

文章编号: 1672-3384 (2004)-06-0032-06

## 抗肿瘤治疗辅助药物研究新进展

【作者】董梅 冯奉仪

中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院 (北京 100021)

【中图分类号】R979.19

【文献标识码】B

随着化疗在肿瘤治疗中地位的不断提高以及越来越多新化疗药物的应用,人们对化疗不良反应的认识更加深刻。化疗的不良反应可以长期或暂时影响患者的生活质量,并且限制了治疗的剂量及疗程,严重者还会危及生命。基于以上原因,近年来化疗辅助药物有了长足的发展,并对化疗疗效的提高及不良反应的减轻作出了巨大的贡献。

### 1 5-羟色胺<sub>3</sub>受体拮抗剂

化疗引起的恶心、呕吐可分为急性反应、延迟性反应和预期性反应三类。急性反应是指化疗结束后24h以内发生的恶心、呕吐;延迟性反应是指24h以后发生的反应;预期性反应指既往接受过化疗的患者,受到视觉、味觉、嗅觉以及环境等多种与以往化疗刺激因素相关的影响而出现的恶心、呕吐反应。

自1987年开发出第一代高选择性5-羟色胺<sub>3</sub>(5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂恩丹西酮(Ondansetron, 枢复宁)以来,一批5-HT<sub>3</sub>拮抗剂的衍生物相继问世,如格拉司琼(Gramisetron, 康泉, 凯特瑞)、托烷司琼(Tropisetron, 呕必停)、拉莫司琼(Ramosetron, 奈西雅)、阿扎司琼(Azasetron, 苏罗同)和尚未在中国上市的Dolasetrone等。多数研究证明,这类药物在防治化疗所致急性呕吐方面有效率高、耐受性好,因此目前被大多数医生作为治疗急性呕吐的常用药物。

#### 1.1 中度致吐性药物所致恶心呕吐的治疗

5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂对中度致吐性药物所引起的恶心呕吐有确切疗效。单药应用时,恩丹西酮的完全控制率为50%~89%,格拉司琼为50%~76%,托烷司琼为75%左右,Dolasetrone为44%~83%。

Perez等<sup>[1]</sup>进行了一项大样本、随机、双盲的对照研究,探讨了静脉应用格拉司琼(10μg/kg)或恩丹西酮(32mg)预防环磷酰胺、阿霉素在初治乳腺癌患者中引起恶心、呕吐的疗效。这两种药的完全控制率分别为58%和62%,但恩丹西酮在24h内控制恶心呕吐方面略好于格拉司琼(48%和39%),48h再评价这两种药的疗效结果无差异(23%和28%)。

有作者<sup>[2]</sup>研究了口服格拉司琼与静脉应用恩丹西酮治疗初治癌症患者中度恶心呕吐的疗效。结果24h和48h后,2组的完全控制率相似,分别为73%、71%和59%、59%。提示口服用药与静脉用药在防治中度致吐性化疗所引起的恶心呕吐方面疗效相当。

#### 1.2 重度致吐性药物所致恶心呕吐的治疗

5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂对重度致吐性药物所引起的急性恶心、呕吐也有确切疗效。单药应用时,恩丹西酮的完全控制率为46%~58%,格拉司琼为46%~70%,托烷司琼为47%~73%,Dolasetrone为48%~57%。

Navari等<sup>[3]</sup>进行了一项双盲、随机、平行对照的研究,对比了格拉司琼和恩丹西酮在初治患者中的疗效。格拉司琼10μg/kg或40μg/kg,单次静脉注射;恩丹西酮0.15mg/kg,化疗前30min、化疗后4h、8h各静脉注射一次。两组的有效率分别为47%(格拉司琼10μg/kg)、48%(格拉司琼40μg/kg)和51%(恩丹西酮)。

另一项研究<sup>[4]</sup>对比了口服格拉司琼和静脉应用恩丹西酮在1054例接受顺铂(DDP)≥60mg/m<sup>2</sup>

化疗患者中的疗效。结果表明, 单次口服格拉司琼 2mg 与单次静脉应用恩丹西酮 32mg 的总有效率相似 (55% 和 58%)。提示对重度致吐性药物所引起的急性呕吐反应, 口服应用 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂与静脉用药同样有效。

### 1.3 延迟性反应的治疗

5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂对延迟性呕吐控制的有效率不显著, 仅在 50% 以下。意大利止吐研究组<sup>[5]</sup>对比了单用地塞米松或合用恩丹西酮对延迟性呕吐的作用。结果表明, 在化疗的第 2~5d, 单用地塞米松对中度致吐性药物引起的延迟性恶心呕吐也能取得与恩丹西酮合用同样的作用。并且通过对患者反应的分析表明, 控制延迟性恶心呕吐最好的办法是控制好急性恶心呕吐。

### 1.4 研究方向

5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂对中-重度致吐性化疗药物所引起的恶心呕吐有较好的疗效, 进一步的研究主要是提高止吐的疗效及解决延迟性呕吐的问题, 如不同 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂的联合应用、5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂与其他止吐药物的联合应用以及开发新型的止吐药。

## 2 造血细胞集落刺激因子

1985 年 Welte.K 成功地从人膀胱癌细胞株培养液中纯化并精制出 G-CSF (hG-CSF), 随后采用基因工程技术开发出 rhG-CSF (Filgrastin, 惠尔血和 Granocyte, 格拉诺塞特)。目前造血细胞集落刺激因子 (CSFs) 广泛应用于以下几方面。

### 2.1 预防常规剂量化疗所致的中性粒细胞减少

Crawford 等<sup>[6]</sup>对接受 CAE 方案 (环磷酰胺、阿霉素和足叶乙甙) 化疗的小细胞肺癌患者进行筛选, 给第一周期化疗后出现发热性中性粒细胞减少的患者在下一周期化疗后预防性应用 G-CSF, 结果第二周期的中性粒细胞减少的持续时间明显缩短 (第一周期为 6d, 第二周期为 2.5d), 而且由于中性粒细胞减少引起发热的比例也从 100% 下降到 23%。

### 2.2 治疗常规剂量化疗所致的中性粒细胞减少

关于 G-CSF 治疗化疗引起的发热性中性粒细胞减少的较大规模的研究是在澳大利亚进行的<sup>[7]</sup>。

所有化疗后出现发热性中性粒细胞减少的患者随机接受 G-CSF 12μg/(kg.d), 同时应用抗菌素或单用抗菌素治疗。结果显示, G-CSF 治疗组的中性粒细胞恢复到正常值的时间仅比对照组快 1d, 但患者发热的持续时间、应用抗菌素的时间均明显缩短, 治疗组的住院时间较对照组缩短 11d。

### 2.3 通过增加药物剂量和 (或) 缩短化疗间隔时间来增加化疗的剂量强度

化疗的剂量强度对提高疗效至关重要, 提高剂量强度在某些肿瘤中可明显提高缓解率, 如乳腺癌、恶性淋巴瘤等, 但同时骨髓抑制也更加严重。CSFs 可使化疗的剂量强度提高 8%~20%<sup>[8,9]</sup>。

国外多数临床研究表明, 应用 CSFs 可明显减轻由于提高化疗剂量强度所引起的白细胞减少的程度。提高剂量的同时, 避免化疗周期的延长或由于化疗毒性导致药物减量。

### 2.4 用于骨髓 (或) 外周血干细胞移植

对高剂量化疗合并自体骨髓或外周血干细胞移植的患者, CSFs 可明显缩短中性粒细胞减少持续的时间, 降低感染性并发症的发生率, 因此常用于骨髓或外周血干细胞移植后造血功能的恢复。同时, 在移植前的动员中, CSFs 合并化疗药物也是目前公认的一种有效方式。

### 2.5 研究方向

CSFs 在肿瘤中的应用应以判断肿瘤治疗最重要的指标——临床效益进行全面综合评估, 包括无病生存期、总生存期、生活质量、毒性、医疗费用及疗效等。国外正在进行 CSFs 在恶性淋巴瘤、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、睾丸肿瘤、神经母细胞瘤等恶性肿瘤治疗中应用的相关研究。国外的研究还初步显示 rhGM-CSF 除可治疗白细胞减少外, 还有调节免疫功能、抗微生物、抗肿瘤及炎症和促进创伤愈合的作用, 但尚需临床进一步证实。

## 3 双膦酸盐

骨转移在晚期恶性肿瘤中颇为常见, 常导致病人出现顽固性疼痛、病理性骨折、脊髓压迫及高钙血症等一系列并发症, 严重影响患者生活质量。对

骨转移患者的治疗,目前临床上除了常规的抗肿瘤治疗(化疗、放疗、同位素治疗)外,双膦酸盐类药物也是常用的药物之一。目前世界各地有 Etidronate、Clodronate (氯膦酸钠)、Tiludronate、Pamidronate (帕米膦酸钠)、Aledronate (阿伦膦酸钠)、Ibandronate、Zoledronate (唑来膦酸)等7种双膦酸盐类药物在晚期肿瘤患者骨转移疼痛、高钙血症及骨质疏松等不同情况下应用。

### 3.1 对有明确骨转移患者的疗效

双膦酸盐类药物对有明确骨转移的患者疗效肯定,主要是减少骨骼并发症如病理性骨折或脊髓压迫症和高钙血症。

在接受化疗的女性乳腺癌患者中,Hortobagyi等<sup>[10]</sup>选择了至少有一处有溶骨病变的382例患者,随机接受帕米膦酸钠90mg,或静脉给予安慰剂,每月1次,共12个月。在出现第一次骨骼并发症的时间方面,帕米膦酸钠组优于安慰剂组(中位时间分别为13.1月和7.0月, $P=0.005$ ),发生任何骨骼并发症患者的比例(分别为43%和56% $P=0.008$ )、疼痛程度改变( $P=0.046$ )和体力状态评分( $P=0.027$ )等方面,帕米膦酸钠组疗效均优于安慰剂组。48%的患者完成1年的研究性治疗后,继续随机接受治疗最长达2年。在总的骨骼并发症方面,帕米膦酸钠治疗组在15、18、21、24月时一直维持疗效优势。首次出现骨骼并发症的时间方面也显示了帕米膦酸钠组的优势(中位时间分别为7.0和13.9月, $P<0.001$ )。除了改善骨转移外,帕米膦酸钠不能延长生存。另外,长期用药未发现预期之外的不良反应。

两项随机分组研究证实了口服双膦酸盐治疗乳腺癌骨转移的价值。Patterson等<sup>[11]</sup>进行了随机、双盲、安慰剂对照的研究,观察口服氯膦酸钠1600mg/d与安慰剂对照治疗可评价的骨转移患者(未同时进行全身治疗)。结果显示氯膦酸钠组疗效显著优于安慰剂组,在总的高钙血症发生事件(28/52 $P<0.01$ )、椎体骨折发生率(84/124 $P<0.025$ )、椎体变形发生率(168/252 $P<0.001$ )等

几方面,氯膦酸钠均显示出明显优势。

### 3.2 对无明确骨转移患者的疗效

对仅有骨扫描异常,而无影像学确诊的骨破坏,或无局部疼痛的患者没有充分理由建议应用这类药物;对没有骨转移的患者,即使出现骨外其他器官的转移,也不应使用双膦酸盐类药物。

Kanis等<sup>[12]</sup>在133例复发乳腺癌但无骨转移证据的患者中进行了随机、双盲、安慰剂对照的临床研究,计划疗程为3年。氯膦酸钠组与安慰剂组相比,尽管前者骨转移患者数少于对照组(15/19),但无统计学上的显著差异。

Van Holten-Verzantvoort等<sup>[13]</sup>也对124例有高危因素(局部晚期或骨外转移)而无骨转移的乳腺癌患者进行了口服帕米膦酸钠300mg/d与安慰剂对照的小样本研究,结果显示,出现第一次影像学证实骨转移的时间和转移数目方面,两组无明显差异。

### 3.3 用于辅助治疗

双膦酸盐在辅助治疗方面作用的研究结果尚不一致。对于任何期别的非骨性病变,无论其将来出现骨转移的危险性有多高,目前均不推荐应用双膦酸盐。

### 3.4 用于控制疼痛

双膦酸盐的应用还不能代替目前癌痛的标准治疗——止痛药物和局部放疗。由于在对照研究中发现双膦酸盐对疼痛有轻度控制作用,因此对于全身治疗或放疗后仍有疼痛的患者可以应用双膦酸盐类药物。

### 3.5 唑来膦酸

20世纪90年代中期以来,帕米膦酸钠一直作为晚期肿瘤合并溶骨性骨转移的标准治疗,迄今为止,仅有唑来膦酸与帕米膦酸钠在治疗晚期乳腺癌合并骨转移进行过随机对照研究。唑来膦酸是一种新的双膦酸盐药物,在乳腺癌骨转移和多发性骨髓瘤患者中至少与帕米膦酸的疗效相当<sup>[14]</sup>,部分研究表明唑来膦酸在乳腺癌合并骨转移的治疗中疗效优于帕米膦酸<sup>[15]</sup>,两者的耐受性相当。另外,唑来膦酸仅需输注15min,使用方便,并且临床应用范围

广<sup>[16]</sup>, 因此在 2002 年已被美国 FDA 批准用于治疗  
和预防多发性骨髓瘤的骨骼并发症以及乳腺癌、前  
列腺癌、肺癌合并骨转移。

### 3.6 研究方向

对于多数有明确骨转移的癌症患者, 双磷酸盐  
类药物可提供有意义的支持治疗。进一步的研究应  
明确何时开始和停止治疗的临床指征、用药的疗  
程, 明确其作为辅助治疗在预防骨转移中的作用以  
及与其他方法综合治疗骨转移的应用。

## 4 氨磷汀

氨磷汀 (Amifostine, Ethylol) 是一种有机硫代  
磷酸盐, 其前体 WR-2721 产生的巯基可清除对细  
胞产生损伤的氧自由基。它与其他药物的不同之处  
在于它是广谱的细胞保护剂。临床前研究显示, 氨  
磷汀几乎可以选择性地保护所有正常组织 (除中枢  
神经系统以外), 而对肿瘤组织无保护作用。

氨磷汀在体内经碱性磷酸酶 (AKP) 活化后脱  
去磷酸化基团, 变为含游离巯基的活性代谢产物  
WR1605, 它可清除氧自由基从而修复损伤的分子。  
氨磷汀对正常组织的选择性保护作用主要因为正常  
组织可摄取更高浓度的游离巯基。

肿瘤组织通常由于生长旺盛而导致供血不足,  
细胞处于缺氧状态, pH 值较正常组织低, 血供不  
足以及较低的 pH 值使 AKP 不但在肿瘤细胞中含  
量少, 而且其活性大大降低。氨磷汀在正常组织中  
可以快速脱磷酸, 游离巯基的浓度较高, 而肿瘤组  
织的浓度较低。游离巯基一方面通过清除化疗药  
物产生的氧自由基、过氧化物 (氧自由基、过氧化物  
能损害细胞膜、DNA 及细胞内的其他成分), 另一  
方面可与铂类、烷化剂的活性部分结合或中和而保  
护正常组织。而由于肿瘤组织中游离巯基浓度低,  
因此不能得到保护。自由巯基在正常组织如骨髓、  
肾脏、唾液腺和心脏中的浓度可达到肿瘤组织中浓  
度的 100 倍。

### 4.1 用于减轻化疗导致的肾毒性

肾毒性在化疗的合并症中并不常见, 但是一旦  
出现即很严重。肾毒性是 DDP 的主要剂量限制性

毒性。在氨磷汀的Ⅲ期临床研究中<sup>[17]</sup>, 2 424 例晚  
期卵巢癌患者随机接受相同剂量的环磷酰胺、DDP  
合用或不合用氨磷汀 ( $910\text{mg}/\text{m}^2$ ), 氨磷汀治疗组  
有 10% 的患者出现肌酐清除率下降, 而对照组为  
40%。二组的肿瘤缓解率和中位生存期相近。因  
此, 美国 FDA 将减轻化疗所致的肾毒性作为氨磷  
汀的首要适应证。

### 4.2 减轻化疗导致的血液学毒性

氨磷汀可明显减轻化疗所致的粒细胞减少症。  
在上述的Ⅲ期临床研究中<sup>[17]</sup>, 氨磷汀治疗组出现 4  
度粒细胞减少的患者为 10%, 而对照组为 21%  
( $P=0.019$ ), 氨磷汀组患者的住院日也显著减少  
(分别为 111d 和 284d,  $P=0.031$ )。

### 4.3 减轻化疗导致的神经毒性和耳毒性

实验研究显示氨磷汀能降低细胞毒性化疗药  
物的神经毒性和耳毒性, 但目前的临床研究不足以证  
明氨磷汀能够减轻 DDP 和紫杉类药物引起的神经  
毒性和耳毒性。

### 4.4 不良反应

总的来说耐受性良好。主要的不良反应为低血  
压。发生低血压的机制尚不清楚, 仅有 5% 以下的  
患者由于低血压需要降低药物剂量。其他不良反应  
包括恶心、呕吐、头晕、热感、轻度嗜睡、口中有  
金属味, 偶有过敏反应。也有一过性低钙血症的报  
道, 可能是由于氨磷汀对甲状旁腺素的抑制以及直  
接抑制骨吸收的作用导致的。

### 4.5 用法用量

氨磷汀的推荐剂量为  $910\text{mg}/\text{m}^2$ , 溶于 0.9% 的  
氯化钠溶液。于化疗前 30min, 静脉滴注 15min。  
由于可能会出现低血压, 因此患者应在输注过程中  
保持卧位, 并每隔 3~5min 测血压一次。如果患者  
的血压明显下降或出现相关症状, 应立即停止输  
注。低血压一般发生在输注将近结束时, 停药同时  
维持补液, 患者的血压大多会自行恢复。由于氨磷  
汀有胃肠道反应, 用药前可应用止吐药物。

## 5 白介素-11

化疗引起的血小板减少是一个一直都未解决的

问题,虽然输注血小板可暂时缓解血小板减少,但这种作用仅是暂时的,同时还可能出现其他不良反应,如感染、输血反应、抗体产生等。因此临床上对促进血小板生长因子的需要十分迫切。

在寻找血小板生长因子的过程中,人们陆续发现了TPO(促血小板生长素)、干细胞因子(c-kit片段)、白细胞介素1、3、6、11和GM-CSF,其中白介素-11(IL-11)显示了较好的作用。重组人的IL-11(rhIL-11)由美国Genetics Institute(GI)公司研制成功,1997年11月经FDA批准上市,商品名为Neumega,它是惟一获准上市的治疗化疗导致血小板减少症的有效药物。

### 5.1 生物学特性和药理作用

人体内的IL-11是由原始骨髓基质细胞系产生的,它能刺激原始造血干细胞的生长,并能促进巨噬细胞前体细胞的分化和成熟。动物实验表明,IL-11能促进血小板计数的恢复,并能缓解骨髓抑制动物的血小板减少症。

Neumega是重组人的IL-11,通过基因工程技术,在大肠杆菌中通过DNA重组方法生产。它由177个氨基酸组成,分子量为1900D,无糖基化。rhIL-11与天然的178个氨基酸的IL-11比较,末端仅少一个脯氨酸,但两者在体内和体外的活性没有差别。临床前研究表明,在rhIL-11作用下,体内发育成熟的巨核细胞在超微结构上是正常的,形成的血小板在形态、功能和寿命方面也与正常的小血小板相同。

### 5.2 临床研究

最早开展的一项多中心、随机、安慰剂对照的临床研究明确了rhIL-11的作用<sup>[17]</sup>。93例已接受过1个周期化疗的患者入组,这些患者在第1周期的化疗中,均因为严重的血小板减少接受过血小板输注。入组患者随机分为3组:第2周期化疗后分别接受rhIL-11 50 $\mu$ g/kg、25 $\mu$ g/kg和安慰剂治疗共14~21d。结果接受50 $\mu$ g/kg rhIL-11治疗的17例患者中8例没有因为血小板减少再一次接受血小板输注,而安慰剂组的28例患者中仅有1例

没有接受血小板输注,其余的27例患者均因为血小板计数 $\leq 20\,000/\text{mm}^3$ 而接受血小板输注( $P < 0.05$ )。提示rhIL-11 50 $\mu$ g/kg能显著减少由于血小板降低而输注血小板事件的发生。

另一组77例乳腺癌患者中<sup>[19]</sup>,所有患者均接受同样的化疗方案:CTX 3 200mg/m<sup>2</sup> + ADM 75mg/m<sup>2</sup>,治疗中均使用G-CSF。患者随机接受rhIL-11 50 $\mu$ g/kg或安慰剂治疗。结果rhIL-11治疗组的40例患者中仅有13例(32.5%)由于血小板减少接受血小板输注,而对照组的37例患者中有22例(59%)接受血小板输注( $P = 0.03$ )。既往未作过化疗的患者,由于血小板减少接受血小板输注在治疗组和对照组分别为27%和41%;既往作过化疗的患者则分别为36%和87.5%,表明rhIL-11在经过多次化疗后出现血小板减少症的患者中仍能获得更好的疗效。同时,它还能缩短血小板计数恢复到50 000/mm<sup>3</sup>以上的时间(9.3d和13.0d,  $P = 0.01$ )。

Saitoh M等<sup>[20]</sup>研究表明,在接受卡铂治疗的Lewis肺癌小鼠中,rhIL-11不但能够提高血小板最低点并加速血小板减少症的恢复,而且不影响抗肿瘤药物的疗效,临床研究中这一点也得到广泛证实。

### 5.3 不良反应

主要不良反应为水钠潴留,患者可出现周围性水肿、呼吸困难,严重者出现胸水、腹水、心包积液。水钠潴留可导致血红蛋白、红细胞计数下降,有时患者还需输注红细胞。注射局部可出现疼痛、红肿,还有少数患者出现皮疹、厌食、暂时性视力模糊(由视神经乳头水肿所致)、抗体形成、过敏等。部分患者出现心血管方面的不良反应,如心律不齐、晕厥、心动过速、房颤等<sup>[18,19]</sup>。

### 5.4 用法用量

rhIL-11一般在化疗完成后6~24h开始皮下注射,剂量为25~50 $\mu$ g/kg,每日一次,连用14d,或直到血小板最低点过后计数 $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ 方可停药。往往注射5~9d左右血小板数量开始上升,停止给药后连续7d血小板仍继续上升,并于14d内恢复至基数水平。

## 【参考文献】

- [1] Perez EA, Lembersky B, Kaywin P, et al. Intravenous (IV) granisetron vs ondansetron in the prevention of cyclophosphamide-doxorubicin-induced emesis in breast cancer patients: a double blind crossover study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996, 15: 543 (abstr.1764)
- [2] Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, et al. Comparison of single dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol*, 1998, 16 (2): 754~760
- [3] Navari R, Gandara D, Hesketh P, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin induced emesis. *J Clin Oncol*, 1995, 13 (5): 1242~1248
- [4] Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 1998, 16 (4): 1568~1573
- [5] The Italian group for antiemetic research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med*, 2000, 342 (21): 1554~1559
- [6] Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer (r-metHuG-CSF). *N Engl J Med*, 1991, 325 (3): 164~170
- [7] Maher D, Green M, Bishop J, et al. Randomized, placebo controlled trial of filgrastim (r-metHuG-CSF) in patients with febrile neutropenia (FN) following chemotherapy (CT). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1993, 12: 434 (abstr.)
- [8] Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer*, 1993, 29A (3): 319~324
- [9] Gebbia V, Testa A, Valenza R, et al. A prospective evaluation of the activity of human granulocyte-colony stimulating factor on the prevention of chemotherapy-related neutropenia in patients with advanced carcinoma. *J Chemother*, 1993, 5 (3): 186~190
- [10] Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med*, 1996, 335 (24): 1785~1791
- [11] Patterson AHG, Powel TJ, Kanis JA, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*, 1993, 11 (1): 59~65
- [12] Kanis JA, Powles T, Paterson AHG, et al. Clodronate decrease the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone*, 1996, 19 (6): 663~667
- [13] Van Holten-verzantrvoort AT, Hermas J, Beex LV, et al. Does supportive pamidronate treatment prevent or delay the first manifestation of bone metastases in breast cancer patient? *Eur J Cancer*, 1996, 32A (3): 450~454
- [14] Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer*, 2001, 7: 377~387
- [15] Rosen LS, Gordon D, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast cancer patients with at least 1 osteolytic lesion. *Cancer*, 2004, 100 (1): 36~43
- [16] DesHarnais Castel L, Bajwa K, Markle JP, et al. A micro-costing analysis of zoledronic acid and pamidronate therapy in patients with metastases bone disease. *Support Care Cancer*, 2001, 9: 545~551
- [17] Kemp G, Rose P, Lurain J, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: Results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 1996, 14 (7): 2101~2112
- [18] Tepler I, Elias L, Smith II JW, et al. A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy. *Blood*, 1996, 87 (9): 3607~3614
- [19] Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA, et al. Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin. *J Clin Oncol*, 1997, 15 (11): 3368~3377
- [20] Saitoh M, Taguchi K, Momose K, et al. Recombinant human interleukin-11 improved carboplatin-induced thrombocytopenia without affecting antitumor activities in mice bearing lewis lung carcinoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002, 49: 161~166