

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.33.009

文章编号: 1005-8982 (2018) 33-0046-05

新进展研究·论著

醋酸甲地孕酮改善中晚期结直肠癌患者化疗后骨髓抑制及生活质量的应用价值*

赵静¹, 底彦¹, 韩华², 高海娜³, 支政⁴

(河北省人民医院 1. 肿瘤科, 2. 妇科, 河北 石家庄 050017; 3. 河北省石家庄市第二医院 内分泌科, 河北 石家庄 050051; 4. 河北中医学院 基础医学院, 河北 石家庄 050200)

摘要: 目的 探讨醋酸甲地孕酮(MA)改善中晚期结直肠癌患者化疗后骨髓抑制和改善患者生活质量的应用价值。**方法** 将98例中晚期结直肠癌患者随机分为实验组和对照组, 每组各49例。实验组应用化疗加口服MA分散片; 对照组仅进行化疗。两组均进行2周期XELOX标准方案化疗, 观察并分析两组骨髓抑制、KPS评分、体重及生活质量的变化情况。**结果** 两组骨髓抑制、KPS评分及体重比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 实验组较对照组生活质量改善($P < 0.05$)。**结论** MA能有效改善中晚期结直肠癌患者化疗后骨髓抑制, 提高生活质量、且不增加毒副作用, 值得进一步推广。

关键词: 结直肠肿瘤; 醋酸甲地孕酮; 骨髓抑制; KPS; 生活质量

中图分类号: R735.35

文献标识码: A

Effect of meggestrol acetate on improving chemotherapy-induced myelosuppression and quality of life in patients with advanced colorectal cancer*

Jing Zhao¹, Yan Di¹, Hua Han², Hai-na Gao³, Zheng Zhi⁴

(1. Department of Oncology, 2. Department of Gynecology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050017, China; 3. Department of Endocrinology, the Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 4. Department of Basic Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050200, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical application of Meggestrol Acetate (MA) in improving chemotherapy-induced myelosuppression and quality of life in advanced colorectal cancer patients. **Methods** Ninety-eight cases of colorectal cancer were involved and randomly divided into two groups. All patients received standard chemotherapy (XELOX). A total of 49 patients in observation group received additional MA. Myelosuppression and quality of life were evaluated after 2 cycles of standard chemotherapy. **Results** MA exerted a significant improvement in chemotherapy-induced myelosuppression, KPS score, body weight, and quality of life ($P < 0.05$). **Conclusion** MA can effectively improve bone marrow suppression and quality of life in patients with advanced colorectal cancer after chemotherapy.

Keywords: Meggestrol Acetate; advanced colorectal cancer; myelosuppression; KPS; quality of life

化疗是治疗恶性肿瘤的主要手段之一, 而化疗相关的副反应是限制其广泛应用的主要因素, 也是困

收稿日期: 2018-07-28

* 基金项目: 河北省 2013 年医学科学研究计划项目 (No: 20130116)

扰肿瘤患者和肿瘤科医生的一大难题。大多数化疗药物在一定剂量范围内都显示出剂量疗效关系,药物剂量越大,抗肿瘤疗效也越明显。然而骨髓抑制等毒副作用最常出现在用药后 1~2 周,2~3 周恢复。重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF)的应用已成为中重度白细胞降低的标准治疗方法,但 rhG-CSF 只能在 1 周期化疗用药完全结束 48 h 后才能应用。过早应用不能减轻化疗药对骨髓造血功能的抑制,还会加重对骨髓储备功能的损伤^[1-2]。对采用化疗用药持续时间较长的方案时,化疗期间的骨髓功能保护更为重要。醋酸甲地孕酮(megace, MA)不仅能增加食欲、改善肿瘤患者恶病质状态,还能减少化疗相关的恶心和呕吐副反应,提高化疗耐受性^[3-4]。MA 骨髓保护作用尚不明确,笔者前期临床观察发现,患者化疗期间应用 MA,骨髓抑制发生程度有所降低。本研究旨在进一步评估 MA 对接受化疗的结直肠癌患者不良反应及生活质量的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 10 月—2016 年 10 月就诊河北省人民医院的中晚期结直肠癌患者共计 98 例,采用随机数字表法将患者分为实验组和对照组,每组 49 例。对患者进行资料收集[包括人口学特征(性别、年龄、KPS 评分、文化程度、职业、经济状况、病理类型及 Dukes 分期等)]和生活质量评分(quality-of-life questionnaire-core, QLQ-C30)^[5]。纳入标准:①病理学证实中晚期结直肠癌;②分期包括 II 期伴有不良预后因素、III、IV 期;③年龄 ≥ 18 岁;④ KPS 评分 ≥ 60 分,预计生存期 ≥ 3 个月。排除标准:①严重心脏和肝肾疾病、糖尿病;②化疗期间接受腹部或盆腔放疗。本研究通过河北省人民医院伦理委员会批准,患者知情同意。

1.2 方法

化疗均根据美国国家综合癌症网络指南,采用标准方案 XELOX(奥沙利铂 130 mg/m² 静滴 1 d,卡培他滨片 1 000 mg/m² 口服 1~14 d,每 3 周重复 1 次)化疗,观察 2 个周期。

1.2.1 实验组 XELOX 化疗的基础上加用醋酸甲地孕酮分散片(南京臣功制药股份有限公司,国药准字 H19991017) 160 mg 口服,2 次/d,1~14 d。

1.2.2 对照组 单纯应用 XELOX 方案化疗。

1.3 评价标准

1.3.1 骨髓抑制评价 按照世界卫生组织骨髓抑制(白细胞、中性粒细胞、血红蛋白及血小板)分度分为 0、I、II、III 及 IV 度。化疗前、化疗期间及化疗后每周监测血常规,观察骨髓抑制状况。

1.3.2 体重及评价 按 Tchekmedyan 法评价体重变化,两组治疗 2 周期后评估体重变化。①增加:体重增加 ≥ 1.0 kg;②稳定:体重变化 <1.0 kg;③减少:体重减轻 ≥ 1.0 kg。

1.3.3 体力状况变化 KPS 评分变化。①改善:治疗后 KPS 增加 ≥ 10 分;②稳定:治疗 KPS 变化 <10 分;③降低:治疗后 KPS 减少 ≥ 10 分。

1.3.4 QLQ-C30 评分 共 30 个项目[包括躯体、角色、认知、情绪及社会功能等 5 个功能项目,疲劳、疼痛、恶心及呕吐 4 个症状项目,6 个单一领域(气促、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻及经济困难)],其中除条目 29、30 分 7 个等级计为 1~7 分外,其他条目评分均为 4 个等级。1 分:无发生;2 分:有时发生;3 分:经常发生;4 分:频繁发生。各功能项目得分越高表示生活质量越好;症状领域得分越高表明症状或问题越多,生活质量越差。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验,计数资料以频数和百分比表示,比较用 χ^2 检验,等级资料以频数表示,比较用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组相关因素比较

所有患者均为中晚期结直肠癌患者。实验组年龄 40~75 岁,中位年龄 50.5 岁;KPS 评分 76 分。对照组年龄 44~78 岁,中位年龄 53 岁;KPS 评分 73 分。两组年龄、性别、职业、经济状况、KPS 评分、病理类型及 Dukes 分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 两组骨髓抑制比较

两组白细胞及血红蛋白比较,采用秩和检验,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组白细胞及血红蛋白减少程度轻于对照组。两组中性粒细胞及血小板比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组 II 度白细胞

减少发生率比较, 采用 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.861, P=0.028$), 实验组 II 度白细胞减少的发生率低于对照组 (12% vs 32%); 两组 III 度白细胞减少发生率比较, 采用 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.765, P=0.031$), 实验组 III 度白细胞减少的发生率低于对照组 (8% vs 27%), 两组 II 度血红蛋白减少发生率比较, 采用 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.186, P=0.013$), 实验组 II 度血红蛋白减少发生率低于对照组 (16% vs 39%)。见表 2。

2.3 两组体重及体力状况变化

两组体重及 KPS 评分变化比较, 采用秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 实验组体重及 KPS 评

分变化优于对照组。两组体重增加比较, 采用 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.078, P=0.028$); 实验组体重增加高于对照组。两组 KPS 评分增加比较, 采用 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.765, P=0.031$); 实验组 KPS 评分增加高于对照组。见表 3。

2.4 两组生活质量比较

两组躯体功能、角色功能、情绪功能、总体健康状况、疲倦、恶心、呕吐、失眠及食欲丧失比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。实验组优于对照组。两组认知功能、社会功能、疼痛、气促、便秘、腹泻及经济困难比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 两组相关因素比较 (n=49, 例)

组别	男/女	年龄		职业		经济状况		
		>50 岁	≤ 50 岁	在职	不在职	好 (>3 000 元/月)	一般 (1 500 ~ 3 000 元/月)	差 (<1 500 元/月)
实验组	23/26	28	21	25	24	8	22	19
对照组	27/22	26	23	21	28	9	16	24
χ^2/Z 值	0.653	0.165		0.656		1.588		
P 值	0.419	0.685		0.418		0.452		

组别	KPS 评分				病理类型		Dukes 分期	
	90 ~ 100 分	80 ~ 90 分	70 ~ 80 分	60 ~ 70 分	直肠癌	结肠癌	C 期	D 期
实验组	10	15	13	11	27	22	30	19
对照组	9	17	10	13	28	21	32	17
χ^2/Z 值	0.736				0.041		0.176	
P 值	0.865				0.839		0.675	

表 2 两组骨髓抑制比较 (n=49, 例)

观察指标	骨髓抑制					观察指标	骨髓抑制				
	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度		0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
白细胞						血红蛋白					
实验组	22	15	6	4	2	实验组	20	19	8	3	0
对照组	12	7	16	13	1	对照组	15	12	19	6	1
Z 值	3.027					Z 值	2.325				
P 值	0.002					P 值	0.020				
中性粒细胞						血小板					
实验组	23	9	12	3	2	实验组	28	14	4	2	1
对照组	19	11	9	5	5	对照组	26	9	11	1	3
Z 值	0.972					Z 值	1.008				
P 值	0.331					P 值	0.314				

表 3 体重及体力状况变化比较 (n=49,例)

组别	体重变化			KPS 评分变化		
	增加	无变化	减少	增加	无变化	减少
实验组	10	32	7	13	30	6
对照组	2	31	16	4	31	14
Z 值	2.877			2.778		
P 值	0.004			0.005		

表 4 两组生活质量比较 (n=49,分, $\bar{x} \pm s$)

组别	功能子量表						单一症状子量表	
	躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能	总体健康状况	疲倦	
实验组	85.58 ± 16.96	84.01 ± 21.77	90.82 ± 17.69	83.67 ± 16.49	86.73 ± 19.24	76.87 ± 15.33	19.95 ± 18.97	
对照组	77.14 ± 22.11	70.41 ± 28.51	87.41 ± 17.52	74.83 ± 24.79	85.37 ± 23.48	68.37 ± 17.43	29.93 ± 25.28	
t 值	2.120	2.654	0.959	2.078	0.314	2.563	2.21	
P 值	0.037	0.011	0.341	0.040	0.754	0.012	0.029	

组别	单一症状子量表								
	恶心	呕吐	疼痛	气促	失眠	食欲丧失	便秘	腹泻	经济困难
实验组	27.21 ± 26.94	19.73 ± 16.28	8.84 ± 6.35	17.01 ± 10.55	30.61 ± 27.92	30.61 ± 24.38	24.49 ± 11.75	16.24 ± 10.25	37.41 ± 19.99
对照组	44.89 ± 32.31	35.37 ± 32.21	10.88 ± 7.19	20.41 ± 15.29	43.58 ± 31.33	57.82 ± 28.69	19.69 ± 13.44	20.41 ± 14.04	40.14 ± 19.22
t 值	2.942	3.034	1.489	1.281	2.163	5.059	1.882	1.679	0.689
P 值	0.004	0.010	0.549	0.467	0.034	0.000	0.252	0.138	0.494

3 讨论

中晚期恶性肿瘤患者的治疗目的是延长患者的生存,并提高患者的生存质量^[6]。骨髓抑制严重程度影响化疗的完成和效果。白细胞减少导致机体抵抗力下降和感染的发生,血小板减少可致出血倾向。贫血可导致患者乏力并因肿瘤缺氧降低化疗疗效。而临床广泛应用的 rhG-CSF 通过刺激骨髓干细胞增殖分化,提高外周血粒细胞水平,但新生成的幼稚粒细胞正处于生长阶段,极易被化疗药物破坏,导致重度骨髓抑制的风险增加。

MA 起到保护骨髓的作用,可促使骨髓池内成熟粒细胞动员到外周血中^[7],提高外周血粒细胞水平,从而降低化疗药物的细胞毒作用。MA 还可以增强化疗药物的药理作用,能促使更多的癌细胞进入 G₁ 期和 S 期,增加癌细胞对化疗药物的敏感性,提高化疗药物的抗肿瘤疗效^[8]。本研究显示,MA 对化疗致白细胞减少及贫血有预防作用,能有效减轻化疗后骨髓抑制,为化疗的完成保驾护航。

2.5 不良反应

98 例患者中,肝脏转氨酶轻度升高 10 例,其中使用 MA 的患者 6 例;血糖升高 5 例,其中使用 MA 的患者 4 例,不除外化疗药物副反应,予以保肝药物治疗及饮食控制后好转。未见精神症状、女性化改变、阴道出血及血栓等不良反应,患者均能耐受。口服 MA 对大多数患者有较好的安全性。

大约有 50% 新确诊癌症患者和 ≥ 70% 晚期癌症患者会存在厌食症状,食欲下降是导致体重减轻最重要原因,加重中晚期肿瘤患者的恶病质状态^[9-10]。多中心临床研究评估显示,增加食欲对于肿瘤患者的重要性,皮质类固醇激素和孕激素类是唯一已被证实的两种可改善癌症相关厌食的药物^[11-12]。MA 作为一种半合成孕激素衍生物,其常见不良反应为体重增加,近年来发现这种副作用对肿瘤患者有益,可增加晚期肿瘤患者的食欲和体重、改善恶病质状态,提高患者化疗耐受性和生存质量^[13]。NAVARI^[3] 和 ARGILÉS 等^[14] 研究也表明,MA 对增加患者食欲以及体重有一定效果。本研究表明,MA 可使低体液体重增加,还有增加脂肪和体细胞体积的作用^[15-16]。而充足的营养和能量供给也是维持骨髓造血功能的基础,从而进一步保护骨髓功能^[13]。

肿瘤化疗相关副反应如疲乏、恶心、呕吐及食欲减退,不仅影响患者的治疗耐受性,还影响抗肿瘤治疗的效果。多项随机对照研究显示,甲羟孕酮和 MA

可改善患者食欲, 增加食物摄取, 增加体重并且可减少患者恶心、呕吐症状, 但亦有研究认为这并不能改善患者生活质量^[18]。而 MCQUELLON 和 MACCIÒ 等研究表明, MA 可改善患者生活质量^[17-19], 与本研究结论一致。

综上所述, 中晚期结直肠癌患者化疗过程中应用 MA 具有骨髓保护作用, 可减轻化疗相关骨髓抑制副反应, 改善患者 KPS 评分, 增加体重, 并可改善肿瘤患者的生活质量。MA 使用安全、方便经济, 可作为减轻化疗副反应, 改善晚期癌症患者生活质量的辅助治疗手段, 值得临床推广。

参 考 文 献:

- [1] FLEMING G F, FILIACI V L, MARZULLO B, et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer; a gynecologic oncology group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 585-592.
- [2] 张颖, 张洁, 倪金凤, 等. 醋酸曲普瑞林与醋酸甲地孕酮片治疗特发性中枢性早熟临床疗效比较 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(22): 4352-4435.
- [3] NAVARI R M, BRENNER M C. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial[J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(8): 951-956.
- [4] LI J, WINKLER M. Decompensated septic shock in the setting of megace-induced severe adrenal suppression in an otherwise healthy pediatric patient: a case report[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2012, 28(8): 802-804.
- [5] COCKS K, KING M T, VELIKOVA G, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the european organisation for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(11): 1713-1721.
- [6] 黄孟芹, 孔凡良, 胡丽霞, 等. 醋酸甲地孕酮在消化道肿瘤患者化疗中的应用观察 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(9): 1747-1749.
- [7] SGROI D C, CHAPMAN J W, BADOVINAC-CRNJEVIC T, et al. Assessment of the prognostic and predictive utility of the breast cancer index (BCI): an NCIC CTG MA. 14 study[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 1.
- [8] WEN H S, LI X, CAO Y Z, et al. Clinical studies on the treatment of cancer cachexia with megestrol acetate plus thalidomide[J]. *Chemotherapy*, 2012, 58(6): 461-467.
- [9] PREVIS S F, KELLEY D E. Tracer-based assessments of hepatic anaplerotic and TCA cycle flux: practicality, stoichiometry, and hidden assumptions[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(8): E727-E735.
- [10] 余敏, 路孝琴. 老年晚期癌症患者生命质量及其影响因素的研究 [J]. *中华全科医师杂志*, 2017, 16(2): 118-121.
- [11] BURRY L, LITTLE A, HALLETT D, et al. Detection of critical illness-related corticosteroid insufficiency using 1 µg adrenocorticotropic hormone test[J]. *Shock*, 2013, 39(2): 144-148.
- [12] 崔岩岩, 贾玫. 癌性厌食的治疗 [J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(4): 6-8.
- [13] LEŚNIAK W, BAŁA M, JAESCHKE R, et al. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexis syndrome—a systematic review and meta-analysis[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2008, 118(11): 636-644.
- [14] ARGILÉS J M, ANGUERA A, STEMLER B. A new look at an old drug for the treatment of cancer cachexia: Megestrol acetate[J]. *Clinical Nutrition*, 2013, 32(3): 319-324.
- [15] PARTL R, FASTNER G, KAISER J, et al. KPS/LDH index: a simple tool for identifying patients with metastatic melanoma who are unlikely to benefit from palliative whole brain radiotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(2): 523-528.
- [16] RUIZ GARCIA V, LÓPEZ-BRIZ E, CARBONELL SANCHIS R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 28(3): CD004310.
- [17] 黄孟芹, 孔凡良, 胡丽霞, 等. 醋酸甲地孕酮在消化道肿瘤患者化疗中的应用观察 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(9): 1747-1749.
- [18] MCQUELLON R P, MOOSE D B, RUSSELL G B, et al. Supportive use of megestrol acetate (Megace) with head/neck and lung cancer patients receiving radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(5): 1180-1185.
- [19] MACCIÒ A, MAEDDU C, GRAMIGNANO G, et al. A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(3): 417-425.

(唐勇 编辑)