

重组人粒细胞集落刺激因子预防乳腺癌 化疗后骨髓抑制的疗效分析

李娇 张晟 张瑾

天津医科大学肿瘤医院乳腺三科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国天津乳腺癌防治研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津 300060

[摘要] **背景与目的:** 骨髓抑制是化疗最严重的不良反应, 以中性粒细胞减少最常见。重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)能诱导造血祖细胞向中性粒细胞分化, 并调节中性粒细胞的功能活性, 可用于肿瘤化疗后严重的中性粒细胞缺乏症, 以保证原计划化疗方案的完成。本文旨在了解应用rhG-CSF治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制的疗效以及预防性作用。**方法:** 采用回顾性调查方法, 筛选出在天津医科大学肿瘤医院进行多西紫杉醇(docetaxel)75 mg/m²、表柔比星(epirubicin)65 mg/m²与环磷酰胺(cyclophosphamide)500 mg/m²(TEC)化疗方案的浸润性乳腺癌患者, 在第1个周期末次给药后24~48 h内给予rhG-CSF为预防组, 以24~48 h内未给予rhG-CSF为对照组, 评估2组化疗后骨髓抑制的发生情况以及用药的安全性。**结果:** 在预防组60例患者中, 外周血白细胞(white blood cell, WBC) $<4.0 \times 10^9/L$ 的发生率为25.0%, 中性粒细胞绝对数(absolute neutrophil count, ANC) $<2.0 \times 10^9/L$ 的发生率为23.3%; 在对照组60例患者中, WBC $<4.0 \times 10^9/L$ 的发生率为78.3%, ANC $<2.0 \times 10^9/L$ 的发生率为73.3%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。2组的化疗延迟率分别为5.0%和25.0%($P = 0.002$), 化疗延迟时间分别为(2.33 ± 0.58) d和(3.73 ± 0.80) d($P = 0.011$), 差异均有统计学意义。预防组发热性中性粒细胞减少症(febrile neutropenia, FN)的发生率为1.7%, 对照组FN的发生率为20%, 预防组明显低于对照组($P = 0.001$)。2组对血红蛋白(hemoglobin, Hb)与血小板(platelets, PLT)水平均无显著影响($P = 0.547$; $P = 0.285$)。预防组rhG-CSF用药后不良反应的发生率为8.3%, 而对照组为21.6%, 差异有统计学意义($P = 0.041$)。**结论:** 对于浸润性乳腺癌患者, 在第一周期化疗后24~48 h内预防性给予rhG-CSF, 能降低白细胞减少症的发生, 减轻骨髓抑制的程度及持续时间, 降低FN的发生风险, 并且能减少rhG-CSF用药不良反应的发生。

[关键词] 重组人粒细胞集落刺激因子; 骨髓抑制; 粒细胞减少症; 预防性用药

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.12.008

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)12-0925-06

Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on bone marrow depression in breast cancer patients after the chemotherapy LI Jiao, ZHANG Sheng, ZHANG Jin (The Third Department of Breast Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, China Tianjin Breast Cancer Prevention, Treatment and Research Center, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Tianjin 300060, China)

Correspondence to: ZHANG Jin E-mail: zhangjin@tjmuch.com

[Abstract] **Background and purpose:** Bone marrow depression is the severest chemotherapy toxicity and neutropenia is a common complication of myelosuppressive chemotherapy. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) stimulates the development of hematopoietic progenitor cells to neutrophils and modulates the actions of neutrophils and it can be used for severe neutrophil deficiency after chemotherapy in order to ensure the completion of the planned chemotherapy regimens. To evaluate the prophylactic effect of rhG-CSF used for chemotherapy-induced myelosuppression in Chinese breast cancer patients. **Methods:** Breast cancer patients who were taken docetaxel 75 mg/m², epirubicin 65 mg/m² and cyclophosphamide 500 mg/m² (TEC) standard chemotherapy regimen were selected

in the retrospective study. Prophylactic group was preventively treated with rhG-CSF between 24-48 h after the first chemotherapy, and control group was not prophylactically treated with rhG-CSF. We would analysis the difference between 2 groups on myelosuppression induced by chemotherapy. **Results:** Among the 60 cases in prophylactic group, the rate of leukopenia was 25.0% and the rate of neutropenia was 23.3%. While, in the control group of 60 patients, the rates of leukopenia and neutropenia respectively were 78.3% and 73.3%. The difference between the 2 groups was statistically significant ($P<0.01$). Chemotherapy delayed rates in 2 groups were 5.0% and 25.0% respectively ($P=0.002$). Delayed time was 2.33 ± 0.58 days and 3.73 ± 0.80 days, respectively ($P=0.011$), showing significant differences between the 2 groups. The incidence of febrile neutropenia in prophylactic group was 1.7%, and the control group was 20%. The prophylactic group was significantly lower than the control group ($P=0.001$). rhG-CSF had no effect on the levels of hemoglobin and platelets ($P=0.547$; $P=0.285$). The adverse reactions incidence of prophylactic group was 8.3%, while the control group was 21.6%. The difference between the 2 groups was statistically significant ($P=0.041$). **Conclusion:** The application of rhG-CSF prophylactically in breast cancer patients after the chemotherapy can reduce the occurring rate of leukopenia, improve the decline of white blood cell and absolute neutrophil count, shorten the duration of chemotherapy-induced bone marrow depression, and reduce the risk of febrile neutropenia. Prophylactic drug use can reduce the adverse reactions of rhG-CSF.

[Key words] Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; Myelosuppression; Leucopenia; Prophylactic drug use

乳腺癌目前已经成为全球女性发病率最高的恶性肿瘤,严重影响着女性的生命和健康^[1]。化疗是乳腺癌主要的全身治疗手段之一,是利用药物杀死肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞生长繁殖与促进肿瘤细胞分化的一种治疗方式。但化疗药物会引起许多不良反应,其中骨髓抑制一直是化疗的限制性不良反应。骨髓抑制常表现为白细胞及中性粒细胞减少^[2],制约着化疗剂量强度和化疗周期的实现,影响肿瘤的缓解率与治愈率。当中性粒细胞数 $<0.5\times 10^9/L$ 或 $<1.0\times 10^9/L$,但预计在48 h后会下降至 $0.5\times 10^9/L$ 以下及口测温度 $>38.3\text{ }^\circ\text{C}$ 或 $\geq 38.0\text{ }^\circ\text{C}$ 持续时间超过1 h称之为发热性中性粒细胞减少症(febrile neutropenia, FN),这些不良反应的发生,使化疗后肿瘤患者极易发生感染甚至败血症,严重时可导致患者死亡^[3]。近年来乳腺癌的化疗方案不断向较高剂量强度以及高剂量密度发展,因此预防化疗导致的中性粒细胞减少症对于保证化疗按期完成、保证疗效、提高患者生活质量具有重要意义。

粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)是机体的造血调控因子之一,重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)属于II类造血生长因子,采用

DNA重组技术把人体粒细胞刺激因子基因插入人大肠杆菌的DNA后,由大肠杆菌所表达的一种蛋白质。它通过与靶细胞的细胞膜受体结合,选择作用于粒系造血祖细胞,促进粒系祖细胞的增殖、分化及成熟,并促进骨髓中的中性粒细胞释放于外周血中^[4],能用于肿瘤化疗后严重的中性粒细胞缺乏症,能缩短中性粒细胞缺乏时间,减轻中性粒细胞减少的程度,加速粒细胞的恢复,有利于化疗的顺利进行^[5]。

rhG-CSF作为化疗后骨髓抑制的主要治疗药物,其常规治疗方案是在出现骨髓抑制不良反应后,皮下注射rhG-CSF进行对症治疗。2010年NCCN指南指出,对于FN发生风险 $\geq 20\%$ 的患者,应当预防性应用rhG-CSF;对于中危患者(即FN风险介于10%~20%之间),需进行包括FN发生可能性、中性粒细胞减少的潜在风险、减少化疗剂量所致后果及患者个体化因素在内的风险评估,衡量利弊后,考虑是否应用rhG-CSF。但在我国化疗后48 h内预防性使用^[6-8]与未预防性使用^[9]改善粒细胞减少的效果仍存在争议,故本文回顾性统计了2010年7月—2013年12月,乳腺癌化疗后rhG-CSF(商品名:惠尔血)的用药情况,分析其是否对骨髓抑制具有预防作用,评价其有效性和安全性,为优化临床用药提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

1.1.1 患者纳入标准

所有纳入病例均为病理确诊为浸润性乳腺癌的患者,并在天津医科大学肿瘤医院进行化疗;化疗方案为多西紫杉醇(docetaxel)75 mg/m²、表柔比星(epirubicin)65 mg/m²与环磷酰胺(cyclophosphamide)500 mg/m²(TEC方案),共120例,21 d为1个周期,以化疗当天为第1天。

所有患者化疗前白细胞(white blood cell, WBC)均>4.0×10⁹/L,中性粒细胞绝对数(absolute neutrophil count, ANC)均>2.0×10⁹/L,不伴有严重心、肝、肾功能障碍,无药物过敏史。

预防组:第1个周期化疗后24~48 h内预防性皮下注射rhG-CSF;对照组:第1个周期化疗后24~48 h内未预防性给予rhG-CSF。

1.1.2 排除标准

①合并使用其他预防骨髓抑制的药物;②同时进行输血治疗的患者;③同时进行放射性治疗的患者;④原发性骨肿瘤、转移性骨肿瘤、浆细胞肿瘤患者。

1.2 rhG-CSF治疗方法

预防组于治疗第1个周期化疗药末次给药结束后24~48 h内,按75 μg皮下注射rhG-CSF,1次/天,连用2 d。对照组在化疗结束后,未给予皮下注射rhG-CSF,在血常规检查显示WBC<1.0×10⁹/L或ANC<0.5×10⁹/L或患者出现FN时,才开始皮下注射rhG-CSF,按150 μg皮下注射rhG-CSF,2次/天,至WBC>4.0×10⁹/L或ANC>2.0×10⁹/L时停药。注射rhG-CSF停药1周内不进行化疗。

1.3 观察指标

记录化疗前及化疗后第5~6日外周血WBC、ANC、血红蛋白(hemoglobin, Hb)和血小板(platelets, PLT)计数、化疗延迟率、化疗延长时间、FN发生率以及药物不良反应的发生率。所谓化疗延迟率及化疗延迟时间即对于下1个化疗周期,若WBC<4.0×10⁹/L则会影响化疗的按时进行,需延迟至WBC≥4.0×10⁹/L时才可给予化疗,此时WBC<4.0×10⁹/L的病例数占总病例数的百分比即为化疗延迟率;WBC恢复至4.0×10⁹/L所需的时间即为化疗延迟时间。

1.4 统计学处理

应用IBM SPSS Statistics 21软件进行统计学分析,所有计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验和 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

回顾我院2010年7月—2013年12月浸润性乳腺癌进行化疗的患者120例,其中预防组60例,对照组60例,均采用TEC化疗方案,2组年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 rhG-CSF对WBC与ANC减少的防治作用

按骨髓抑制程度分组,对是否预防性使用rhG-CSF的2组WBC及ANC进行计数比较(表1)。2组化疗后,预防组WBC<4.0×10⁹/L的发生率为25.0%,ANC<2.0×10⁹/L的发生率为23.3%,对照组WBC<4.0×10⁹/L的发生率为78.3%,ANC<2.0×10⁹/L的发生率为73.3%,差异有统计学意义($P<0.01$,表2、3)。

研究2组化疗前后WBC、ANC的变化,结果显示预防性使用rhG-CSF可以显著降低化疗后WBC、ANC减少的发生($P<0.01$,表4)。

表1 骨髓抑制分级

Tab. 1 Myelosuppression grade

Grade	Hb (g/L)	WBC (×10 ⁹ /L)	ANC (×10 ⁹ /L)	PLT (×10 ⁹ /L)
0	≥110	≥4.0	≥2.0	≥100
I	95-109	3.0-3.9	1.5-1.9	75-99
II	80-94	2.0-2.9	1.0-1.4	50-74
III	65-79	1.0-1.9	0.5-0.9	25-49
IV	<65	<1.0	<0.5	<25

表2 2组WBC化疗后减少分级

Tab. 2 Grade of WBC decline after chemotherapy

Group	Grade of WBC decline				
	0	I	II	III	IV
Prophylactic group	45(75.0)	10(16.7)	4(6.7)	1(1.7)	0(0.0)
Control group	13(21.7)	10(16.7)	17(28.3)	14(23.3)	6(10.0)

表3 2组ANC化疗后减少分级

Tab. 3 Grade of ANC decline after chemotherapy

Group	Grade of ANC decline				
	0	I	II	III	IV
Prophylactic group	46(76.7)	7(11.7)	4(6.7)	3(5.0)	0(0.0)
Control group	16(26.7)	8(13.3)	17(28.3)	10(16.7)	9(15.0)

表4 2组化疗前后WBC、ANC变化的比较

Tab. 4 WBC and ANC count before and after chemotherapy

Group	WBC count ($\times 10^9/L$)		<i>t</i> value	<i>P</i> value	ANC count ($\times 10^9/L$)		<i>t</i> value	<i>P</i> value
	Before chemotherapy	After chemotherapy			Before chemotherapy	After chemotherapy		
	Prophylactic group	5.71 \pm 1.42	5.37 \pm 1.86	1.45	0.153	3.38 \pm 0.85	3.31 \pm 1.41	0.43
Control group	6.04 \pm 1.39	2.97 \pm 1.85	9.54	<0.01	3.54 \pm 0.86	1.70 \pm 1.21	9.92	<0.01
<i>t</i> value	-1.274	7.097			-1.002	6.702		
<i>P</i> value	0.205	<0.01			0.318	<0.01		

2.3 rhG-CSF对化疗延迟发生率的影响

至第21天, 预防组及对照组患者WBC、ANC在正常值以上的比例分别为95.0%和75.0%, 化疗延迟率分别为5.0%及25.0% ($P=0.002$); 延迟时间分别为(2.33 \pm 0.58)d及(3.73 \pm 0.80)d, 差异有统计学意义 ($P=0.011$); 2组发生FN的概率分别为1.7%与20.0%, 差异有

统计学意义 ($P=0.001$, 表5)。

2.4 rhG-CSF对Hb与PLT的影响

本研究通过比较2组化疗后外周血Hb与PLT发现, 2组的Hb与PLT平均值均在正常值范围内, 差异均无统计学意义 ($P=0.547$; $P=0.285$)。提示化疗后常规预防性用药并不会对外周血Hb与PLT水平产生影响(表6)。

表5 2组化疗延迟率、化疗延迟时间及FN的比较

Tab. 5 The incidence of chemotherapy delay rate, chemotherapy delay time and FN

Item	Prophylactic group	Control group	<i>P</i> value
Chemotherapy delay rate/%	5.0	25.0	0.002
Chemotherapy delay time/d	2.33 \pm 0.58	3.73 \pm 0.80	0.011
FN/%	1.7	20	0.001

表6 2组用药后Hb与PLT计数的比较

Tab. 6 Hemoglobin and platelet count

Group	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)
Prophylactic group	130.3 \pm 12.37	201.9 \pm 52.8
Control group	129.0 \pm 12.13	211.4 \pm 43.8
<i>P</i> value	0.547	0.285

2.5 rhG-CSF的安全性评价

应用rhG-CSF后, 常见的不良反应有骨痛、食欲不振、皮疹等, 通过回顾预防组用药

后不良反应发现, 预防组用药后不良反应发生率为8.3%, 其中骨痛2例, 流感样症状2例, 消化道反应1例。对照组药物不良反应发生率为

21.6%，其中骨痛3例，流感样症状4例，局部注射反应2例，皮疹1例，腹痛2例，消化道反应1例，预防组出现不良反应的发生率低于对照组($P=0.041$)，2组的不良反应均较轻微，停药后不良反应消失。

3 讨 论

中性粒细胞减少制约着化疗剂量强度和适宜化疗周期的实现，虽然中性粒细胞减少本身是无症状的，但是它与临床预后指标明显相关，可以增加机会性感染的风险、FN的发生，从而影响肿瘤的缓解率和治愈率，严重的中性粒细胞减少也可能延误后续的化疗周期^[10]。在缺乏支持性疗法时，几乎所有接受蒽环类加紫杉类为基础的化疗的乳腺癌患者出现IV度或更严重的中性粒细胞减少症($ANC < 0.5 \times 10^9/L$)，FN的发生率为23%~34%，发生严重中性粒细胞减少的平均时间为第1个周期化疗内的3.8 d^[11]。本研究发现预防组发生FN的概率为1.7%，而对对照组发生FN的概率高达20.0%，提示预防性应用rhG-CSF可以降低FN的发生率。

大量临床试验证实，在非霍奇金淋巴瘤、乳腺癌等其他恶性肿瘤中rhG-CSF对肿瘤化疗、骨髓抑制等所致的白细胞和中性粒细胞减少症具有良好的防治作用，它可使化疗后白细胞下降程度减轻，降低白细胞严重下降和化疗后感染发生率，缩短化疗后粒细胞减少恢复期^[12-13]，因此，应用rhG-CSF降低中性粒细胞减少症的发生至关重要。但是，rhG-CSF的预防性用药还存在争议。本研究利用回顾性研究方法比较预防性应用rhG-CSF与未预防性给药发现，对浸润性乳腺癌患者，化疗后24~48 h内给予rhG-CSF干预，预防组 $WBC < 4.0 \times 10^9/L$ 的发生率为25.0%， $ANC < 2.0 \times 10^9/L$ 的发生率为23.3%，对照组 $WBC < 4.0 \times 10^9/L$ 的发生率为78.3%， $ANC < 2.0 \times 10^9/L$ 的发生率为73.3%，化疗后短期内给予预防性治疗明显降低了粒细胞减少症的发生，同时不影响Hb与PLT的水平。其原因可能与化疗后24~48 h内骨髓祖细

胞尚未受到化疗药物的抑制有关。同时，本研究发现2组化疗延迟天数分别为 $(2.33 \pm 0.58)d$ 与 $(3.73 \pm 0.80)d$ ($P=0.011$)，化疗延迟率为5.0%与25.0%($P=0.002$)，与Liutkauskiene等^[14]观察的36例转移性乳腺癌患者接受rhG-CSF预防性治疗化疗所导致的中性粒细胞缺乏的疗效相符。随着化疗的进行，化疗药物引起的骨髓不良反应日益累积，造成骨髓造血功能逐渐下降，骨髓抑制可能会发生的越来越频繁且程度更加严重，此时若预防性应用rhG-CSF可能对化疗延迟率的降低及化疗延迟时间的减少更有意义，使用同等剂量的rhG-CSF能产生更多的白细胞和中性粒细胞^[15]。另外，预防性应用rhG-CSF时，少数患者有轻度的骨痛、流感症状以及消化道症状，停药后均恢复，且其不良反应发生率低于对照组，可能与预防性低剂量使用有关。

综上所述，rhG-CSF对于乳腺癌化疗后引起的骨髓抑制有一定的防治作用。化疗后24~48 h内预防性应用rhG-CSF，可以有效降低WBC和ANC减少的发生，减轻骨髓抑制的程度及持续时间从而降低FN的发生风险。rhG-CSF对Hb及PLT无明显影响。因此，预防性应用rhG-CSF可帮助患者度过感染高危期，有利于化疗的顺利进行和患者生存质量的改善。

[参 考 文 献]

- [1] YOU LDEN D R, CRAMB S M, DUNN N A, et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality [J]. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36(3): 237-248.
- [2] FINN O J. Cancer immunology [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(25): 2704-2715.
- [3] VOGEL C L, WOJTUKIEWICZ M Z, CARROLL R R, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6): 1178-1184.
- [4] DUHRSEN U, VILLEVAL J L, BOYD J, et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients [J]. *Blood*, 1988, 72(6): 2074-2081.
- [5] 刘元强, 崔杰. 重组人粒细胞集落刺激因子治疗10例恶性肿瘤化疗所致的IV度白细胞减少症 [J]. *中国癌症杂志*, 2001, 11(4): 331-332.

- [6] OSHITA F, YAMADA K, NOMURA I, et al. Randomized study of dose or schedule modification of granulocyte colony-stimulating factor in platinum-based chemotherapy for elderly patients with lung cancer [J] . *Oncol Rep*, 2001, 8(4): 861-866.
- [7] 夏修远, 房文铮, 宋洪涛. 重组人粒细胞集落刺激因子预防肿瘤化疗后骨髓抑制的疗效分析 [J] . *中南药学*, 2012, 10(3): 229-232.
- [8] 石燕霞, 冯鑫. 肿瘤化疗中重组人粒细胞集落刺激因子对粒细胞减少症的疗效观察 [J] . *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(21): 147-148.
- [9] GRIDELLI C, BARZELLONI M L, BARLETTA E, et al. The role of granulocyte growth factors in the treatment of non-small cell lung cancer [J] . *Clin Ter*, 1998, 150(3): 231-234.
- [10] OZER H, ARMITAGE J O, BENNETT C L, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines [J] . *J Clin Oncol*, 2000, 18(20): 3558-3585.
- [11] DEL GIGLIO A, ENIU A, GANEA-MOTAN D, et al. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen™ in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy [J] . *BMC Cancer*, 2008, 8(1): 332.
- [12] KUDERER N M, DALE D C, CRAWFORD J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review [J] . *J Clin Oncol*, 2007, 25(21): 3158-3167.
- [13] HOLMES F A, O'SHAUGHNESSY J A, VUKELJA S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2002, 20(3): 727-731.
- [14] LIUTKAUSKIENE S, SVEIKATA A, JUOZAITYTE E, et al. [Safety and efficacy study of the recombinant granulocyte colony-stimulating factor for prevention of neutropenia and neutropenia-related complications in women with metastatic breast cancer receiving docetaxel/doxorubicin] [J] . *Medicina (Kaunas)*, 2008, 45(8): 600-606.
- [15] 施亚斌, 李香业, 陆岳林, 等. 肿瘤化疗前应用重组人粒细胞集落刺激因子预防白细胞减少临床研究 [J] . *医学研究杂志*, 2007, 36(10): 55-57.
- (收稿日期: 2014-06-04 修回日期: 2014-08-14)