

[文章编号] 1007-385X(2003)04-0277-03

G(M)-CSF 治疗放化疗引起的口腔黏膜炎的临床观察

邓清华, 朱 远, 刘 鹏, 马胜林(浙江省肿瘤医院放疗科, 杭州 310022)

[摘要] 目的: 观察因接受同步放化疗而出现白细胞低下并同时伴有口腔黏膜炎的局部晚期头颈部肿瘤患者, 在接受 G(M)-CSF 治疗以提升白细胞的同时, G(M)-CSF 对口腔黏膜炎的治疗作用。方法: 15 例局部晚期头颈部肿瘤病人在接受同步放化疗中, 当白细胞 $\leq 1.5 \times 10^9/L$ 并同时伴有 III ~ IV 度口腔黏膜炎时, 给予 G-CSF(惠尔血) $150 \sim 300 \mu g/日$ 或 G(M)-CSF(生白能) $200 \sim 300 \mu g/日$, 皮下注射, 连用 5 ~ 10 d。结果: 所有病人的白细胞均提升至 $5.0 \times 10^9/L$ 以上, 口腔黏膜炎 1 例痊愈(CR), 8 例好转(PR), 6 例稳定(NC), 无 1 例进展(PD), 总有效率(CR + PR) 为 60%。结论: G(M)-CSF 在有效提升白细胞的同时, 对同时伴有的口腔黏膜炎有明显的治疗作用。

[关键词] G(M)-CSF; 口腔黏膜炎; 头颈部肿瘤; 同步放化疗

[中图分类号] R730.55; R730.6 [文献标识码] A

Effect of Granulocyte (-Macrophage) Colony-Stimulating Factor on Oral Mucositis Due to Concomitant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients

DENG Qing-hua, ZHU Yuan, LIU Peng, MA Sheng-lin(Department of Radiotherapy, Zhejiang Tumor Hospital, Hangzhou 310022, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the efficacy of granulocyte(-macrophage) colony stimulating factor[G(M)-CSF] in the treatment of concomitant chemoradiotherapy-induced oral mucositis in locally advanced head and neck cancer patients.

Methods: Fifteen patients with locally advanced head and neck cancer was received concomitant chemoradiotherapy, while white blood cell count were less than $1.5 \times 10^9/L$ with grade III/IV oral mucositis, they were subcutaneously given G(M)-CSF at dose of $100 - 300 \mu g$ daily for 3 - 10 days. Results: After administration of G(M)-CSF, all of the patients had an augmentation of white blood cell count more than $5.0 \times 10^9/L$. Complete healing of oral mucositis occurred in 1 patient (CR), partial in 8 patients(PR), whereas 6 patients had no change and none was progressive, the objective response rate (CR + PR) was 60%. Conclusions: G(M)-CSF is proved effective for oral mucositis caused by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer patients.

[Key words] G(M)-CSF; oral mucositis; head and neck cancer; concomitant chemoradiotherapy

* 放化疗联合治疗是局部晚期头颈部肿瘤病人的主要治疗手段, 但放化疗所致的口腔黏膜炎是制约治疗的重要因素。目前对口腔黏膜炎的治疗尚没有广为接受的药物和治疗手段, 作者自 1999 年 10 月至 2002 年 10 月观察了 15 例头颈部肿瘤病人因接受同步放化疗出现 III ~ IV 度骨髓抑制同时伴有 III ~ IV 度口腔黏膜炎, 在给予粒细胞(-巨噬细胞)-集落刺激因子[G(M)-CSF]提升白细胞时发现, G(M)-CSF 不仅有效地提升了患者的白细胞, 而且明显地促进了口腔黏膜炎的愈合。

1 材料与方法

1.1 一般资料

15 例均经病理证实的头颈部肿瘤病人, 其中鼻咽癌 10 例, 口咽癌 3 例, 喉癌 2 例; 男性 10 例, 女性 5 例; 年龄 32 ~ 60 岁, 中位年龄 48 岁; 临床 III 期 10 例, IV A 期 5 例; Karnofsky 评分 70 ~ 90 分, 均为初治病人。

[作者简介] 邓清华(1968-), 男, 湖南邵阳人, 主治医师, 硕士, 主要从事肿瘤的综合治疗

1.2 治疗方法

化疗采用 DDP 25 mg/m², 第 1~3 天, 5-FU 500 mg/m², 第 1~3 天, 3 周为 1 周期; 放疗从治疗的第 4 天开始, 应用直线加速器 6MVX-线, 常规分割放疗, 除喉癌外, 均先用面颈联合野, 其中 6 例鼻咽癌采用个体化挡铅技术, 脊髓剂量不超过 40 Gy, 总剂量 60~75 Gy。

G(M)-CSF 治疗: 放化疗期间每周化验血常规 1~2 次, 当外周血白细胞 $\leq 1.5 \times 10^9/L$, 同时伴有 III~IV 度口腔黏膜炎时, 皮下注射 G-CSF(惠尔血) 150~300 $\mu\text{g}/\text{d}$ (10 例病人), 或 GM-CSF(生白能) 200~300 $\mu\text{g}/\text{d}$ (5 例病人), 连续用药 5~10 d, 平均用药天数为 5 d, 所有病人均未给予抗生素和糖皮质激素以及其他可能对口腔黏膜炎有效的药物。

1.3 结果评价方法

G(M)-CSF 治疗期间, 每 1~2 天复查 1 次血常规, 每天早晚各作 1 次口腔检查, 详细记录检查结果。口腔黏膜炎评判标准参照 RTOG/EORTC 急性放射反应的分级标准^[1], 口腔黏膜炎完全愈合为 CR, 部分愈合或好转为 PR, 无变化者为 NS。

2 结果

2.1 G(M)-CSF 治疗结束后, 所有病人外周血白细胞均 $\geq 5.0 \times 10^9/L$ ($5.0 \sim 25 \times 10^9/L$, 中位为 $10 \times 10^9/L$)。

2.2 GM-CSF 治疗的 5 例病人中, GM-CSF 治疗结束后, 1 例病人口腔黏膜炎(III度)完全愈合(CR), 2 例病人口腔黏膜炎从 III 度降为 I 度, 另有 1 例病人从 IV 度降为 III 度(PR), 1 例病人 IV 度口腔黏膜炎在 GM-CSF 治疗结束后无改善(NS), 有效率 80%; G-CSF 治疗的 10 例病人中, 在 G-CSF 治疗结束后, 无 1 例口腔黏膜炎达到完全愈合(CR), 4 例病人口腔黏膜炎从 III 度降为 II 度, 1 例病人从 IV 度降为 II 度(PR), 其余 5 例病人口腔黏膜炎无改变(NS), 有效率 50%。所有 15 例病人的总有效率(CR+PR)为 60%。

2.3 对口腔黏膜炎 G(M)-CSF 治疗有效的病人平均放疗延长时间为 3 d (2~5 d), 对口腔黏膜炎 G(M)-CSF 治疗无效的病人平均放疗延长时间为 5 d (3~10 天)。

3 讨论

口腔黏膜炎是头颈部肿瘤病人在接受同步放化疗时主要的剂量限制性毒性。近年来, 已有多种药物和治疗方法被试用于防治口腔黏膜炎, 但令人遗憾的是到目前为止尚没有一种药物或治疗方法被广为接受,

新近发表的 Meta 分析也表明, 除一些窄谱的抗生素外, 没有强有力的证据显示有任何一种药物或治疗方法可被推荐用于口腔黏膜炎的防治^[2]。

集落刺激因子(G-CSF 和 GM-CSF) 是一类糖蛋白, 已被广泛用于放化疗的骨髓保驾治疗, 但作为一种细胞因子, 其潜在的临床作用远不局限于促进粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性细胞增生和成熟。早在 1988 年, Gabrilove^[3]偶然发现在用 G-CSF 治疗因化疗后白细胞低下的泌尿系癌症病人时, G-CSF 在促进中性粒细胞增生和成熟的同时, 也加快了同时伴有的口腔黏膜炎的愈合。此后 Knnan 等^[4]的非随机研究也证实皮下注射 GM-CSF 可以减轻头颈部肿瘤病人放疗期间的急性口腔黏膜反应。将 G(M)-CSF 用蒸馏水稀释后作为含漱液口腔内局部应用, 初步研究表明, 这也是预防放化疗所致的口腔黏膜炎一种很有希望的治疗方法^[5-7]。在此基础上, Hejna 等^[8]的前瞻性随机研究结果表明, 较局部应用抗菌药, GM-CSF 含漱液显著减轻了口腔黏膜炎的严重程度和缩短了口腔黏膜炎的持续时间, Saarilahti 的 III 期临床研究也发现, GM-CSF 含漱液对放疗引起的口腔黏膜炎较 Sucralfate 更为有效 ($P = 0.049$), GM-CSF 组口腔疼痛发生率低 ($P = 0.058$), 鸦片类止痛药物用量少 ($P = 0.042$), 且无 1 例病人需中断放疗 ($P = 0.042$)^[9]。

G(M)-CSF 治疗口腔黏膜炎的机理主要有: ① 通过促进白细胞的增殖和成熟而治疗口腔黏膜炎。Welte 等^[10]发现在原发性白细胞低下的病人中, 口腔黏膜炎发生率很高, 而且口腔黏膜炎的发生率和严重程度与外周血中性粒细胞低下的程度和持续时间呈正相关。G(M)-CSF 能强有力地促进中性粒细胞的恢复、延缓成熟白细胞的凋亡、延长白细胞的半衰期, 抑制口腔内病原菌的感染, 增强口腔黏膜局部抵抗能力, 从而减少放化疗引起的口腔黏膜炎的发生, 减轻口腔黏膜炎的严重程度或缩短口腔黏膜炎的持续时间。本文报道的 15 例病人均为 III~IV 度骨髓抑制的病人, 在未应用其他任何对口腔黏膜炎可能有效的药物的前提下, 单用 G(M)-CSF 对 III~IV 度口腔黏膜炎就取得了 60% 的总有效率。值得一提的是, 近年的研究多采用 GM-CSF 而不用 G-CSF, 这主要是因为较之 G-CSF, GM-CSF 不仅刺激粒细胞, 还能刺激单核巨噬细胞和树突状细胞的增生和成熟, 而后者对机体抵抗真菌和其他病原菌感染更重要。这与本文报道的 GM-CSF(有效率 80%) 比 G-CSF(有效率 50%) 更有效相符。② 通过对口腔黏膜上皮的促增殖作用而治疗口腔黏膜炎。放疗和化疗所致的口腔黏膜炎是放射线或细胞毒药物对口腔上皮细胞抗增殖作用的结果。上皮细胞含有集

落刺激因子(CSF)受体,G(M)-CSF能与CSF受体特异性结合,从而刺激上皮细胞的迁移和增殖,并促进角化细胞和成纤维细胞的生长^[11]。将G(M)-CSF作为含漱液,直接作用于口腔黏膜上皮细胞,通过促进口腔黏膜上皮细胞加速再增殖而促进口腔黏膜炎的愈合。

尽管本文报道的病例数不多,而且在目前的中国国情下,用价格昂贵的G(M)-CSF作为含漱液治疗放疗化疗所致的口腔黏膜炎也不现实,但结合国外现有的随机和非随机研究,无论是局部还是全身应用,G(M)-CSF对放疗化疗所致的口腔黏膜炎均有较理想的疗效,特别是对伴骨髓抑制的病人。当然,最终结果还有待更进一步的多中心大宗病例的随机对照临床研究。

[参考文献]

- [1] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity of the radiation therapy oncology group(RTOG)and the european organization for research and treatment of cancer(EORTC)[J]. J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31: 1341-1346.
- [2] Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients: A proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49: 917-930.
- [3] Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional cell carcinoma of the urothelium[J]. N Eng J Med, 1988, 318: 1414-1422.
- [4] Kannan V, Bapsy PP, Anantha N, et al. Efficacy and safety of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with

head and neck carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 37: 1005-1010.

- [5] Rovirosa A, Ferre J, Biete A. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor mouthwashes heal oral ulcers during head and neck radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 41: 747-754.
- [6] Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J, et al. A pilot study of the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients during x-ray therapy: A preliminary report[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42: 551-556.
- [7] Wagner W, Alfrink M, Haus U, et al. Treatment of irradiation-induced mucositis with growth factors(rh-GM-CSF)in patients with head and neck cancer[J]. Anticancer Res, 1999, 19: 799-803.
- [8] Hejna M, Kostler WJ, Raderer M, et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: Results of a prospective randomized trial[J]. Eur J Cancer, 2001, 3: 1994-2002.
- [9] Saarihahti K, Kajanti M, Joensuu T, et al. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: A double-blind prospective randomized phase III study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54: 479-485.
- [10] Welte K, Zeidler C, Reiter A, et al. Differential effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in children with severe congenital neutropenia[J]. Blood, 1990, 75: 1056-1063.
- [11] Bussolino F, Wang JM, Difilippi P, et al. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate[J]. Nature, 1989, 337: 471-473.

[收稿日期] 2003-08-20

[修回日期] 2003-09-10

《中华微生物学和免疫学杂志》2004年征订启事

《中华微生物学和免疫学杂志》为中华医学会主办。1981年创刊,主要报道医学微生物学和免疫学方面的研究论文、简报、评论、综述、国内外学术动态、书评及消息等。

本刊辟有:细菌学、病毒学、分子微生物学、临床微生物学、疫苗学、感染免疫、基础免疫学、临床免疫学、分子免疫学、免疫遗传学、肿瘤免疫学、中药与免疫、免疫学技术、检测技术等栏目。

本刊为基础医学、生物学两学科的核心期刊,是中国科学引文数据库、中国学术期刊综合评价数据、中国医学微生物学文献数据(英文版)、中国学术期刊文摘、中国医学文摘等的来源期刊。被美国化学文摘(CA)、生物学文摘(BA)、荷兰医学文摘(EM)、Medline等国外著名检索期刊收录。

读者对象:医学微生物学和免疫学专业的科研人员、教师及有关的中、高级卫生、防疫、检验工作者。

本刊为月刊,大16开,每期80页,每册定价10.00元,于2003年11月开始征订,国内由全国各地邮电局发行。国外由中国国际贸易公司(中国国际书店)发行。如错过邮局征订,亦可直接向编辑部订购(款从邮局寄本刊编辑部,邮政编码:100024,电话:010-65756595。E-mail: cjmb@public.bta.net.cn)。

邮发代号:2-55 国外刊号:BM507