

氨磷汀在骨肉瘤大剂量联合化疗中的骨髓保护作用

王翌庆, 刘云霞(杭州市第三人民医院肿瘤科, 杭州 310009)

摘要: 目的 探讨氨磷汀在骨肉瘤大剂量多药联合化疗中使用对血液学毒性的影响。方法 42例骨肉瘤患者随机分为化疗加氨磷汀组(观察组)及单纯化疗组(对照组), 各21例。行MTX-MTX-DDP-ADM化疗, 比较化疗后血液学毒性的发生情况。结果 第3周期化疗后观察组IV°粒细胞减少为28.6%, 对照组为66.7%, 两组比较有显著性差异($P<0.05$)。第4周期化疗后观察组IV°白细胞减少为33.3%, 对照组为81.0%; 观察组IV°粒细胞减少为33.3%, 对照组为81.0%, 两组比较均有显著性差异($P<0.01$)。比较两组患者输红细胞的均次数, 观察组明显低于对照组($P<0.01$)。结论 氨磷汀在骨肉瘤大剂量联合化疗中使用后可以明显减少化疗后发生IV°白细胞及粒细胞减少的发生率, 降低输红细胞的均次数。对生存率无明显影响, 安全性好。

关键词: 氨磷汀; 骨肉瘤; 化疗; 不良反应

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)05-0457-05

Marrow Protection Effect of Amifostine in Chemotherapy Patients with Osteosarcoma

WANG Yiqing, LIU Yunxia(Department of Oncology, the Third People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effect of amifostine on hematological toxicity in chemotherapy patients with osteosarcoma. **METHODS** Forty two patients were divided into treatment group and control group, 21 patients in each group. After MTX-MTX-DDP-ADM chemotherapy, the hematological toxicity of chemotherapy was observed. **RESULTS** After three cycles of chemotherapy, the rate of IV° neutropenia in treatment group was 28.6%, and 66.7% in control group($P<0.05$). After four cycles of chemotherapy, the rate of IV° leukopenia in treatment group was 33.3%, and 81.0% in control group($P<0.01$). The

基金项目: 杭州市卫生局项目(2008B0037)

作者简介: 王翌庆, 女, 硕士, 主治医师

Tel: (0571)87823178

E-mail: louhf-2005@163.com

rate of IV° neutropenia in treatment group was 33.3%, and 81.0% in control group($P<0.01$). Compared the average number of red blood cell transfusion with the two group, the number of treatment group was significantly lower than that of control group($P<0.01$). **CONCLUSION** After amifostine used in chemotherapy patients with osteosareoma, the rate of IV° leukopenia and neutropenia, as well as the average number of red blood cell transfusion was reduced. It has no influence on survival rate and it is safe.

KEY WORDS: amifostine; osteosareoma; chemotherapy; adverse reaction

大剂量联合化疗使骨肉瘤的 5 年总生存率从 15%~20%提高到 60%~76%^[1]。然而大剂量联合化疗的不良反应强,骨髓抑制是限制大剂量化疗的主要因素之一。氨磷汀是一种广谱的细胞保护剂,大量临床实验结果表明,在对肿瘤患者进行各种药物化疗前使用,可大大减少其不良反应^[2-4]。现将我科用甲氨蝶呤(MTX)-甲氨蝶呤(MTX)-顺铂(DDP)-阿霉素(ADM)方案化疗的 42 例骨肉瘤患者,在化疗期间使用氨磷汀对血液学毒性的影响及随访结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

笔者所在医院 2007 年 7 月—2009 年 7 月收治 42 例患者,随机分为化疗加氨磷汀组(观察组)和单纯化疗组(对照组),各 21 例。所有患者均经病理证实为成骨细胞型骨肉瘤,并均为初治。其中男 23 例,女 19 例,年龄 7~43 岁,平均 17.5 岁,中位年龄 16 岁。肿瘤最大直径>8 cm 者 12 例,肿瘤最大直径≤8 cm 者 30 例。发生部位肱骨 9 例,肩胛骨 1 例,股骨 22 例,胫骨 10 例。Enneking 外科分期均为 II B 期。两组患者均无基础疾病,治疗前血常规均在正常范围内。两组患者的临床资料比较无显著性差异,见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical data between treatment group and control group

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (>14 岁/≤14 岁)	肿瘤最大直径 (>8 cm/≤8 cm)
观察组	21	13/8	13/8	17/4
对照组	21	10/11	12/9	13/8

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 42 例患者共行 MTX-MTX-DDP-ADM 方案完整化疗 168 周期,每例患者均完成完整化疗 4 周期,并在 2 周期化疗后进行了手术。MTX-MTX-DDP-ADM 化疗方案:MTX 12 g·m⁻²(儿童),8 g·m⁻²(成人)第 1、第 8 天;DDP 100 mg·m⁻²第 15 天;ADM 60 mg·m⁻²第 17 天,每 31 d 重复。

观察组 21 例患者于前 3 个化疗药物每个药物化疗前 30 min 使用地塞米松 5 mg,化疗前 15 min 静脉滴注氨磷汀(大连美罗产)600 mg·m⁻²,对照组 21 例不使用氨磷汀。

除化疗日外每天监测血常规,观察血液学毒性。化疗结束 24 h 后出现 II° 白细胞减少/粒细胞减少者予重组人粒细胞集落刺激因子 150 μg, 1 次·d⁻¹ 治疗;出现 III° 白细胞减少/粒细胞减少者予重组人粒细胞集落刺激因子 150 μg, 1 次·(12 h)⁻¹ 治疗;出现 IV° 白细胞减少/粒细胞减少者予重组人粒细胞集落刺激因子 150 μg, 1 次·(12 h)⁻¹ 治疗并使用抗生素预防感染。血红蛋白低于 70 g·L⁻¹ 者予输红细胞治疗。血小板低于 5×10⁹·L⁻¹ 者予重组人白介素-11 25 μg·kg⁻¹, 1 次·d⁻¹ 治疗,低于 2×10⁹·L⁻¹ 者予重组人白介素-11 治疗同时予输血小板治疗。重组人粒细胞集落刺激因子使用至白细胞/粒细胞正常,重组人白介素-11 使用至血小板正常。输成分血者,输血后监测血常规,评估输血疗效,对照上述标准决定是否再次输血。

1.2.2 评估方法 不良反应评价标准依据“美国癌症研究所(NCI)毒性分级标准(CTC)(化疗毒性分级标准)”^[5]对于该化疗方案后血液学毒性发生率进行统计。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学处理,计数资料应用 χ^2 检验,计量资料应用 t 检验,生存分析使用 Kaplan-Meier 生存分析法, $P<0.05$ 则差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血液学毒性

前 2 个周期化疗后 IV° 白细胞减少及 IV° 粒细胞减少的发生率,两组比较均无显著性差异($P>0.05$)。第 3 周期化疗后观察组 IV° 白细胞减少为 28.6%,对照组为 61.9%;两组比较无显著性差异($P>0.05$);观察组 IV° 粒细胞减少为 28.6%,对照组为 66.7%;两组比较有显著性差异($P<0.05$)。第 4 周期化疗后观察组 IV° 白细胞减少为 33.3%,对照组为 81.0%;观察组 IV° 粒细胞减少为 33.3%,

对照组为 81.0%；两组比较均有显著性差异($P<0.01$)。观察组 4 个周期Ⅳ° 血小板减少、贫血的发生率比较均无统计学差异($P>0.05$)，结果见表 2。比较两组患者输红细胞及血小板的例数，均无统计学差异($P>0.05$)，结果见表 3。比较两组患者输红细胞的均次数，观察组明显低于对照组($P<0.01$)。比较两组患者输血小板的均次数，无统计学差异($P>0.05$)，结果见表 4。有 14.3% 的患者在 4 周期化疗后出现持续 5 d 以上的Ⅳ° 血液学毒性。

表 2 两组患者每周化疗后出现的Ⅳ° 血液学毒性比较
Tab 2 Comparison of Ⅳ° hematological toxicity between treatment group and control group after every cycles of chemotherapy

化疗周期	Ⅳ° 血液学毒性	观察组例数	对照组例数
第 1 周期	Ⅳ° 白细胞减少	3	4
	Ⅳ° 粒细胞减少	3	4
	Ⅳ° 血红蛋白下降	0	0
	Ⅳ° 血小板减少	0	0
第 2 周期	Ⅳ° 白细胞减少	4	7
	Ⅳ° 粒细胞减少	5	7
	Ⅳ° 血红蛋白下降	1	2
	Ⅳ° 血小板减少	2	3
第 3 周期	Ⅳ° 白细胞减少	6	13
	Ⅳ° 粒细胞减少	6 ¹⁾	14
	Ⅳ° 血红蛋白下降	3	4
	Ⅳ° 血小板减少	5	6
第 4 周期	Ⅳ° 白细胞减少	7 ²⁾	17
	Ⅳ° 粒细胞减少	7 ²⁾	17
	Ⅳ° 血红蛋白下降	3	5
	Ⅳ° 血小板减少	6	8

注：与对照组比较，¹⁾ $P<0.05$ ，²⁾ $P<0.01$

Noe: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

表 3 两组患者输红细胞及血小板例数比较

Tab 3 Comparison of the number of RBC and PLT transfusion between treatment group and control group

项 目	观察组	对照组
输红细胞例数/总例数	14/21	16/21
输血小板例数/总例数	6/21	6/21

表 4 两组患者输红细胞及血小板均次数比较

Tab 4 Comparison of the average number RBC and PLT transfusion between treatment group and control group

观察组-对照组	均值	标准差	均值的标准误	<i>t</i>	<i>P</i> Sig.(双侧)
输红细胞均次数	-0.380 95	0.497 61	0.108 59	-3.508	0.002
输血小板均次数	-0.095 24	0.300 79	0.065 64	-1.451	0.162

2.2 随访结果

至 2011 年 7 月，42 例患者随访时间为 24.0~48.0 个月，平均 32.5 个月。42 例患者共存活 33 例(78.6%)，其中无瘤生存 24 例。观察组存活 17 例(80.9%)，其中无瘤生存 13 例。对照组存活 16 例(76.2%)，其中无瘤生存 13 例。目前两组患者比较无论是总生存率还是无病生存率均无统计学意义($P>0.05$)，见图 1 和图 2。在随访同时监测了患者血常规情况，在 4 周期化疗结束后 3 个月时第 1 次复查时，两组患者 80%以上血三系恢复正常，6 个月时第 2 次复查时，仅有 1 例对照组患者存在Ⅱ° 血小板减少，其余患者血三系均恢复正常。该患者目前随访 36 个月，仍存在Ⅱ° 血小板减少。

3 讨论

化疗联合手术大大提高了骨肉瘤的生存率，然而联合化疗的不良反强，限制了化疗的剂量，使治疗效果及患者生存质量受到很大影响。在临床化疗中，化疗剂量强度与治疗效果和预后呈明显正相关^[6]。由于化疗的非选择性，在杀伤肿瘤细胞的同时也杀伤了正常细胞和组织，骨髓抑制是限制大剂量化疗的主要因素之一。目前使用联合化疗仍有因骨髓抑制引起的死亡报道^[7]。通过近 5 年来对大剂量多药联合化疗不良反应的观察，发现骨肉瘤患者 MTX-MTX-DDP-ADM 方案化疗后血液学毒性(包括Ⅰ° 至Ⅳ°)的发生率非常高，比较每周Ⅰ° 至Ⅲ° 的血液学毒性发生例数，无明显统计学差异($P>0.05$)，且Ⅰ° 至Ⅲ° 的血液学毒性比较好处理，不危及生命，不影响化疗剂量，比较意义也不大^[8]。故本研究比较了每周化疗后Ⅳ° 血液学毒性差异。

研究发现，氨磷汀的使用不能明显降低总的血液学毒性的发生率，且由于前 2 个周期化疗后的Ⅳ° 血液学毒性不如后 2 个周期明显，保护作用尚未显现出来。但是随着化疗周期的增加Ⅳ° 血液学毒性越来越明显，氨磷汀对白细胞及粒细

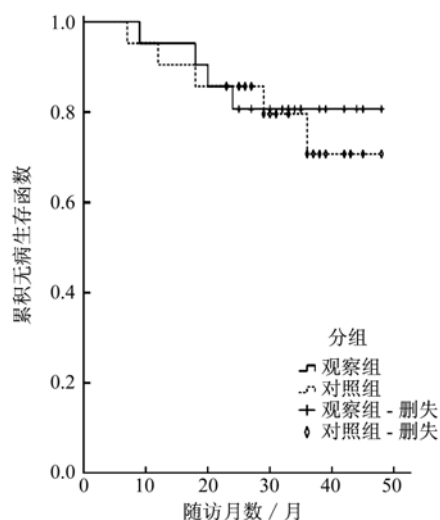


图 1 累积总生存函数

Fig 1 The total cumulative survival function

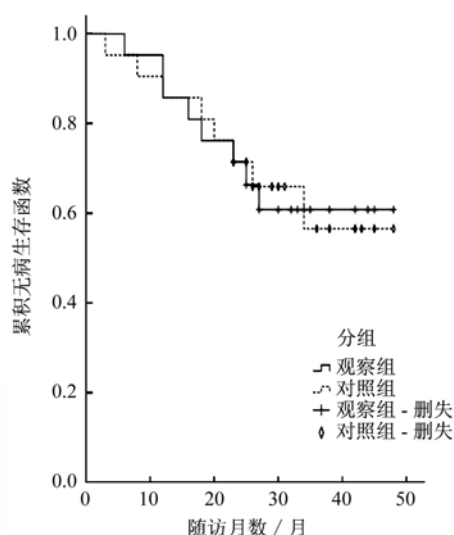


图 2 累积无病生存函数

Fig 2 Cumulative disease-free survival function

胞的保护作用也越来越显著。对此结果，笔者认为由于该化疗方案剂量大，对骨髓抑制作用强，氨磷汀的使用不足以减少总的血液学毒性的发生率，但可以降低危及生命的IV°白细胞、粒细胞减少的发生率。对于在第3周期化疗后两组粒细胞减少的差异性，但白细胞减少的差异性在第4周期化疗后才出现的结果，考虑本病患者年龄较小，其中10岁左右的患者往往粒细胞总数下降较白细胞总数下降明显所致。另外由于红细胞的输注，使得IV°贫血的发生率相对较低，氨磷汀在其中的作用相对不明显。氨磷汀的使用并不减少输红细胞患者的例数，但通过比较患者的输红细

胞均次数，可以看到明显的差异。该差异甚至较第4周期IV°白细胞、粒细胞减少的发生率差异更为明显。对此，认为这两种是不同层面的比较，比较患者的输红细胞均次数相对应的是比较患者使用重组人粒细胞集落刺激因子针的均次数。对于在发生率上就有显著差异的白细胞、粒细胞减少，若比较患者使用重组人粒细胞集落刺激因子针的均次数差异应更为明显。同样并非像重组人粒细胞-集落刺激因子那样，所有患者在出现III°白细胞减少或粒细胞减少后会持续使用至正常；只有部分血小板减少患者输注血小板及使用重组人白介素-11，这使得血小板比较更为复杂化。且总的来说，IV°血小板减少发生率较低，血小板的输注均次也较少，目前氨磷汀在其中的作用相对不明显。

该化疗方案的血液学毒性逐渐增强，化疗到第4周期的IV°血液学毒性发生率达80%以上，部分患者还出现了长时间的持续IV°血液学毒性。氨磷汀能保护骨髓，所行化疗周期越多，骨髓抑制越明显，氨磷汀保护作用就越能体现。所以氨磷汀的使用一方面可以通过减少IV°血液学毒性的发生率，缩短IV°血液学毒性的持续时间，减少患者在化疗期间死亡的风险；另一方面使患者的骨髓得到保护后，可以减少输血的次数，减少对于免疫力低下的恶性肿瘤患者输血可能引起的输血相关性疾病发生风险。例如输血相关性移植物抗宿主病，尽管该病的发生率不高，一旦发生则有相当高的死亡率^[9]。且若IV°血液学毒性的持续时间过长，再次化疗时需要考虑减量，虽然从目前本组患者的化疗有效率及随访结果来看氨磷汀的使用对生存率尚无影响，然而从理论上讲，药量的减少及化疗间隔时间的延长均会影响化疗的疗效，笔者期待经过病例的继续积累及长期随访可以看到氨磷汀的使用对生存率产生正面作用。同时，对于目前随访36个月仍存在II°血小板减少的那例患者，不论是从本研究来看，还是从近5年来我科治疗的200多例骨肉瘤患者来看，都属于个例，发生率极低。氨磷汀在其中是否有作用，需要进一步研究。此外，所有21例患者顺利完成84周期化疗，共使用氨磷汀252次，没有因氨磷汀相关不良反应而终止治疗及影响化疗进程者。

综上所述，氨磷汀在骨肉瘤行 MTX-MTX-

DDP-ADM 联合化疗中的使用, 不影响化疗进程, 可以明显减少化疗后发生IV° 白细胞及粒细胞减少的发生率, 降低输红细胞的均次数。对生存率无明显影响, 是一种安全的细胞保护剂。

REFERENCES

- [1] WILLIAMS W. Principles and practice of pediatric oncology [M]. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 2002: 1051-1090.
- [2] CAPIZZI R L. The preclinical basis for broad-spectrum selective cytoprotection of normal tissues from cytotoxic therapies by amifostine [J]. Semin Oncol, 1999, 26(2 Suppl 7): 3-21.
- [3] CUI H J, ZHANG S J, LI P W, et al. Amifostin in protection of kidney from cisplatin injury [J]. Chin J Oncol(中华肿瘤杂志), 2002, 24(1): 101-103.
- [4] GUO Y, LIU Y, XU L G, et al. Protective effect of amifostine on cisplatin-induced nephrotoxicity and its mechanism [J]. Chin J Oncol(中华肿瘤杂志), 2006, 28(1): 8-12.
- [5] ZHEN S. Colorectal tumor basic research and clinical practice(结直肠癌肿瘤基础研究与临床实践)[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2006: 691-697.
- [6] UCHIDA A, MYOUI A, ARAKI N, et al. Neoadjuvant chemotherapy for pediatric osteosarcoma patients [J]. Cancer, 1997, 79(2): 411-415.
- [7] LIN F, TAO J, CAI X, et al. Clinical study of high dose MTX combined with cisplatin in the treatment of osteosarcoma [J]. Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志), 2006, 11(1): 11-14.
- [8] WANG Y Q, DING K F. Treatment and analysis of side effect of HD-MTX combined with multi-drug in treatment of osteosarcoma [J]. J Pract Oncol(实用肿瘤杂志), 2009, 24(4): 407-410.
- [9] HE X P. Transfusion associated graft versus host disease [J]. Chin J Hematol(中华血液学杂志), 2002, 23(12): 668-670.

收稿日期: 2011-11-09