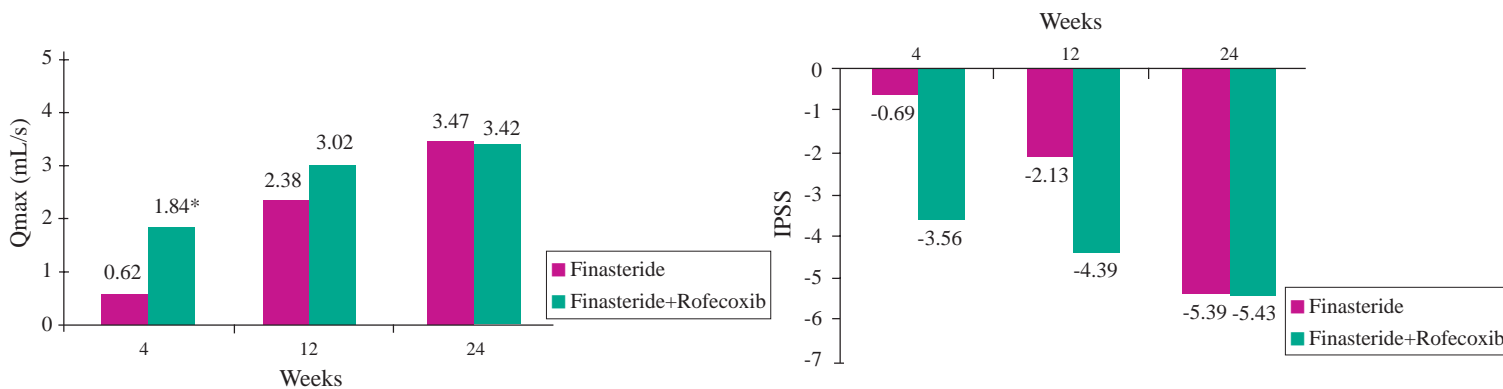


圖 2. 合併使用 Rofecoxib 及 Finasteride 可以使得病人的下尿路症狀，在服用藥物 1 週、1 個月及 3 個月時快速的減少，同時最大尿流速也會有意義的提升。但到了 6 個月等到 Finasteride 的作用已經發生，兩者的差異性就比較不明顯[6]。

Atorvastatin 或是 Celecoxib，會有較好的抑制腫瘤腫大、體積增大的作用[8]。而不論是單獨使用或是合併使用藥物都比控制組，有較好的腫瘤抑制生長之療效。

使用 COX-2 抑制劑試圖抑制癌細胞的生長，在臨床病人上確沒有得到正面的結果。在一項針對前列腺根治手術後，或是放射線治療後病人的血清 PSA 值上升的研究發現，使用 Celecoxib 或是安慰劑對於這些人的治療，顯示使用安慰劑的病人有 20%，而使用 Celecoxib 的病人有 40%，他們的血清 PSA 值增加一倍的時間，超過在基底線時血清 PSA 值增加一倍時間的兩倍以上[9]。另外一個研究，針對臨床上只有局部前列腺癌的病人，評估使用 Celecoxib 的治療也發現，使用 Celecoxib 4-6 週治療，對於前列腺的生物標記並沒有有意義的作用[10]。因此他們使用高劑量 Celecoxib 400 mg 每天 2 次，當做預防前列腺癌的惡化應該不會有太大的臨床價值。雖然如此，在過去的動物實驗或是人體試驗中，我們確實可以看到前列腺慢性發炎在良性前列腺所占的角色。

因此我們也曾思考，如果我們想把前列腺發炎與前列腺癌進行一個區分，是否可用 COX-2 抑制劑來有效的降低血清 PSA 值，而使得在治療一段時間之後，具有前列腺癌的病人可能仍然有較高的血清 PSA 值，但是良性前列腺肥大或是慢性發炎的病人，其血清 PSA 值則可以得到降低。如此一來，或許我們可以得到一個鑑別診斷的機會，而且也可以經由 COX-2 抑制劑治療，使得病人具有良性前列腺肥大的病人，下尿路症狀得到較多的改善。

因此我們曾針對這個題目設計了一個研究，使用 Celecoxib 加上 Doxazosin 來治療具有下尿路症狀及前列腺肥大及較高的血清 PSA 值(正常值設定為 4.0 ng/mL)的病人。控制組則單獨使用 Doxazosin 4 mg QD。研究的主要評估指標設在治療後 3 個月，測定病人血清 PSA 值及其由基底線的改變，並且經由病人前列腺組織切片來判定，是否血清 PSA 值下降一組會有較少的機會得到前列腺癌。而血清 PSA 值沒有下降一組，前列腺癌的偵測比例會較高。次要評估指標則是評估病人的下尿路症狀積分、生活品質

指數、前列腺最大容積、前列腺移行區指數、最大尿流速、排尿量及排尿後餘尿。

我們總共收納了 74 位治療組接受 Celecoxib 200 mg QD 及 Doxazosin 4 mg QD，66 位控制組服用 Doxazosin 4 mg QD，還有 29 位病人已經服用 Avodart 6 個月以上，但是血清 PSA 值較高者，我們也用作為參考。總共收納病人 169 位，平均年齡 71.6 歲，在三組年齡並沒有太大的差別。在經過 3 個月的治療之後，我們可由表 3 看到三組病人各項變數的變化，在控制組及 Celecoxib 抑制劑治療組，病人前列腺症狀積分的有意義降低，生活品質的提高(表 3)。而在使用 COX-2 抑制劑的病人中，其血清 PSA 值，在治療後有顯著的下降。但是由於標準差太大，比起控制組仍然不具統計的意義。

經過前列腺切片之後，在控制組 48 位病人中有 14 為前列腺癌(29.2%)，接受 COX-2 抑制劑治療組 57 位病人中，則有 17 位具有前列腺癌(29.8%)，而在服用 Avodart 24 位接受切片病人中，有 4 位具有前列腺癌(16.7%)。顯示 COX-2 抑制劑治療組與控制組之間並沒有癌症發生率的差別。不過當我們使用切片治療後 3 個月，血清 PSA 值下降與無下降來做為與切片結果的分析時，治療後 3 個月血清 PSA 值未下降者，14 位當中有 5 位為前列腺癌(35.7%)，而血清 PSA 值在治療後 3 個月下降者，43 位當中只有 12 位為前列腺癌(27.9%)。雖然血清 PSA 值有下降組，前列腺癌的發生率稍低，但統計上沒有達到有意義的差別。如果我們以血清 PSA 值下降 < 10% 和 > 10% 做為界線，再來看切片陽性率的差別。血清 PSA 值下降 < 10%，25 位病人當中有 9 位為前列腺癌(36%)，而血清 PSA 值下降 > 10% 以上，32 位病人當中有 8 位有前列腺癌(25%)。雖然數字上較低，但統計上仍然沒有達到有意義的差別(0.368)(表 4)。

我們再用前列腺組織學的發現，病人是屬於良性前列腺肥大或是慢性前列腺發炎與具有前列腺癌做為組別，檢驗其各項參數的差異性。有趣的是，我們可以看到，雖然兩組病人在下尿路症狀都有明顯的改善，但是在非前列腺癌這一組病人治療後最大尿流速，比起前列腺癌的病人有顯著的增加。其他在前列腺體積的

Review

表 3. 經過3個月的治療之後，三組病人各項變數的變化，在控制組及Celecoxib抑制劑治療組，可以看到病人前列腺症狀積分有意義的降低、生活品質提高，而在使用 COX-2 抑制劑的病人中，其血清 PSA 值在治療後有顯著的下降。

Parameters	Control		COX-2		Avodart		P- value
	Baseline	3M	Baseline	3M	Baseline	3M	
IPSS-V	6.74±5.32	4.28±4.49	6.96±5.99	2.81±3.58	7.27±3.47	4.09±5.74	0.231
IPSS-S	6.42±3.61	4.15±2.04	5.64±3.44	3.55±2.23	4.36±2.73	3.55±2.02	0.388
IPSS-T	13.15±7.38	8.43±5.62	12.60±7.16	6.36±4.52	11.64±3.26	7.64±6.44	0.350
QoL	3.16±1.19	2.31±0.76	3.13±1.40	2.15±0.74	3.83±0.39	2.25±0.75	0.224
Qmax	9.56±5.25	11.27±5.97	11.58±5.44	12.59±5.79	9.60±4.80	12.40±6.67	0.255
Volume	172.98±109.11	221.41±129.22	240.82±145.31	236.32±117.30	241.77±131.30	261.00±147.75	0.078
PVR	77.44±95.53	78.82±129.74	57.32±70.43	60.05±64.30	101.30±109.93	68.22±52.34	0.218
TPV	64.14±32.30	67.17±37.64	64.42±31.65	63.90±30.78	81.08±38.96	76.06±29.48	0.022
TZI	0.45±0.13	0.45±0.12	0.46±0.14	0.45±0.12	0.49±0.10	0.51±0.13	0.354
PSA	14.50±15.70	14.38±23.31	10.78±10.84	8.09±6.05	10.02±6.36	6.71±3.64	0.283
CRP	0.58±1.52	0.33±0.41	0.36±0.59	0.23±0.31	0.19±0.20	0.31±0.61	0.513

IPSS-V=IPSS voiding subscore; IPSS-S=IPSS storage subscore; IPSS-T=IPSS total score; QoL=quality of life; Qmax=maximal flow rate; PVR=post-void residual; TPV=total prostate volume; TZI=transition zone index; PSA=prostatic specific antigen; CRP=C-reactive protein

表 4. 治療後3個月血清 PSA 值未下降者，14 位當中有 5 位為前列腺癌(35.7%)，而血清 PSA 值在治療後3個月下降者，43 位當中只有 12 位為前列腺癌(27.9%)。雖然血清 PSA 值有下降組，前列腺癌的發生率稍低，但統計上沒有達到有意義的差別

Prostate Bx	3M PSA ≤ Baseline PSA		P-value	PSA 百分比		P-value
	未下降組	下降組		未下降組 (PSA<10%)	下降組 (PSA>10%)	
No CaP	9 (15.8%)	31 (54.4%)	0.579	16 (28.1%)	24 (42.1%)	0.368
CaP	5 (8.8%)	12 (21.1%)		9 (15.8%)	8 (14.0%)	

PSA=prostatic specific antigen; CaP=prostate cancer

表 5. 非前列腺癌病人治療後最大尿流速，比起前列腺癌的病人有顯著的增加。在前列腺體積的改變、血清PSA值降低，以及排尿量方面兩組並沒有有意義的差別

Parameters	BPH inflammation		Adenocarcinoma		P-value
	Baseline	3M	Baseline	3M	
IPSS-V	7.21±6.22	2.82±3.72	6.21±6.08	2.86±4.026	0.545
IPSS-S	6.61±3.41	4.07±1.98	4.43±3.13	2.36±1.34	0.642
IPSS-T	13.82±7.22	6.89±4.52	10.64±7.36	5.21±4.78	0.390
QoL	3.32±1.33	2.29±0.71	2.36±1.50	1.79±0.80	0.307
Qmax	11.64±5.49	13.21±4.88	13.66±5.05	12.03±4.58	0.032
Volume	228.09±163.67	264.24±135.21	302.00±118.01	230.13±68.28	0.008
PVR	52.49±62.96	58.67±45.55	71.97±101.95	69.68±79.82	0.763
TPV	70.05±34.26	69.20±34.75	53.55±30.93	53.54±25.98	0.753
TZI	0.47±0.16	0.46±0.12	0.44±0.12	0.40±0.12	0.283
PSA	12.60±13.95	8.75±6.69	10.15±4.53	9.24±4.36	0.178
CRP	0.23±0.56	0.21±0.21	0.62±0.95	0.24±0.28	0.076

BPH=benign prostatic hyperplasia; IPSS-V=IPSS voiding subscore; IPSS-S=IPSS storage subscore; IPSS-T=IPSS total score; QoL=quality of life; Qmax=maximal flow rate; PVR=post-void residual; TPV=total prostate volume; TZI=transition zone index; PSA=prostatic specific antigen; CRP=C-reactive protein

改變，血清PSA值降低，以及排尿量方面，兩組並沒有有意義的差別(表 5)。經由這個研究，告訴我們使用 COX-2 抑制劑合併甲型交感神經抑制劑(Doxazosin 4 mg QD)，確實對於具有下尿路症狀的良性前列腺肥大病人有加乘的療效。雖然使用COX-2抑制劑可以降低血清PSA值，但是並不是每個病人都可以得到同樣的結果。也無法讓我們利用血清PSA值的降低，而發現病人隱藏的前列腺癌。不過在這一較少數目的研究當中，我們也發現當血清PSA值下降 > 10%以上，有較少的機會在前列腺切片時會有前列腺癌。也就是說前列腺癌的病人使用COX-2抑制劑，可能較不會有太多的血清PSA值下降，但是當病人主要的問題是在良性前列腺肥大或是慢性發炎時，使用 COX-2 抑制劑可以使得血清 PSA 值下降更多，但是因為檢查人數較少尚未能看到有意義的差異性。

其實前列腺是有相當複雜的組織型態，包括良性前列腺肥大腺體的增生、慢性發炎或是隱藏的前列腺癌。這不同的組織型態，可能會讓我們在使用COX-2抑制劑時得到一些影響，但是仍然沒有辦法達到完全消除發炎的作用。因此在一個短時間的適應性治療之後，沒有辦法得到非常正面的結果。不過這個研究卻讓我們發現使用COX-2抑制劑，確實可以有效的改善病人的下尿路症狀，改善病人的排尿最大尿流速。

結論

雖然血清PSA值仍然是現在鑑別診斷前列腺癌最好的方法，但是由於它的特異性不高，經常需要許多其他生物標記的輔佐。未來，我們可能可以考慮加上其它的生物標記，利用 C 反應蛋白、神經生長因子、病人的下尿路症狀積分及前列腺超音波的發現，共同來找出隱藏在良性前列腺肥大腺體裡面，各種不同的組織型態。雖然有相當多的研究，但是前列腺切片仍然是至今確診前列腺癌的唯一可信任的方法。

參考文獻

1. Van Leeuwen PJ, Kolble K, Huland H, Hambrock T, Barentsz J, Schroder FH: Prostate cancer detection and dutasteride: Utility and limitations of prostate-specific antigen in men with previous negative biopsies. *Eur Urol* 2011; **59**:183-190.
2. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, et al: The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: The role of inflammation. *Eur Urol* 2011; **60**:106-117.
3. Nickel JC, Roehrborn CG, O'leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS: Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histological inflammation: Baseline data from the REDUCE chemoprevention trial. *J Urol* 2007; **178**:896-901.
4. Hamid AR, Umbas R, Mochtar CA: Recent role of inflammation in prostate diseases: Chemoprevention development opportunity. *Acta Med Indones* 2011; **43**:59-65.
5. Falahatkar S, Mokhtari G, Pourreza F, Asgari SA, Kamran AN: Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2008; **72**:813-816.
6. Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M, et al: Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2005; **47**:72-79.
7. Nickel JC, Pontari M, Moon T, et al: A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol* 2003; **169**:1401-1405.
8. Zheng X, Cui XX, Gao Z, et al: Atorvastatin and celecoxib in combination inhibits the progression of androgen-dependent LNCaP xenograft prostate tumors to androgen independence. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; **3**:114-124.
9. Smith MR, Manola J, Kaufman DS, Oh WK, Bubley GJ, Kantoff PW: Celecoxib versus placebo for men with prostate cancer and a rising serum prostate-specific antigen after radical prostatectomy and/or radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006; **24**:2723-2728.
10. Antonarakis ES, Heath EI, Walczak JR, et al: Phase II, randomized, placebo-controlled trial of neoadjuvant celecoxib in men with clinically localized prostate cancer: Evaluation of drug-specific biomarkers. *J Clin Oncol* 2009; **27**:4986-4993.