

促红细胞生成素在接受化疗的肿瘤患者中的临床应用

徐朝久, 丁纯志, 周观珍, 傅腊莲, 向志碧, 陈群, 赵景胜

Clinical Application of EPO in Common Malignant Patients Receiving Chemotherapy

XU Chao-jiu, DING Chun-zhi, ZHOU Guan-zhen, FU La-lian, XIANG Zhi-bi, CHEN Qun, ZHAO Jing-sheng

Department of Oncology, The Hospital of Xiangxi Autonomous Prefecture, Jishou 416000, China

Abstract :Objective To evaluate the effects of epoetin alfa (EPO) therapy on hemoglobin (Hb), transfusion requirements and quality of life (QOL) in patients with cancer receiving chemotherapy. **Methods** Seventy-nine patients with Hb 12.0g/dL were randomized to receive EPO 8 000U three times per week s.c (EPO group) or best supportive care (BSC group) for 8 weeks. Hemoglobin responses, transfusion requirements, QOL and toxicity were measured. **Results** EPO maintained Hb levels throughout the study with mean Hb levels 12.0g/dL, compared with a decrease with BSC. Hemoglobin responses were 53.8% for EPO group, significantly higher than that in BSC group (7.5%) ($P < 0.0001$). Transfusion requirements in EPO patients and BSC patients were 7.7% and 30% ($\chi^2 = 6.388$, $P < 0.05$), respectively. At the eighth week, mean change score of FACT-An anemia and fatigue was (2.16 ± 12.84), (3.58 ± 10.52) for EPO group and (-4.43 ± 13.42), (-5.34 ± 11.14) for BSC group ($P < 0.0001$ for both comparisons). Adverse events were similar between the groups. **Conclusion** EPO maintains hemoglobin level, reduces transfusion requirements and improves QOL in patients with cancer receiving chemotherapy.

Key words :Epoetin alfa; Anemia; Hemoglobin; Tumor; Quality of life

摘要 目的 评价促红细胞生成素(epoetin alfa, EPO)对接受化疗的肿瘤患者血红蛋白(hemoglobin, Hb)、输血需求以及生存质量(quality of life, QOL)的影响。方法 将79例Hb 12.0g/dL的恶性肿瘤患者随机分为两组:治疗组接受EPO 8 000U/次,皮下注射,每周3次,持续8周(EPO组);对照组采用最佳支持治疗(best supportive care, BSC)(BSC组)。观察两组化疗期间Hb变化、输血需求、QOL及不良反应情况。结果 在整个治疗过程中EPO组的平均Hb水平保持在12.0g/dL以上,而BSC组的Hb下降。EPO组的Hb反应率为53.8%,明显好于BSC组7.5%($P < 0.0001$)。EPO组和BSC组的输血需求分别为7.7%、30%($\chi^2 = 6.388$, $P < 0.05$)。8周时,EPO组的FACT-An贫血及乏力平均分数变化分别为(2.16 ± 12.84)、(3.58 ± 10.52),BSC组分别为(-4.43 ± 13.42)、(-5.34 ± 11.14)($P < 0.0001$)。两组的不良反应相似。结论 EPO能使接受化疗的肿瘤患者保持Hb水平、减少输血需求、提高生存质量。

关键词 :促红细胞生成素;贫血;血红蛋白;肿瘤;生存质量

中图分类号:R730.5 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2007)06-0451-03

0 引言

肿瘤性贫血会明显影响到患者的治疗疗效及生存质量。贫血治疗已成为肿瘤综合治疗的一个重要组成部分。本研究探讨了促红细胞生成素(EPO)治疗肿瘤化疗性贫血的疗效及不良反应。

收稿日期:2006-11-14;修回日期:2007-03-06

基金项目:湖南省卫生厅科研课题计划资助项目 B2004-169

作者单位:416000 湖南吉首,湘西自治州人民医院肿瘤科

作者简介:徐朝久(1967-),男,硕士,副主任医师,主要从事恶性肿瘤化疗及姑息治疗的研究

1 资料和方法

1.1 临床资料

2003年6月~2005年6月收治的经病理或细胞学确诊的实体瘤患者79例,均符合以下入组条件:(1)病理或细胞学诊断为恶性肿瘤;(2)预期能接受至少2个周期的化疗;(3)年龄18岁;(4)预计生存期6月以上;(5)KPS评分60分以上;(6)Hb 12.1g/dL;(7)肝肾功能正常。排除标准:活动性心脏病,不能控制的高血压,感染及凝血机制异常者,文盲及看不懂中文版量表者也排除在外。两组的一般资料无明显差异,见表1。

表 1 两组患者的临床资料

临床资料	EPO 组 (n=39)		BSC 组 (n=40)	
	例数 (NO)	百分比 (%)	例数 (NO)	百分比 (%)
年龄(岁)				
中位	61		62.5	
范围	35~76		36~75	
性别				
男	29	74.3	28	70.0
女	10	25.7	12	30.0
肿瘤类型				
肺癌	19	48.7	17	42.5
乳腺癌	11	28.2	12	30.0
鼻咽癌	5	12.8	5	12.5
其他	4	10.3	6	15.0
血红蛋白值 g/dL				
中位	10.3		10.6	
范围	6.8~12.1		6.6~13.2	
血清铁 μmol/L				
中位	8.9		9.1	
范围	2.5~12.3		1.9~12.8	
铁饱和度 %				
中位	28.85		26.98	
范围	12.0~75.0		10.1~88.0	
化疗用药				
含顺铂	27	69.2	27	67.5
其他	12	30.8	13	32.5
QOL 评分				
FACT-An(47 条目)	114.9 ±27.6		115.0 ±28.1	
FACT-G(27 条目)	68.6 ±14.2		69.1 ±15.0	
FACT-F(13 条目)	28.9 ±10.5		28.7 ±11.1	
FACT-An(7 条目)	17.4 ±4.5		17.2 ±5.0	

1.2 治疗方法

所有入组患者按入院顺序随机接受 EPO (成都地奥九泓制药厂生产) 或最佳支持治疗 (best supportive care, BSC) 治疗。EPO 初始剂量 8 000 U/ 次, 皮下注射, 每周 3 次 (TIW), 4 周后若 Hb 比治疗前增加 1.0 g/dL 或 Hb > 12.1 g/dL, 则 EPO 剂量不变; 若 Hb 比治疗前增加 < 1.0 g/dL 或 Hb < 12.1 g/dL, 则 EPO 剂量增加至 10 000 U/ 次, TIW; 若 Hb > 14.0 g/dL, 则 EPO 暂时停用, 直至 Hb 降至 13.0 g/dL 以下, 然后 EPO 剂量改为 8 000 U/ 次, 每周 2 次 (BIW), 总疗程为 8 周。BSC 包括补血中成药及积极的营养支持治疗等。两组均同时口服硫酸亚铁 0.3 g 每天 1 次。

1.3 疗效评价

化疗前及化疗后每周查 1 次血常规, 比较两组化疗期间 Hb 值的变化情况、输血需求及输血量。Hb 反应定义: 治疗过程中 Hb > 12.0 g/dL 或比基线水平升高超过 2.0 g/dL; 输血需求定义: 治疗过程中 Hb 降至 8 g/dL 以下。

生存质量采用 FACT-An 量表中文版由患者自测评定, FACT-An 量表中文版由 FACT-An 英文

版^[1]翻译而成。记分方法参照 FACT-G 中文版记分法^[2]。患者治疗前后各进行一次 FACT-An 量表测定。

每周期化疗前后各检查 1 次肝肾功能、凝血功能及心电图。治疗期间随时观察患者的不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS11.5 软件包进行统计分析, 数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间均数资料比较采用 *t* 检验, 有效率比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EPO 对 Hb 水平的影响

EPO 组 Hb 从基线水平的 11.0 g/dL 升至 12.0 g/dL 以上, 而 BSC 组 Hb 从基线水平的 11.3 g/dL 降至 10.5 g/dL 左右; EPO 组的 Hb 反应率为 53.8%, BSC 组为 7.5%, 差异有统计学意义 ($P < 0.0001$), 见图 1。

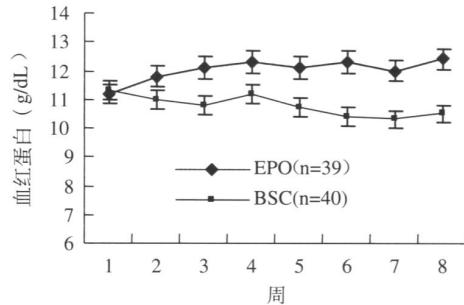


图 1 化疗期间 Hb 水平的变化

2.2 EPO 对输血需求的影响

治疗期间, BSC 组有 30% (12/40) 需要输血, 而 EPO 组只有 7.7% (3/39) 需要输血, 两者比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.388, P < 0.05$)。EPO 组的总输血量 (7.5 个单位) 也明显低于 BSC 组 (24 个单位)。

2.3 EPO 对生存质量的影响

79 例患者中, 可评价 QOL 者 72 人 (其中 EPO 组 35 人、BSC 组 37 人)。从治疗开始至治疗结束 (第 8 周), FACT-An 贫血平均分数变化值 EPO 组为 (2.16 ±12.84), BSC 组为 (-4.43 ±13.42); 乏力平均分数变化值 EPO 组为 (3.58 ±10.52), BSC 组为 (-5.34 ±11.14)。EPO 组均明显高于 BSC 组 ($P < 0.0001$), 见图 2。

2.4 EPO 使用的安全性

化疗期间治疗组和对照组的血液学毒性及非血液学毒性相似。EPO 组中有 1 例出现注射部位疼痛及硬结, 未经处理, 症状自行缓解。EPO 组未出现血压升高及血栓性事件病例。

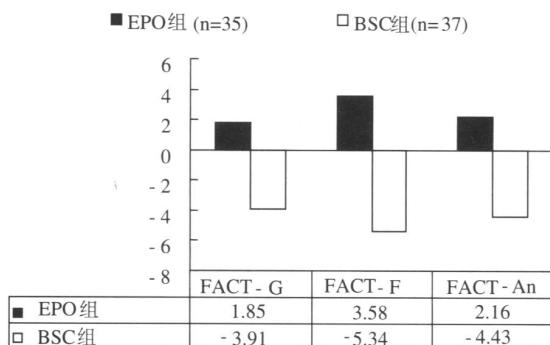


图 2 治疗前后 FACT-An 平均分数变化

3 讨论

治疗癌症贫血的首要治疗为原发肿瘤的治疗,然而抗肿瘤治疗的放化疗往往伴随着不同程度的骨髓抑制。输血可较快地提高 Hb,但其副作用多,如输血反应、容量超负荷、感染、血供来源有限等。促红细胞生成素(EPO)为一种调节红细胞增殖、成熟和分化的血液生长因子。由于其疗效突出、副作用少,现已成为癌症贫血最理想的治疗方法。

目前已有较多临床研究显示 EPO 能安全、有效地增加放疗、化疗病人的 Hb 水平,同时改善病人的 一般状况。Littlewood 等^[3]进行的 一期临床研究共有 375 例接受非铂类化疗的非骨髓造血系统恶性肿瘤及实体瘤贫血病人入组。病人被随机接受 EPO (100~300U/kg) 每周 3 次持续 24 周 (n=251) 或安慰剂 (n=124) 治疗。结果表明,接受 EPO 治疗的病人同安慰剂组相比,输血明显减少 ($P=0.0057$), Hb 浓度明显提高 ($P<0.001$), QOL 明显改善 ($P<0.05$)。研究还发现接受 EPO 治疗的病人总生存优于对照组(前者平均生存期为 17 月,后者为 11 月)。最近 Witzig 等^[4]进行的 一期临床研究亦表明 EPO 40 000U 每周 1 次,持续 16 周能显著提高化疗患者的 Hb 并减少输血量。Jorine 等^[5]进行的研究还显示早期 ($Hb>10.5\text{ g/dL}$) 应用 EPO 疗效更好。

本研究结果表明,在肿瘤化疗同时接受 EPO 治疗能使患者的 Hb 保持在较高的水平,而 BSC 组 Hb 水平较治疗前下降。治疗过程中 EPO 组 Hb 12.0g/dL 或 Hb 增加 2.0g/dL 的患者 (53.8%) 明显高于 BSC 组 (7.5%); EPO 组和 BSC 组的输血需求分别为 7.7%、30%,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。提示 EPO 能有效防治肿瘤化疗性贫血,减少输血需求。与国外报道基本一致。

本研究还采用 FACT-An 量表法评价了 EPO

对患者生存质量的影响。结果显示 EPO 组 FACT-An 贫血平均分数变化值为 (2.16 ± 12.84), BSC 组为 (-4.43 ± 13.42); EPO 组乏力平均分数变化值为 (3.58 ± 10.52), BSC 组为 (-5.34 ± 11.14), 两者比较差异有统计学意义 ($P<0.0001$)。提示 EPO 能提高肿瘤化疗患者的生存质量,使患者能更好地耐受治疗。

关于 EPO 的剂量,最近美国临床肿瘤学会在肿瘤贫血临床指引中推荐的 EPO 用量为 150U/kg 或 1 万 U 每周 3 次^[6]。有研究认为 EPO 40 000U~60 000U 每周 1 次,具有更好的依从性^[4]。考虑到东西方人体质的差异,本研究采用 EPO 8 000U,每周 3 次,治疗 8 周,亦取得较好的疗效,提示该剂量在中国人中应用是可行的。

本研究还表明,两组的不良反应,无论是血液学毒性或非血液学毒性,均无明显差异; EPO 组也未出现高血压、血栓性事件等并发症。提示 EPO 治疗有良好的耐受性。

总之,本研究证实了 EPO 能有效防治肿瘤化疗性贫血,保持 Hb 水平、减少输血需求、提高生存质量。提示化疗同时应用 EPO 的必要性。

参考文献:

- [1] Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue [J]. Semin Hematol, 1997, 34(3 Suppl 2):13-19.
- [2] 万崇华, 孟琼, 汤学良, 等. 癌症患者生命质量测定量表 FACT-G 中文版评价 [J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 21(1):77-80.
- [3] Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier J WR, et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(11):2865-2874.
- [4] Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, et al. Phase I, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemia patients receiving chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(12):2602-2617.
- [5] Jorine H, Savonje C, Cees J, et al. Early Intervention with Epoetin Alfa During Platinum-Based Chemotherapy: An Analysis of the Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial Based on Initial Hemoglobin Level [J]. The Oncologist, 2006, 11(2):206-216.
- [6] Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology [J]. Blood, 2002, 100(7):2303-2320

[编辑校对:周永红]