

· 标准与规范 ·

中国重组人粒细胞集落刺激因子 在肿瘤化疗中的临床应用 专家共识(2015 年版)

中国医师协会肿瘤医师分会 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会
《中华医学杂志》编辑委员会

恶性肿瘤患者在化疗过程中,中性粒细胞减少是细胞毒类化疗药物主要的剂量限制性毒性,其减少程度和持续时间与患者感染风险增加相关^[1-2]。发热性中性粒细胞减少症(febrile neutropenia, FN)通常被定义为中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)低于 $0.5 \times 10^9/L$,或 ANC 低于 $1.0 \times 10^9/L$ 且预计在 48 h 内将低于 $0.5 \times 10^9/L$,同时患者单次口内温度 $\geq 38.3^\circ C$ 或 $\geq 38.0^\circ C$ 且持续 1 h 以上,或腋温 $> 38.5^\circ C$ 持续 1 h 以上^[3]。患者出现 FN 后可能导致化疗药物剂量降低或治疗延迟从而降低临床疗效,也可出现严重感染,甚至死亡。还可能会增加诊断和治疗的费用进而导致医疗花费增加。

重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte-colony stimulating factor, rhG-CSF)是一种人工合成的促进中性粒细胞增殖、分化、激活的细胞因子,主要用于细胞毒类化疗药物治疗后出现的中性粒细胞减少症。目前临床上应用的 rhG-CSF 主要分为每日使用的 rhG-CSF 和每周化疗仅使用一次的聚乙二醇 rhG-CSF。聚乙二醇 rhG-CSF 具有长效特性,由聚乙二醇分子与 rhG-CSF 共价结合而成,其药效学特性及防治 FN 相关不良事件发生方面与短效 rhG-CSF 基本一致^[4-8]。

基于循证医学的荟萃分析结果表明,对已经出现发热性中性粒细胞减少症的患者,在使用广谱抗生素的基础上加用 rhG-CSF 可以显著缩短 IV 度中性粒细胞减少的持续时间、抗生素的应用时间以及患者的住院时间^[9],也可在一定程度上减少 FN 相关

不良事件的发生^[10],降低感染相关死亡率。

预防性使用 rhG-CSF 可减少 FN 的发生风险、严重程度和持续时间。已有临床研究证实,与安慰剂相比,预防性应用 rhG-CSF 或聚乙二醇 rhG-CSF,可以显著降低患者 FN 的发生率、缩短住院时间、减少静脉抗生素的使用^[11-13];应用聚乙二醇 rhG-CSF 治疗的患者出现 IV 度中性粒细胞减少的平均持续时间与应用 rhG-CSF 治疗没有显著性差异^[5-8]。回顾性研究显示,预防性应用 rhG-CSF 可使肿瘤患者化疗后出现 FN 的风险降低 50%,同时不影响抗肿瘤治疗的疗效和患者的总生存^[10,14-16]。

美国、欧洲、加拿大等国家的权威学术机构都已经制定出各自的 rhG-CSF 在肿瘤化疗中临床应用的指南。为此,中国医师协会肿瘤医师分会、中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会和《中华医学杂志》编辑委员会组织全国专家,参照国际权威学术机构的指南和我国的临床研究结果制定本专家共识。

一、预防性应用 rhG-CSF

rhG-CSF 不能常规预防性应用于所有肿瘤化疗患者。因此,应该选择 FN 发生风险较大的患者预防性使用。每周化疗前应根据患者的具体情况个体化评价 FN 的发生风险。评估 FN 的发生风险需要综合疾病类型、化疗方案、患者身体状况和治疗目的等多个因素。

对于接受高发生 FN 风险化疗方案的患者,无论治疗目的是治愈、延长生存期还是改善疾病相关症状,均建议其预防性使用 rhG-CSF。对于接受中等发生 FN 风险化疗方案的患者,需进一步评估患者其他 FN 发生的因素。高龄患者(尤其是年龄 > 65 岁)、既往化疗或放疗过程中已发生中性粒细胞减少症、肿瘤分期晚、肿瘤侵及骨髓、营养和体力状态差、肝肾功能不全、存在感染和开放性伤口以及人类免疫缺陷病毒(HIV)感染等都被认为是患者发

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.37.001

通信作者:石远凯,100021 中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室,
Email:syuancai@cicams.ac.cn

生 FN 的危险因素^[3,17-18]。如果前一化疗周期患者发生 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少症,则下一化疗周期可以考虑预防性使用 rhG-CSF。当化疗目的是姑息性时,如果患者具有发生 FN 的风险,可考虑使用 rhG-CSF;若风险由化疗方案引起,可降低化疗药物剂量。对于接受低发生 FN 风险化疗方案的患者,不常规预防性使用 rhG-CSF。但是,若患者正在接受治愈性化疗或术后辅助化疗,而且 FN 可能导致死亡等不良预后时,可以考虑预防性使用 rhG-CSF。

当剂量密集或剂量增强方案化疗可以改善患者预后、减量化疗或延迟化疗可能导致预后不良时,应当考虑预防性使用 rhG-CSF^[3,17-18]。当提高标准化疗方案中药物的剂量或给药密度均不能改善患者预后,尤其是化疗目的为姑息性时,若患者出现严重骨髓毒性,下周期化疗应该把减低化疗药物剂量作为主要措施。

二、治疗性应用 rhG-CSF

对于接受预防性使用 rhG-CSF 的患者出现 FN 后,应继续使用 rhG-CSF 治疗。对于未接受预防性使用 rhG-CSF 的患者,如果存在不良因素应考虑使用 rhG-CSF 治疗^[9-10]。不良因素包括:重度中性粒细胞减少($ANC < 1.0 \times 10^9/L$)或持续时间较长的中性粒细胞减少($> 10 d$)、年龄 > 65 岁、原发肿瘤控制不佳、肺炎、败血症、侵袭性真菌感染或其他临床感染、治疗期间或既往治疗过程中发生过中性粒细胞减少症等^[3,17-18]。

三、rhG-CSF 预防性治疗的给药方法

首选皮下给药。通常化疗结束后 24 ~ 72 h 开始用药, rhG-CSF 给药后 ANC 出现的第一个高峰是骨髓中成熟的 ANC 被释放进入外周血造成的,此时不宜停药,待 ANC 降到最低点后再次逐渐上升 $> 2.0 \times 10^9/L$ 后可停药,一般情况下应持续给药 1 周以上。聚乙二醇 rhG-CSF 的预防给药方式为皮下注射,每个化疗周期给药 1 次,一般化疗结束后 24 h 用药,或化疗结束后 3 ~ 4 d 给药也可以。根据 II 期及 III 期临床试验结果^[19-20],聚乙二醇 rhG-CSF 适用于 3 周化疗方案和 2 周化疗方案的患者,但尚无足够证据支持其在单周化疗方案中的应用。因此,本专家共识不推荐在单周化疗方案中使用聚乙二醇 rhG-CSF。

应该指出的是,在同步化放疗或放疗过程中预防性使用 rhG-CSF 尚未得到评估,因此本专家共识不推荐。无论是 rhG-CSF,还是聚乙二醇 rhG-CSF,

都不能在化疗药物给药期间应用,因为这样会使受到 rhG-CSF 的药理作用被激活的骨髓造血功能受到化疗药物的杀伤,非但达不到升高 ANC 的治疗作用,相反还会进一步损伤造血功能。

四、应用 rhG-CSF 的常见不良反应

应用 rhG-CSF 的不良反应主要包括注射部位反应、发热、乏力和流感样症状,骨骼肌肉疼痛见于 10% ~ 30% 的患者,应用非麻醉性镇痛药物即可控制症状。

rhG-CSF 在中国上市已经 20 多年^[6, 21-24],临床研究和临床应用实践均证明了其良好的疗效和安全性,显著提高了化疗的安全性,给患者带来了临床获益。随着新的研究成果的不断出现,专家委员会将定期更新本共识。

本共识制订专家委员会成员:

顾问:孙燕(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

主任委员:石远凯(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

委员(按姓氏笔画排序):王宁菊(宁夏医科大学附属医院肿瘤内科);王华庆(天津人民医院肿瘤诊疗中心);王秀丽(吉林大学第二医院肿瘤血液科);王静(湖南省肿瘤医院妇科);巴一(天津医科大学肿瘤医院消化肿瘤内科);石远凯(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室);朱军(北京肿瘤医院淋巴瘤肿瘤内科);刘云鹏(中国医科大附属第一医院肿瘤内科);刘晓晴(解放军第三〇七医院肺部肿瘤科);刘霆(四川大学华西医院血液内科);刘巍(北京肿瘤医院姑息治疗中心);杜欣(广东省人民医院血液科);李艳(中国医科大学附属第一医院血液科);李晓玲(辽宁省肿瘤医院肿瘤内科);李薇(吉林大学第一医院血液肿瘤科);肖文华(解放军总医院第一附属医院肿瘤内科);吴密璐(青海大学附属医院肿瘤内科);余萍(四川省肿瘤医院肿瘤内科);宋国营(《中华医学杂志》编辑部);张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科);陈强(福建医科大学附属协和医院肿瘤内科);陈新石(《中华医学杂志》编辑部);赵琼(浙江大学附属第一医院胸部肿瘤科);胡毅(解放军总医院肿瘤内科);姜文奇(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科);徐兵河(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科);高玉环(河北医科大学第四医院河北省肿瘤医院血液科);黄诚(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)

学术秘书:宋媛媛(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室);莫红楠(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

参 考 文 献

- [1] Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia [J]. *Ann Intern Med*, 1966, 64 (2):328-340.
- [2] Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6: 26.
- [3] National Comprehensive Cancer Network: Myeloid Growth Factors. 2014, version 2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf
- [4] Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, et al. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years [J]. *Blood*, 1996, 88 (6): 1907-1929.
- [5] Shi YK, Chen Q, Zhu YZ, et al. Pegylated filgrastim is comparable with filgrastim as support for commonly used chemotherapy regimens: a multicenter, randomized, crossover phase 3 study [J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(6):641-647.
- [6] 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.
- [7] Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(1):29-35.
- [8] Holmes FA, O'Shaughnessy JA, 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.
- [9] Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(1):31-38.
- [10] Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(18):4198-4214.
- [11] 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 [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(3):164-170.
- [12] Crawford J, Glaspy JA, Stoller RG, et al. Final results of a placebo-controlled study of filgrastim in small-cell lung cancer: exploration of risk factors for febrile neutropenia [J]. *Support Cancer Ther*, 2005, 3(1):36-46.
- [13] Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, 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.
- [14] Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:404.
- [15] Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004 (3):CD003189.
- [16] Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(6): 400-411.
- [17] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(1):8-32.
- [18] Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update [J]. *J Clin Oncol*, 2015, [Epub ahead of print].
- [19] Burstein HJ, Parker LM, Keshaviah A, et al. Efficacy of pegfilgrastim and darbepoetin alfa as hematopoietic support for dose-dense every-2-week adjuvant breast cancer chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(33):8340-8347.
- [20] Jones RL, Walsh G, Ashley S, et al. A randomised pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(2):305-310.
- [21] 莫红楠, 石远凯, 孙燕. 重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中应用 20 年回顾 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(17): 2027-2032.
- [22] 石远凯, 周际昌, 冯奉仪, 等. 基因重组人粒细胞集落刺激因子对肿瘤化疗所致白细胞减少的临床疗效观察 [J]. *中华肿瘤杂志*, 1994, 16(3):207-210.
- [23] 石远凯, 冯奉仪, 孙燕, 等. 基因重组人粒细胞集落刺激因子防治肺癌患者化疗反应 [J]. *中华内科杂志*, 1994, 33(11): 739-742.
- [24] 石远凯, 孙燕, 苏峻, 等. 基因重组人粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子预防化疗所致白细胞减少症的临床疗效观察 [J]. *中华肿瘤杂志*, 1994, 16(5):356-359.

(收稿日期:2015-07-16)

(本文编辑:宋国营)