维普资讯 http://www.cqvip.com

250-251

22

第22卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.3
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

12例骨肉瘤术后氨甲喋呤的治疗经验

临床学院骨科 向国元 R738.105

提 要 氨甲喋呤是骨肉瘤手术治疗的辅助疗法之一，但目前国内尚缺氨甲喋呤的标准用量。作者初步探索适合我国人民体质的氨甲喋呤用量。本文报告12例骨肉瘤用氨甲喋呤作辅助治疗的经验，一次用量500mg～5000mg，平均1400mg，小于国外用量。用药间隔时间为7～90天，平均20天。其中3例术后化疗时已有明显肺转移，化疗后，肺部转移瘤得到完全缓解2例，部分缓解1例，其中1例截肢平面的右股静脉内还有未消除的瘤栓，但在完全缓解的1年中，股部无肿瘤复发。12例中有2例已无瘤存活14年，另2例已无瘤健存近3年。以上结果说明上述氨甲喋呤的一次用量是有效的。

关键词 骨肉瘤；氨甲喋呤；化疗 药物疗法
中图分类号 R738.1；R730.53

骨肉瘤常早期经血路转移到远处，单纯进行截肢、关节解脱或保肢手术预后很差，术后五年生存率国内为14～20.6%[1,2]，本文作者随访22例仅4例（占18%）生存五年，国外Dahlin报告为20.3%[3]。但自1972年Jaffe等[4]采用大剂量氨甲喋呤及甲酰四氢叶酸钙解钙(以上简称HD-MTX-CF)疗法以来，骨肉瘤患者的五年生存率就大大提高，Glasser(1992)[5]报告采用T_7、T_{10}、T_{12}等化疗方案结合手术治疗的五年生存率为70%。作者自1980年3月对12例骨肉瘤采用手术及氨甲喋呤治疗，取得了初步经验。

1 临床资料和方法

男8例，女4例。年龄最大35岁，最小13岁。皆经临床、放射和病理确诊。股骨下段骨肉瘤共4例，其中经股中，上1/3交接处截肢3例，髋关节解脱术1例。胫骨上段骨肉瘤经股中段截肢6例。右腓骨上段骨肉瘤经股中段截肢1例。右眩骨近段骨肉瘤行瘤段切除及再植术1例。手术前、后用MTX-CF1例，术后用11例。用药前每个病例均检查血压、体重、身高、血常规及血小板、出凝血时间、肝、肾功能和心电图。用药前一天至第四天，每天给予5%碳酸氢钠100ml，及糖水2500ml左右。共使用MT×36次，每次最小剂量500mg，最大剂量5000mg。最少接受1次，最多6次，平均3次。每次间隔时间7～90天，平均21天。每次静脉内滴注氨甲喋呤后6小时，开始肌注甲酰四氢叶酸钙解毒，每次3mg，每6小时一次、每个病人共用8次。

2 副反应

2.1 消化道反应 恶心、呕吐和食欲下降常见。有10例早先病例是给予灭吐灵和其他对症处理。最后2例给予枢复灵或盐酸恩丹西酮，效果更好。

2.2 肝功能损害 仅1例GPT升至112单位，停药2周后恢复正常。

2.3 骨髓抑制 36次用药，白细胞降至3～5×10⁹/L，仅1例用药12天时降至2.5×10⁹/L。必要时可输新鲜血及时纠正。血小板也有不同程度降低，但没有1例发生过出血现象。

2.4 全身反应 发热和乏力常见，36次用药中、发热超过38～39°C者8次，其余均低于38°C一般持续3天左右自然下降。

2.5 未发生过急性肾功能衰竭和中毒死亡。

3 近期疗效评定标准

根据抗肿瘤药物疗效通用指标(试行草案)[6]，将疗效分为：1.完全缓解：肿瘤消失、持续一个月以上；2.部分缓解：病灶最大直径和最小直径的乘积缩小达50%，其他病灶无增大，持续超过一个月；3.稳定：病灶两径乘积缩小不足50%，增大不超过25%，持续超过一个月；4.进展：病灶两径乘积增加20%以上。

4 治疗结果

本组12例骨肉瘤随访至1997年4月，其中3例(例1，2，3)截肢术后开始化疗时有肺部转移灶，但化疗后完全缓解2例，部分缓解1例，例1维持效果1年，例2和例3个多月。其余9例在首次化疗时，未发现肺及其他部位有明显转移灶、例4行瘤段切

维普资讯 http://www.cqvip.com

除肢体再植术后只用一次MTX500mg，术后8月死于肺转移。例5术后用MTX化疗5次，现术后已无瘤生存16年又2月。例6和例7分别化疗3和4次，另加阿霉素90mg每次间隔60至90天，在开始化疗5和12月后死于肺转移。例8术后用MTX、阿霉素、顺铂、环磷酰胺、博莱霉素和放线菌素D化疗，每次间隔11～15天，仅生存3年又1月。例9术后用MTX化疗1次，已无瘤生存13年半。例10术前先用阿霉素、环磷酰胺、放线菌素D化疗，每次间隔10天，术后3月出现肺转移，15月后死亡。例11、12是1995年初治疗的病人，现已无瘤生存2年半。

5 讨论

5.1 MTX的用量问题 国外文献报道每次用量应当在120mg/kg以上，对多数病例来说，可以安全耐受，但Won Hoff等人[7]报道美国及加拿大用MTX治疗498例病人，与药物有关的死亡率平均为6%，主要MTX引起的骨髓抑制和肾功能衰竭。本组病例的MTX用量，大部分病例偏低，为500mg～1000mg/次，小于国外的用量，其目的是企图探索适合我国人民体质的MTX疗法。在使用化疗法时注意补液和尿的碱化，未出现MTX过量致死的病例。国内也没有MTX中毒死亡的报道。从例1的化疗过程来看，开始进行MTX治疗时，肺部有1.5×1.0CM²大的转移灶，同时截肢平面的右股静脉内还有瘤栓存在，截肢术后2月内，3次MTX的用量为16mg/kg或500mg/m²，没有达到国外所谓大剂量的要求，但却取得良好效果，肺部转移灶在第2次MTX治疗后已完全消失，达到完全缓解的标准1年以上，有瘤栓存留的截肢残端没有出现复发灶。另外从例2和例3来看，每次MTX的用量也只有500mg～1000mg，但有明显效果。这似乎可以说明：为了病人的安全起见，可以先以500mg/m²的剂量开始。为了避免产生耐药性，增加疗效，可以根据病人的具体情况，逐次加大MTX的用量。

5.2 用药间隔时间问题 根据肿瘤细胞动力学知识，恶性骨肿瘤经过外科手术(截肢、关节解脱、瘤段切除或保肢术)之后，转移到远处的微小转移病灶或残留的肿瘤细胞，经过几个倍增时间之后，又可长大到一定大小，这时发现胸片新出现瘤块影。手术附近肿瘤复发。为了改善预后，减少复发，术后1～2年内需要继续进行多次有效的化疗，以便不断消灭术后体内的病灶。不但要选用有效的化疗方案，而且用药的间隙时间应短于肿瘤的倍增时间，才能逐步使肿瘤细胞减少，最终消灭。骨肉瘤的倍增时间因人而异，在11～79天之间，平均47.9天[8]。1978年Jaffe提出[9]：如果手术时已有肉眼可见的转移灶，可用每周一次的方案，作为术后18～24个月内的辅助化疗。从本组病例也可看出，例1、2、3体内都有骨肉瘤转移病灶存在，都取得了不同程度的疗效；而例6、7术后虽进行了辅助化疗，但由于间隔时间长达60～90天，平均78.5天，虽每次MTX的用量已达到2500mg～3000mg，同时还加用过90mg阿霉素，但在第2次和第4次化疗时出现肺转移，並在开始化疗后第5月和第12月时死亡。从我们的实践中也体会到：只要病人全身情况许可，其监护试验完善，在必要的全身支持疗法保护下，应尽要可能缩短化疗的间隔时间，並增加化疗次数，争取得到更好的疗效。

5.3 本组病例采用了手术及MTX等化疗药物联合治疗，部分病例虽有肺转移，但近期效果好，如果坚持治疗，是有希望得到根治的。中断治疗、化疗时间短、次数少，均能影响提高五年生存率。

5.4 骨肉瘤患者不一定每例都对MQX敏感，作者认为应通过手术前使用MTX的疗效观察，例如疼痛是否减轻、病灶是否缩小、术中肉瘤组织送病检、了解肿瘤细胞坏死百分比来决定术后是否继续使用MTX。要达到这一目的，有条件的医院可用RosenT_{10}化疗方案[10]进行治疗。

参考文献

1.李国辉，等.新医学 1980;11:249
2.宋献文.创伤骨科参考资料1980;2:63
3.Dahlin DC.J Bone Joint Surg(Am) 1967;49:101
4.Jaffe N,et al.Cancer 1972;30:1627
5.Glasser DB,et al.Cancer 1992;69:698
6.孙 燕.中华肿瘤杂志1980;2:150
7.Von Hoff DD,et al.Cancer Treat Rep 1977;61:745
8.Band PR,et al.Cancer 1975;36:471
9.Jaffe N,et al.Cancer 1984;62:259
10.Rosen G,et al.Cancer 1982;49:1221

(收稿日期 1996-12-09)