

甲地孕酮对晚期恶性肿瘤化疗镇吐以及血凝功能影响

张振华 喻永龙 朱西平 魏 婷

摘 要 **目的** 探讨甲地孕酮对晚期恶性肿瘤中高致吐方案化疗致恶心、呕吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) 镇吐作用以及血凝功能影响。**方法** 选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 12 月笔者医院收治晚期恶性肿瘤化疗患者 80 例, 80 例确诊恶性肿瘤患者分为对照组和观察组, 各 40 例。对照组常规给予 5-HT₃ 受体拮抗剂和地塞米松镇吐, 观察组在此基础上化疗前 1h 给予甲地孕酮 480mg, 每天 1 次, 至化疗第 7 天停用。观察两组患者急性 CINV 和延迟性 CINV 发生率、血栓发生率以及血凝 4 项和 D-二聚体变化情况。**结果** 对照组急性 CINV 发生率为 55.0%, 观察组急性 CINV 发生率为 20.0%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组延迟性 CINV 发生率为 42.5%, 观察组延迟性 CINV 发生率为 15.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者总体生活质量、躯体功能、角色功能、情感功能、社会功能方面评分均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组认知功能比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。化疗后 PT、APTT、TT、FIB、D-二聚体、PLT 两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 中、高致吐方案化疗给予甲地孕酮可以显著减少 CINV 发生, 提高化疗后生活质量, 且化疗期间应用对患者血凝功能无显著影响。

关键词 甲地孕酮 恶性肿瘤 化学治疗 血凝功能

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.025

Effect of Megestone on Antiemetic and Hemagglutination Function of Chemotherapy in Advanced Malignant Tumor. ZHANG Zhenhua, YU Yonglong, ZHU Xiping, et al. Department of Oncology, Ningguo People's Hospital, Anhui 242300, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of megestone on vomiting and antiemetic effect and hemagglutination function induced by chemotherapy (CINV) in advanced malignant tumor. **Methods** From January 2018 to December 2020, 80 patients with advanced malignant tumor undergoing chemotherapy and 80 patients with confirmed malignant tumor were selected and divided into observation group and control group, with 40 cases in each group. The control group was routinely given 5-HT₃ receptor antagonist and dexamethasone, and the observation group was given megestrol 480mg 1 hour before chemotherapy, 1/d, until the 7th day of chemotherapy. The incidence of acute CINV, delayed CINV, thrombosis, hemagglutination and D-dimer in 2 groups were observed. **Results** The incidence of acute CINV was 55.0% in the control group and 20.0% in the observation group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of delayed CINV was 42.5% in the control group and 15.0% in the observation group, with statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The scores of overall quality of life, physical function, role function, emotional function and social function of patients in the observation group were higher than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$), while there was no statistical significance in cognitive function between the two groups ($P > 0.05$). After chemotherapy, there were no significant differences in PT, APTT, TT, FIB, D-dimer and PLT between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The administration of megestrol before and after chemotherapy of medium and high emetogenic regimens can significantly reduce CINV and improve the quality of life after chemotherapy, while the simultaneous use of megesterone chemotherapy has no significant effect on hemagglutination function.

Key words Megestrol; Malignant tumor; Chemotherapy; Blood coagulation function

恶性肿瘤患者经常接受化疗缓解肿瘤发展, 化疗在恶性肿瘤治疗中具有重要的地位。化疗引起的恶

心、呕吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) 是化疗的最常见不良反应。临床上目前常规使用 5-HT₃、NK-1 受体拮抗剂、地塞米松镇吐, 但是对于一些含高致吐药物化疗, 镇吐效果仍然不佳。2019 版肿瘤药物治疗相关恶心、呕吐专家共识: 使用 5-HT₃ 受体拮抗剂 + 地塞米松两药联合治疗中度致吐风险方案, 对伴有高致吐风险以及既往两药联合治

基金项目: 安徽省宁国市第二批省级临床重点培育专科项目 (宁组-2017-106 号)

作者单位: 242300 安徽省宣城市宁国市人民医院肿瘤内科

通信作者: 张振华, 副主任医师, 电子信箱: zzh303108aa@aliyun.

com

疗失败的患者需加用 NK-1 受体拮抗剂^[1]。但是指南对较高风险未具体指明,故临床使用时存在较大差异。截至 2021 年初,NK-1 受体拮抗剂仍未纳入医保,较高的医疗成本限制了其应用,在开始本研究时,该方案尚未在我国广泛应用。目前国内临床上针对中高致吐风险化疗方案最常用的常规镇吐方案仍然是 5-HT₃ 受体拮抗剂+地塞米松的二联方案。甲地孕酮可以同时抑制激素依赖性肿瘤和改善患者食欲和身体状态,通常应用于晚期癌症患者改善食欲和增加体重从而抵抗癌症引起恶病质^[2]。甲地孕酮在晚期恶性肿瘤中应用广泛,不良反应较少且程度较轻^[3]。但其值得注意的不良反应之一是血栓性疾病发生,虽然发生比例较低,但一旦发生往往造成很严重后果^[4]。恶性肿瘤患者合并血栓性疾病比例较高,尤其以胰腺癌、胃肠道肿瘤、肺癌、卵巢癌等肿瘤发生率高^[5]。恶性肿瘤和化疗均可能影响患者凝血功能,孕激素的长期应用可能有促进凝血功能作

用^[6,7]。本研究选取笔者医院收治结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢等临床常见恶性肿瘤为研究对象,使用中高致吐风险方案化疗,旨在观察甲地孕酮减少晚期恶性肿瘤中、高致吐化疗引起 CINV,化疗期间应用对凝血功能影响。现报道如下。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2018 年 1 月~2020 年 12 月笔者医院收治的结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢等常见恶性肿瘤患者共 80 例,分为对照组和观察组,各 40 例。纳入标准:病例均有病理支持 IV 期患者;化疗前血常规、生化以及心电图等检查均无化疗禁忌证,KPS 评分≥80 分;入组患者使用含有中、高致吐性化疗药物方案。排除标准:有严重心脏、肝脏、肾脏疾病;有血栓性疾病和糖尿病;有嗜酒史;有长期服用激素史;1 个月内有手术、外伤史。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 入组患者一般资料(n)

组别	n	疾病种类			性别		年龄(岁)			化疗方案分级	
		非小细胞肺癌	结直肠癌	卵巢癌	男性	女性	<50	50~60	>60	中度致吐	高度致吐
对照组	40	19	14	7	22	18	8	12	20	14	26
观察组	40	17	14	9	18	22	6	13	21	14	26
χ^2/t			0.361		0.800			0.350		0.000	
P			>0.05		>0.05			>0.05		>0.05	

2. 化疗方法:对照组中晚期非小细胞肺癌使用紫杉醇类+顺铂两药联合方案,结直肠癌使用 XELOX 方案(奥沙利铂+卡培他滨)化疗,卵巢癌使用紫杉醇类+卡铂/紫杉醇类+顺铂两药联合方案。观察组和对照组化疗方案、剂量相同。紫杉醇剂量为 135~175mg/m²,顺铂剂量为 25mg/m² 第 1~3 天或者卡铂 AUC≥4。XELOX 方案奥沙利铂 130mg/m²,卡培他滨 1000mg/m²,每天 2 次,第 1~14 天。化疗同时使用 5-HT₃ 受体拮抗剂和激素镇吐。观察组化疗前 1h 给予甲地孕酮 480mg,每天 1 次,至化疗第 7 天停用(出院后医嘱带药服用)。

3. 实验室检查:血凝 4 项和 D-二聚体于化疗后 1 周左右时间于住院或者门诊复查时抽取,D-二聚体检测方法采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测。采用北京普利生仪器有限公司 C3510 全自动凝血分析仪检测血凝 4 项和 D-二聚体。

4. 影像学检查:化疗 2 个周期后静脉彩超行双上

肢和双下肢静脉血栓检查,统计血栓发生率。

5. 评价标准:①化疗开始后 24h 内恶心、呕吐为急性 CINV,24h 后出现恶心、呕吐为延迟性 CINV,每日均监测记录恶心、呕吐情况,至化疗结束后 7 天,延迟性 CINV 分度记录 24h 后出现程度最大的分级;②评价标准:恶心、呕吐按照 WHO 关于抗癌药物不良反应的分度标准,分为 0 度、I 度、II 度、III 度、IV 度;③生活质量评价:使用生活质量量表 EORTCQLQ-C30 中文版进行评分,该量表包括 30 个项目,涵盖躯体功能、角色功能、情感功能、认知功能和社会功能 5 个维度以及总体生活质量 1 个整体维度。分值越高代表功能越高。化疗后 2 周时,于门诊复查或者电话随访使用 EORTCQLQ-C30 中文版对生活质量评价。

6. 统计学方法:采用 SPSS 24.0 统计学软件进行处理和分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,计数资料的组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 急性 CINV 和延迟性 CINV: 对照组急性 CINV 发生率为 55.0%, 观察组急性 CINV 发生率为 20.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.453, P < 0.05$), 大多数发生于 I ~ II 度, III ~ IV 度急性 CINV 发生率很低 (10.0% vs 0); 对照组延迟性 CINV 发生率为 42.5%, 观察组延迟性 CINV 发生率为 15.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.384, P < 0.05$), 观察组 IV 度延迟性 CINV 没有发生 (表 2)。

2. 患者生活质量: 观察组患者总体生活质量, 躯体功能、角色功能、情感功能、社会功能方面评分均高

于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 认知功能两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

表 2 两组患者急性和延迟性 CINV 分度比较 (n)

项目	急性 CINV		延迟性 CINV	
	对照组	观察组	对照组	观察组
0 度	18	32	23	34
I 度	10	6	11	4
II 度	8	1	4	1
III 度	3	1	1	1
IV 度	1	0	1	0
I ~ IV 度	22	8	17	6

表 3 化疗后两组患者生活质量比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	总体生活质量	躯体功能	认知功能	角色功能	情感功能	社会功能
对照组	40	51.36 ± 19.82	52.50 ± 18.46	61.75 ± 21.38	51.39 ± 19.25	45.23 ± 21.36	50.37 ± 19.22
观察组	40	70.50 ± 22.41	67.35 ± 17.28	66.36 ± 20.49	62.12 ± 20.21	68.70 ± 18.20	67.38 ± 20.93
t		-4.046	-3.714	-0.985	-2.431	-5.290	-3.786
P		0.001	0.0004	0.328	0.017	0.0001	0.0003

3. 血栓及凝血功能: 80 例患者仅有 1 例 (1/80) 患者出现下肢深静脉血栓, 该病例出现在对照组中化疗 PD 组。对照组和观察组化疗后凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间

(TT)、纤维蛋白原 (FIB)、D - 二聚体等血凝指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 化疗后血小板计数 (PLT) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 4)。

表 4 化疗后两组之间凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D - 二聚体 (mg/L)	PLT ($\times 10^9/L$)
对照组	40	12.55 ± 1.88	33.23 ± 4.65	18.86 ± 2.16	3.98 ± 0.89	1.96 ± 3.36	220.66 ± 46.38
观察组	40	11.36 ± 2.05	32.56 ± 3.86	19.79 ± 1.98	4.06 ± 0.78	1.88 ± 4.93	231.17 ± 50.36
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

讨 论

癌症患者往往合并有营养和生活质量的恶化, 化疗为恶性肿瘤患者接受的一种治疗手段之一。中高致吐风险化疗常见的不良反应为 CINV, 频繁的恶心、呕吐会导致患者营养失衡、脱水、电解质紊乱等情况发生, 会使得患者对化疗产生一种恐惧心理, 影响患者的生活质量, 从而降低患者对化疗的依从性, 甚至造成化疗中断影响治疗效果。恶性肿瘤患者血栓性疾病多发, 可能与恶性肿瘤发生、发展机制、化疗、中心静脉导管有关^[8]。甲地孕酮最严重的不良反应为长期使用致血栓性疾病发生。根据恶性肿瘤血栓性疾病发生概率, 笔者选取结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等临床常见恶性肿瘤为研究对象, 化疗同时予以甲地孕酮干预, 观察甲地孕酮对化疗镇吐作用和甲地孕酮短期使用对化疗患者的凝血功能影响。

根据中高致吐风险化疗方案分类, XELOX 方案为中度致吐风险化疗方案, 使用含顺铂和卡铂 (AUC ≥ 4) 为高致吐风险方案。当前我国相关指南均建议中度致吐风险方案仍然建议使用 5-HT₃ 受体拮抗剂和地塞米松组成的两联镇吐方案, 对高致吐方案化疗方案采用 NK-1 受体拮抗剂、5-HT₃ 受体拮抗剂和地塞米松组成的三联方案。CINV 分为急性 CINV 和延迟性 CINV, 目前大多数研究者认为急性 CINV 通常发生于化疗后 24h 内, 延迟性 CINV 一般发生于化疗后 24 ~ 48h, 有时可以持续 5 ~ 7 天。常规使用 5-HT 阻滞剂对急性 CINV 疗效尚可, 但是对延迟性 CINV 作用不佳^[9]。近年来, NK-1 受体拮抗剂的出现改善了延迟性 CINV 的预防^[10]。但多项研究表明, NK-1 受体拮抗剂 + 5-HT₃ 受体拮抗剂 + 地塞米松三联镇吐方案效果仍有部分延迟性 CINV 未达

预期^[11,12]。本研究中对照组急性 CINV 发生率为 55.0%, 观察组急性 CINV 发生率为 20.0%, 两组急性 CINV 发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.453, P < 0.05$), 大多数发生程度很低; 对照组延迟性 CINV 发生率为 42.5%, 观察组延迟性 CINV 发生率为 15.0%, 两组发生率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.384, P < 0.05$), IV 度延迟性 CINV 没有发生。甲地孕酮对急性和延迟性 CINV 均有明显疗效, 此结果与国内其他研究结果相符^[13]。甲地孕酮对延迟性 CINV 有良好镇吐作用是上述三联方案的补充方案。但是甲地孕酮减少化疗致呕吐发生分子机制仍不明确, 需要后续的实验室数据支持。

本研究结果示甲地孕酮可以明显改善恶性肿瘤化疗患者的生活质量。观察组患者总体生活质量, 躯体功能、角色功能、情感功能、社会功能方面评分均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。认知功能两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。可能的原因是甲地孕酮减少了 CINV 发生率和程度, 故对躯体功能、角色功能、情感功能、社会功能评分提升显著, 但是 CINV 减少对认知功能影响不大。

本研究结果示两组化疗后 PT、APTT、TT、FIB、D-二聚体、PLT 指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。化疗期间短期服用甲地孕酮对晚期恶性肿瘤化疗后 PT、APTT、TT、FIB、D-二聚体、PLT 均无影响。入组 80 例患者中有 1 例并发下肢深静脉血栓, 该病例发生在对照组中且疾病进展, 该患者化疗后 D-二聚体较前明显升高。恶性肿瘤患者本身为一种高凝状态, 一旦肿瘤进展, 伴随着血凝功能异常, 发生血栓性疾病可能性增高。Ordu 等^[14]研究显示, 在化疗过程中使用甲地孕酮有血栓高发现象, 进一步分析造成血栓高发的影响因素可能与恶性肿瘤类型和肿瘤进展后血凝指标异常有关, 而与甲地孕酮的使用无关。

综上所述, 中高致吐方案化疗给予甲地孕酮可以显著减少 CINV, 提高化疗后生活质量, 甲地孕酮化疗期间使用对血凝功能无显著影响。

参考文献

- 姜文奇, 巴一, 冯继锋, 等. 肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识 (2019 年版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2019, 11(11): 16
- Kouchaki B, Janbabai G, Alipour A, *et al.* Randomized double-blind clinical trial of combined treatment with megestrol acetate plus celecoxib versus megestrol acetate alone in cachexia-anorexia syn-

- drome induced by GI cancers [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(7): 2479-2489
- Yang BY, Gulnazi Y, Du Y, *et al.* Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial [J]. *BJOG*, 2020, 127(7): 848-857
- 任爽, 许静, 李静, 等. 1 例子宫内膜癌术后应用甲地孕酮致深静脉血栓同时合并癫痫患者的用药分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(8): 89-92
- 陈文慧, 王辰. 恶性肿瘤与血栓性疾病 [J]. *中国医刊*, 2008, 43(1): 14-15
- 蒋丽君, 张伟, 钮晖, 等. 379 例晚期恶性肿瘤患者凝血功能的改变及其临床意义 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2019, 41(7): 681-684
- 陆益, 吴洪斌. 甲地孕酮的不良反应 [J]. *药物不良反应杂志*, 2003, 5(1): 26-28
- 刘富德, 朱玉欣, 邢琰, 等. 恶性肿瘤患者 PICC 相关静脉血栓的危险因素研究 [J]. *河北医药*, 2021, 43(4): 585-588
- Oyama K, Fushida S, Kaji M, *et al.* Aprepitant plus granisetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gastric cancer treated with S-1 plus cisplatin [J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(11): 1234-1241
- Chang J, Chen G, Wang D, *et al.* Efficacy of NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, vs a 3-day aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in Chinese patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) in a randomized Phase 3 study [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(14): 5134-5142
- Paul JH, Steven MG, Richard JG, *et al.* The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(22): 4112
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, *et al.* Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America [J]. *Academic Press*, 2003, 97(12): 3090-3098
- Zang J, Hou M, Gou HF, *et al.* Antiemetic activity of megestrol acetate in patients receiving chemotherapy [J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(5): 667-673
- Ordu C, Pilanci KN, Koksall UI, *et al.* Can megestrol acetate induce thrombosis in advanced oncology patients receiving chemotherapy? [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(23): 10165-10169

(收稿日期: 2021-11-10)

(修回日期: 2021-11-29)