

· 临床研究 ·

聚乙二醇化人重组粒细胞刺激因子防治乳腺癌化疗后骨髓抑制的临床研究

尤赛男¹, 丁磊², 孟浩杰², 杨宇欣², 陈锐¹, 查小明^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院乳腺病科, ²第一临床医学院, 江苏 南京 210029

[摘要] **目的:**通过研究乳腺癌患者化疗后血常规的动态变化,分析聚乙二醇化人重组粒细胞刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, PEG-rhG-CSF)的药物疗效和作用时间。**方法:**在65例需接受辅助化疗的乳腺癌患者首次及后续化疗后分别于不同时间段注射PEG-rhG-CSF,并动态监测患者血常规数值。**结果:**患者首次化疗后外周血白细胞和中性粒细胞计数的最低点出现在第10天左右,经治疗性使用PEG-rhG-CSF后,外周血白细胞和中性粒细胞计数在3~5 d内基本恢复正常水平。同时在后续化疗过程中预防性注射PEG-rhG-CSF可显著降低Ⅲ/Ⅳ骨髓抑制发生率。**结论:**乳腺癌患者在化疗后第10天骨髓抑制最明显,因而在化疗后第10天检测血常规较为合理。同时预防性使用PEG-rhG-CSF可以降低骨髓抑制的发生率,对于已经出现Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制的患者,仍可以使用,大多数患者在3~5 d内骨髓抑制即可控制。

[关键词] 乳腺癌;辅助化疗;骨髓抑制;PEG-rhG-CSF

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)05-693-04

doi:10.7655/NYDXBNS20200514

The clinical study on the prevention and treatment of myelosuppression after chemotherapy for breast cancer with different administration time of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor

YOU Sainan¹, DING Lei², MENG Haojie², YANG Yuxin², CHEN Rui¹, ZHA Xiaoming^{1*}

¹Department of Breast Surgery, ²School of Clinical Medicine, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to analyze the effect and duration of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) by studying the dynamic changes of blood routine in breast cancer patients after chemotherapy. **Methods:** A total of 65 breast cancer patients who needed adjuvant chemotherapy were included. Patients were injected with PEG-rhG-CSF at different time period after the first and subsequent chemotherapy, and the patient's blood routine results were dynamically monitored. **Results:** The lowest point in the white blood cell (WBC) count and neutrophil count (NC) occurred around the 10th day after the first chemotherapy. After the injection of PEG-rhG-CSF, WBC and NC mostly returned to normal levels within 3-5 days. Prophylactic injection of PEG-rhG-CSF in subsequent chemotherapy significantly reduced the incidence of Ⅲ/Ⅳ myelosuppression. **Conclusion:** Myelosuppression will be the most severe in breast cancer patients on the 10th day after chemotherapy. Therefore, it is rational to test blood routine on the 10th day after chemotherapy. Prophylactic injection of PEG-rhG-CSF can reduce the incidence of myelosuppression. PEG-rhG-CSF can still be used in patients with Ⅲ and Ⅳ myelosuppression, and most patients will be cured within 3-5 days.

[key words] breast cancer; adjuvant chemotherapy; myelosuppression; PEG-rhG-CSF

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05):693-696]

[基金项目] 北京希思科临床肿瘤学研究基金会(Y-sy2018-077, Y-JS2019-096);南京医科大学2019大学生创新训练计划项目
*通信作者(Corresponding author), E-mail: njzhaxm@njmu.edu.cn

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,近年来其发病率显著上升且渐趋年轻化。化疗作为一种系统性治疗,可以显著提高患者的无病生存率和总生存率^[1]。但化疗在杀灭肿瘤细胞的同时,也会杀伤正常细胞。骨髓抑制是化疗最常见的不良反应之一,部分患者因骨髓抑制推迟化疗甚至放弃化疗^[2]。中性粒细胞减少症是化疗后骨髓抑制最常见、最严重的类型,一旦发生可能会增加患者的感染风险,部分患者甚至会出现发热性中性粒细胞缺乏(febrile neutropenia, FN)^[3]。发热性中性粒细胞缺乏是指中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC) $<0.5 \times 10^9/L$,或ANC $<1.0 \times 10^9/L$ 且预计在48 h内ANC $<0.5 \times 10^9/L$,同时患者单次口腔温度 $\geq 38.5^\circ C$ 或 $\geq 38^\circ C$ 且持续1 h以上,或腋下温度 $>38.5^\circ C$ 持续1 h以上^[4]。有相关研究报道,化疗患者出现FN的几率为8%左右, FN会导致患者住院时间延长,部分患者可能会出现严重感染甚至死亡^[5]。重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)是防止化疗引起的ANC减少的有效药物之一^[6-7]。由于其半衰期短,需每日给药,患者常很难坚持治疗。聚乙二醇化人重组粒细胞集落刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, PEG-rhG-CSF)是聚乙二醇与粒细胞集落刺激因子结合后的产物,其血浆半衰期长且血药浓度稳定,一般在化疗后24~48 h预防性使用,可以显著降低患者骨髓功能抑制的发生率。然而我们在乳腺癌的化疗工作中发现,不同化疗药物对骨髓抑制的程度和时间均有不同,故不同化疗方案、不同时间段所使用的PEG-rhG-CSF的疗效或许有差别^[8]。另外,本课题组在前期工作中也发现,乳腺癌患者在使用PEG-rhG-CSF后1~2 d,白细胞(white blood cell, WBC)会一过性升高至 $(30\sim 50) \times 10^9/L$,其后逐渐下降。为此本研究方案通过随机、队列临床研究,根据患者化疗后不同时间段使用PEG-rhG-CSF随访的血常规结果,得出患者化疗后骨髓抑制发展趋势,以及PEG-rhG-CSF的药物效应及作用时间,为进一步优化乳腺癌患者化疗后ANC减少及FN的防治提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究纳入2018年6月—2019年6月本科收治的65例乳腺癌化疗患者。入组标准:年龄 (50.8 ± 8.8) 岁(30~73岁);患者术前常规病理穿刺确诊为浸

润性乳腺癌, TNM分期I~II期;化疗方案为表柔比星(epirubicin)联合环磷酰胺(cyclophosphamide),即EC方案:表柔比星 $(90 \text{ mg}/\text{m}^2)$ 、环磷酰胺 $(600 \text{ mg}/\text{m}^2)$, 21 d为1个周期;所有患者每次化疗前需常规检查血常规及生化等各项指标,外周血WBC计数均 $>4.0 \times 10^9/L$,ANC $>2.0 \times 10^9/L$,心电图、超声心动图以及肝肾功能未见异常,方能予以化疗。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

排除标准:存在血液疾病患者;存在原发性骨肿瘤、转移性骨肿瘤患者;存在免疫性疾病;存在严重脏器疾病;存在精神疾病;无法全程参与本次研究。

1.2 方法

患者在首次化疗前1 d及化疗后第6、8、10、12、15、21 d规律行血常规检查(21 d为1个化疗周期,化疗前1 d及化疗后6、8、10、12、15 d,依次记为D0、D6、D8、D10、D12、D15、D21),结果记录为实验组数据;同时,对患者化疗期间的骨髓抑制程度进行评估,具体分为I、II、III、IV级^[7]。若患者出现III级及以上骨髓抑制,则记录为不良事件并注射长效PEG-rhG-CSF(津优力,河北石药集团有限公司)6 mg,密切关注血常规结果及患者临床表现。若出现III、IV度ANC减少伴体温超过 $38.3^\circ C$ 或 $38.0^\circ C$ 持续1 h以上,则加用抗生素预防感染,保证患者安全渡过化疗间歇期。所有患者下一疗程改为预防性注射PEG-rhG-CSF,并复查血常规结果,设置为对照组数据,分析两组出现骨髓抑制及FN发生率。

观察并记录:①首次化疗结束到ANC出现最低值的时间;②在治疗性使用PEG-rhG-CSF后,III、IV度骨髓抑制的患者恢复正常所需时间;③首次化疗及第2次化疗中,III、IV度骨髓抑制以及FN出现的时间和频率。

1.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0进行分析,根据观察指标不同和数据不同,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者化疗后外周血WBC和ANC计数下降达最低点时间

患者首次化疗后的外周血WBC和ANC计数的最低点出现在第10天左右。入组患者在化疗后8~15 d之内血常规下降到达最低点,76.92%患者血WBC和ANC计数在第10天到达最低点,65例患者

平均最低时间点为化疗后(10.34±1.46)d,中位时间是10 d。由此得出,大部分患者化疗后骨髓抑制程度在第10天到达峰值,其后缓慢恢复。

2.2 首次化疗后骨髓抑制的发展及恢复趋势

患者化疗后约10 d出现Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制,在治疗性使用PEG-rhG-CSF后,血常规在3~5 d内基本恢复正常水平。65例患者化疗后的WBC和ANC在化疗后10 d左右达到曲线的最低点,WBC(1.97±0.97)×10⁹/L、ANC(0.77±0.55)×10⁹/L,处于Ⅲ度骨髓抑制的状态。第10天出现Ⅲ/Ⅳ度骨髓抑制后,皮下注射6 mg PEG-rhG-CSF,WBC和ANC开始缓慢恢复,第12天已经基本脱离Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制状态,第15天达到正常水平及以上,之后缓慢下降至基础水平(图1)。

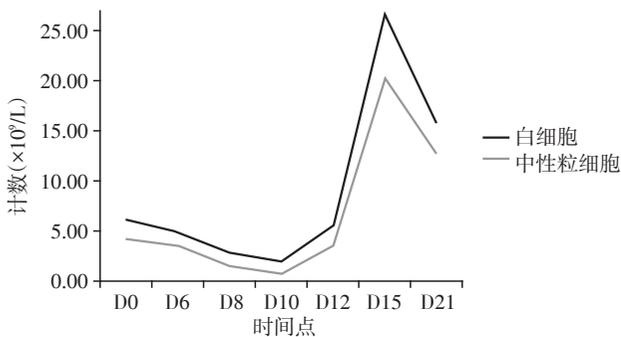


图1 首次化疗后血时间点常规平均值动态监测曲线

Figure 1 Dynamic monitoring curve of blood routine average after first chemotherapy

2.3 两次化疗后骨髓抑制以及FN发生率的比较

根据对患者化疗后骨髓抑制以及发热情况的动态监测,第2疗程预防性使用PEG-rhG-CSF,可显著降低Ⅲ/Ⅳ度骨髓抑制发生率,但对降低FN发生率无明显疗效。对照组患者预防性使用PEG-rhG-CSF后,Ⅲ度骨髓抑制发生率为15.4%,实验组Ⅲ度骨髓抑制发生率为53.8%,两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$);预防性使用PEG-rhG-CSF后对照组患者Ⅳ度骨髓抑制发生率为10.8%,实验组患者为44.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组65例患者出现FN的比例为13.8%;对照组患者预防性使用PEG-rhG-CSF后,65例患者出现FN的比例为10.8%,两者差异无统计学意义($P > 0.05$),证明预防性使用PEG-rhG-CSF对降低FN发生率无明显疗效(表1)。

3 讨论

在乳腺癌的治疗过程中,化疗占据着重要地位,化疗作为一种全身系统性治疗,可以显著延长

表1 患者骨髓抑制以及FN的发生情况

Table 1 Recurrence of myelosuppression and FN in patients [n(%)]

组别	I / II	III	IV	FN
实验组(n=65)	1(1.5)	35(53.8)	29(44.7)	9(13.8)
对照组(n=65)	48(73.8)	10(15.4)	7(10.8)	7(10.8)
P值	0.045	0.035	0.047	0.560

乳腺癌患者的无病生存率和总生存率。化疗后骨髓抑制是一种常见的化疗不良反应,最严重的表现是ANC减少,增加了患者化疗后感染甚至死亡的风险^[9]。蒽环类药物联合环磷酰胺是乳腺癌常用的化疗方案之一,此方案推荐首次化疗后如发生严重骨髓抑制的患者,则后续化疗于24~48 h内预防性使用rhG-CSF。另外,本课题组在前期工作中发现,在乳腺癌患者用药后1~2 d,白细胞会一过性升高至(30~50)×10⁹/L,其后逐渐下降。不同化疗药物对骨髓抑制的程度和时间均有不同,故不同病情、不同化疗方案所使用的PEG-rhG-CSF的疗效或许有差别。本研究对比了EC方案化疗后是否预防性使用PEG-rhG-CSF以及不同时间段使用PEG-rhG-CSF的患者血常规检测结果,证明预防性使用PEG-rhG-CSF可以显著提高患者的外周血白细胞计数和中性粒细胞绝对值,降低Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制的发生率,确保患者能够及时、足量地完成化疗。但是本研究结果显示,预防性使用PEG-rhG-CSF在降低FN的发生率上无显著获益,可能与本研究对象例数较少有关^[10]。

对于化疗所致的骨髓功能抑制程度,本研究通过对化疗后患者的WBC以及ANC的多点监测,证实患者的白细胞计数以及中性粒细胞计数的最低点出现在化疗后10 d左右,大部分处于Ⅲ度骨髓抑制的状态。故无论患者是否预防性使用了PEG-rhG-CSF,皆建议化疗第10天检测血常规,判定患者是否存在严重骨髓抑制,以及PEG-rhG-CSF预防作用是否达到预期,以免贻误病情。目前国内外很少有此类研究,且临床工作中,也并未对患者的骨髓抑制情况进行实时监测,患者往往出现发热后,才至医院确诊骨髓抑制。因此,本研究结果可为临床及科研工作提供参考与建议。同时本研究证明,在患者出现Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制时,PEG-rhG-CSF可以作为治疗用药。在治疗性注射PEG-rhG-CSF后,白细胞以及中性粒细胞开始缓慢恢复,3 d内基本脱离Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制状态,5 d内即可达到正常水平及以上。故临床工作中如出现化疗后Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制,可以皮下注射PEG-rhG-CSF,白细胞在3~5 d内基本恢复

正常水平。此为本研究另一项重要临床突破,为化疗后患者提供了一个新的选择,相对于连续注射短效制剂,PEG-rhG-CSF可使患者在更少的痛楚下接受骨髓抑制治疗^[11]。同时,由于长效制剂的平稳释放,患者发热、乏力、骨骼肌肉疼痛等情况也较少出现^[12]。本研究结果还可以证实:使用PEG-rhG-CSF后5 d内患者的外周血WBC计数出现一过性地升高,随后逐渐下降。另外,根据本研究结果我们猜想是否可以延迟预防性使用PEG-rhG-CSF的时间,如在化疗阶段的第5天预防性应用PEG-rhG-CSF,即可提高患者化疗后第8~10天的外周血WBC计数水平,降低骨髓抑制以及FN的发生率,以此来降低化疗所致不良反应的发生率,提高患者的生存质量。但目前尚缺乏大数据随访对照,无法证实此方案是否可行。

综上所述,乳腺癌患者EC方案化疗后预防性使用PEG-rhG-CSF可以显著提高患者的外周血WBC计数和ANC,降低Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制的发生率,能够使患者及时、足量地完成化疗。患者的WBC和ANC在化疗后10 d左右达到曲线的最低点,故预防性使用PEG-rhG-CSF后,应于化疗第10天检测血常规,判定患者是否获得充分的骨髓抑制预防。对于已经出现Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制的患者,仍可以皮下注射PEG-rhG-CSF,3~5 d内骨髓抑制即可控制。至于是否需要延迟预防性使用PEG-rhG-CSF的时间,目前尚无循证医学理论指导,尚需临床工作者进一步研究。本研究为单中心临床研究,入组对象较少且均为浸润性乳腺癌患者,行EC化疗方案,化疗药物毒性大,不良反应明显。本研究样本量较小,缺乏同期对照,偏倚较大,仅代表本中心现状,尚需大样本进一步探究。

[参考文献]

[1] 张岭,王珏,陈锐,等.紫杉醇与白蛋白结合型紫杉醇在HER2阴性乳腺癌新辅助化疗中的疗效研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(6):807-811
[2] 苏惠玉.重组人粒细胞集落刺激因子骨髓支持治疗在乳腺癌化疗后使用的时机研究[J].中国药物与临床,

2019,19(16):2831-2832
[3] Daniel W W, Gregory K E, Frank A V, et al. Accelerated partial breast irradiation: A dosimetric comparison of three different techniques [J]. Brachytherapy. 2005; 4(2):121-129
[4] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, BALASSANIAN R, et al. Invasive breast cancer version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. JNCCN, 2016, 14(3):324-354
[5] 石远凯,何小慧,杨晟,等.聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少症的多中心随机对照Ⅱ期临床研究[J].中华医学杂志,2006,86(48):3414-3419
[6] SIBEL H, ISMAIL S, MEHMET H D, et al. The effect of gradual increment in rhG-CSF dose on stem cell yields in patients with multiple myeloma mobilized with intermediate dose cyclophosphamide plus rhG-CSF [J]. Transfus Apher Sci, 2014, 50(1):71-74
[7] Khan T H, Shahidullah M, Mannan M A, et al. Effect of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) for the treatment of neonates in presumed sepsis with neutropenia [J]. Mymensingh Med J, 2012, 21(3):469-474
[8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J].中国癌症杂志,2017,27(9):20-84
[9] 李惠平,樊征夫,郑虹,等.聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子初级与次级预防化疗后中性粒细胞减少的有效性和安全性临床研究[J].中国肿瘤临床,2019,46(14):739-744
[10] 石远凯,许建萍,吴昌平,等.聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少症的多中心上市后临床研究[J].中国肿瘤临床,2017,44(14):679-684
[11] WEIWEI H, JIAN L, YI Z, et al. Randomized controlled clinical trial of polyethylene glycol recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of neutropenia after chemotherapy for breast cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 82(4):607-613
[12] 陈燕妮,黄新艳,许银燕,等.粒细胞集落刺激因子在乳腺癌化疗中预防性应用分析[J].中国医院药学杂志,2018,38(8):854-858

[收稿日期] 2019-10-27