

重组人粒细胞刺激因子用于乳腺癌化疗后辅助治疗专项点评

林万龙, 陈瑶*, 杨剑辉(厦门市妇幼保健院药学部, 福建 厦门 361003)

摘要: **目的** 了解乳腺癌化疗后辅助治疗药物重组人粒细胞刺激因子的使用情况, 促进肿瘤化疗患者合理使用此类药物。**方法** 汇总 2016 年厦门市妇幼保健院全部乳腺癌化疗病历, 抽取 150 份, 建立点评依据, 对重组人粒细胞刺激因子用药的适应证、给药时机、用法用量等进行点评。**结果** 厦门市妇幼保健院重组人粒细胞刺激因子用于乳腺癌化疗后辅助治疗, 在预防使用方面主要为给药时机不合理, 占总抽查病历的 20.22%; 而治疗使用方面主要体现为适应证不合理, 占总抽查病历的 26.23%。**结论** 临床药师应加强此类药物的监控与评价, 寻求、创造更好的循证医学证据, 促进临床合理用药。**关键词:** 重组人粒细胞刺激因子; 辅助治疗; 合理用药; 专项点评

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)06-0900-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.06.025

引用本文: 林万龙, 陈瑶, 杨剑辉. 重组人粒细胞刺激因子用于乳腺癌化疗后辅助治疗专项点评[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(6): 900-904.

Special Evaluation of Recombinant Human Granulocyte Colony-stimulating Factor for the Adjuvant Treatment after Chemotherapy in Breast Cancer

LIN Wanlong, CHEN Yao*, YANG Jianhui(Department of Pharmacy, Xiamen Maternity and Child Health Care Hospital, Xiamen 361003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analysis the utilization of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor(rhG-CSF) in adjuvant treatment after chemotherapy in breast cancer, in order to improve the rationality of these drugs in patients with tumor undergoing chemotherapy. **METHODS** To select 150 cases from all the medical record in Xiamen Maternity and Child Health Care Hospital in 2016 of chemotherapy in breast cancer. Establishing evaluation criterion to analysis the indication, appropriate time, usage and dosage of rhG-CSF, et al. **RESULTS** rhG-CSF was used for adjuvant treatment after chemotherapy in breast cancer in Xiamen Maternity and Child Health Care Hospital. Unreasonable prophylactic use was mainly in inappropriate time(accounting for 20.22%) while unreasonable therapeutic use was mainly in indication (accounting for 26.23%). **CONCLUSION** Monitoring and assessment of these drugs shall be enhanced while searching for the better evidence in order to promote rational drug use.

KEYWORDS: recombinant human granulocyte colony-stimulating factor(rhG-CSF); adjuvant treatment; rational administration; special prescription evaluation

在中国, 乳腺癌发病率在女性疾病中位居首位, 是危害居民生命健康的最主要恶性肿瘤之一, 是造成女性死亡的第 6 大因素^[1]。化疗是乳腺癌的主要治疗手段之一, 当前国外统计表明, 转移性乳腺癌死亡率呈下降趋势, 究其原因除早期诊断外, 应首先归功于新辅助化疗与术后辅助化疗^[2-3]。但由于化疗药物的选择性不强, 在杀灭肿瘤细胞的同时, 对患者机体内增生较活跃的骨髓、胃肠道黏膜等正常细胞也会有不同程度的损伤。骨髓抑制是化疗后最严重的不良反应之一, 以中性粒细胞减少最常见^[4]。中性粒细胞减少是细胞毒类化

疗药物主要的剂量限制性不良反应, 其减少的程度和持续时间与患者感染风险密切相关。重组人粒细胞刺激因子(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, 主要用于粒细胞下降的患者, 是化疗药物血液学毒性的主要防治措施, 可帮助患者顺利完成治疗^[5]。但 rhG-CSF 使用不足与过度同时存在, 美国癌症治疗结局研究和监测联盟对大量肺癌和乳腺癌患者的医保情况进行研究评估, 结果接受高风险化疗方案的患者中仅有 17%合理应用

作者简介: 林万龙, 男, 主管药师 Tel: (0592)2668600 E-mail: lw121029@163.com *通信作者: 陈瑶, 女, 主任药师 Tel: (0592)2668600 E-mail: chenyaoxm@126.com

了 rhG-CSF, 接受中度风险化疗方案的患者中有 18% 合理应用, 接受低度风险化疗方案的患者本无需使用 rhG-CSF, 却也有 10% 接受了 rhG-CSF 的治疗^[6]。rhG-CSF 的不合理使用既会导致脾破裂及骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)等不良反应发生的风险升高, 也会给患者增加经济负担^[7]。因此有必要对 rhG-CSF 的使用情况进行监测, 评价其合理性, 为临床合理使用 rhG-CSF 提供参考。

1 资料与方法

采用回顾性调查方法, 通过医院信息系统(hospital information system, HIS)导出 2016 年厦门市妇幼保健院全部乳腺癌化疗归档病历 1 093 份, 剔除复发或转移性乳腺癌(其治疗目的主要是延长无进展生存期及总生存期、提高生活质量, 而非治愈性, 应优先选择不良反应较小的治疗方案, 若出现严重骨髓不良反应, 应把减低化疗药物剂量作为主要措施^[8])61 份, 余 1 032 份按出院时间排序, 按照随机等间距原则抽取 150 份病历。制作“重组人粒细胞刺激因子点评工作表”, 逐一记录患者基本资料、化疗方案、化疗周期、既往化疗情况、rhG-CSF 用药方法、给药时间、血常规检查结果等相关信息。

2 点评依据

根据 NCCN 临床实践指南——骨髓生长因子(2016.V2)、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)、《福建省恶性肿瘤辅助治疗临床用药指导原则(试行)》及药品说明书(协和发酵麒麟株式会社, 修订日期: 2015 年 5 月 27 日; 山东科兴生物制品有限公司, 修订日期: 2015 年 12 月 1 日)等文件制定乳腺癌化疗后使用 rhG-CSF 的点评标准。

2.1 适应证

治疗用药^[9-10]: 化疗后出现中性粒细胞减少性发热(neutrophils fever, FN)的患者, 指中性粒细胞绝对值(absolute neutrophils, ANC) $<0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或 $ANC < 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 且预计在 48 h 内将 $<0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 同时口测温度 $\geq 38.3 \text{ }^\circ\text{C}$ 或 $\geq 38.0 \text{ }^\circ\text{C}$ 持续 1 h 以上或腋温 $\geq 38.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 持续 1 h 以上; 化疗后出现中性粒细胞减少症的患者, 指 $ANC < 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。

预防用药^[11]: FN 发生风险 $>20\%$ 的患者, 应当预防性应用; FN 发生风险介于 $10\% \sim 20\%$ 之间,

患者至少存在一个风险因素, 风险因素包括: 有既往化疗或放疗史; 持续性中性粒细胞减少症; 肿瘤侵及骨髓; 近期手术或开放性伤口; 肝功能损伤(胆红素 $>2.0 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$); 肾功能损伤(肌酐清除率 $<50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$); 年龄 >65 岁且接受全剂量化疗。

2.2 用法用量^[10-12]

首选皮下注射给药, 皮下注射困难时可选择与 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液混合后静脉给药。预防用药 $2 \sim 5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 化疗结束后的第 2 天或最多第 3~4 天开始给药; 治疗用药推荐 $5 \sim 7 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

2.3 注意事项

严重肝、肾、心、肺功能障碍者禁用; 用药过程中应定期进行血常规监测(I/II 度骨髓抑制每 3 d 监测 1 次, III 度隔日监测 1 次, IV 度每天监测)防止中性粒细胞(白细胞)过度增加, 如发现过度增加需给予减量或停药处理; 给予化疗药物前后 24 h 内应避免使用。

2.4 相互作用

对引起白细胞升高的药物(如锂剂)应慎用; 不得与其他药物混合注射使用。

2.5 疗效评价

是否出现粒细胞减少性发热; 是否出现化疗延迟; 是否影响下周期化疗的剂量; 药品不良反应发生情况。

3 结果

3.1 患者情况

150 例患者均为女性, 年龄最小 33 岁, 最大 66 岁, 平均 (49.09 ± 9.32) 岁; 体表面积最大 1.70 m^2 , 最小 1.38 m^2 , 平均 $(1.53 \pm 0.08) \text{ m}^2$ 。150 份病历共计化疗 183 例次, 其中新辅助化疗 55 例次, 术后辅助化疗 128 例次。选用剂量密集型 EC→P 方案(ddEC→P 方案)101 例次, TEC 方案 43 例次, TC 方案 24 例次, EC→T 方案 15 例次(E: 表柔比星; C: 环磷酰胺; P: 紫杉醇; T: 多西他赛)。

3.2 点评结果

根据点评依据对 183 例次化疗后 rhG-CSF 的使用情况进行点评, 其中预防用药 104 例次, 使用疗程 $(3.85 \pm 1.84) \text{ d}$; 治疗用药 66 例次, 使用疗程 $(3.58 \pm 0.98) \text{ d}$; 未用 rhG-CSF 13 例次。预防使用主要为给药时机不合理, 占 20.22%; 治疗使用

主要为适应证不适宜, 占 26.23%。具体见表 1。

表 1 乳腺癌化疗后使用 rhG-CSF 辅助治疗不合理医嘱统计
Tab. 1 Unreasonable prescription instruction of rhG-CSF as adjuvant treatment for chemotherapy in breast cancer

项目	预防用药		治疗用药	未用药
	FN>20%	FN: 10%~20%		
总例数	96	8	66	13
既往有Ⅲ度以上骨髓抑制史	74	8	21	0
点评结果				
预防用药适应证不适宜				
FN 发生风险>20%或 10%~20%有高危因素未使用	0	0	-	0
FN 发生风险 10%~20%且无高危因素使用	-	0	-	-
FN 发生风险<10%使用	-	-	-	-
治疗用药适应证不适宜				
FN 发生风险>20%或既往有Ⅲ度以上骨髓抑制史选择治疗使用 rhG-CSF	-	-	41	-
未达中性粒细胞减少症	-	-	7	-
预防用药给药时机不适宜				
化疗前后 24 h 内使用	0	0	-	-
超过化疗后 4 d 使用	37	0	-	-
治疗用药给药时机不适宜				
出现中性粒细胞减少症未用药	-	-	0	-
用法用量不适宜				
给药途径不合理	0	0	0	-
用药剂量偏大	0	0	0	-
用药剂量偏小	0	0	0	-
溶媒不适宜	0	0	0	-
联合用药不适宜	0	0	0	-
有配伍禁忌或者不良相互作用	0	0	0	-
重复给药	0	0	0	-
疗效				
出现 FN 和(或)化疗延迟和(或)影响下周期化疗药物的剂量强度	0	0	7	0
不合理合计/例(%)	37(20.22%)		48(26.23%)	

注: 适应证不合理不再点评其他项目。

Note: Other analysis would not be made on account of the unreasonable indications.

4 分析与讨论

4.1 使用 rhG-CSF 的适应证

人粒细胞刺激因子是调节骨髓中粒系造血的主要细胞因子之一, 可选择性地作用于粒系造血祖细胞, 促进其增殖、分化, 并可增加粒系终末未分化细胞即外周血中性粒细胞的数目与功能, 因此被广泛应用于恶性肿瘤化疗后预防或治疗中

性粒细胞减少症。表 1 显示适应证不合理是最主要的不合理项目, 占总病历的 26.23%, 均为治疗用药病历, 主要为 FN 发生风险>20%或既往有Ⅲ度以上骨髓抑制史选择治疗使用 rhG-CSF。欧洲 EORTC 指南、美国 ASCO 指南及 NCCN 指南均建议^[11,13-14]: 当与化疗相关的 FN 风险>20%时, 不论治疗目的是治愈还是延长生存时间或是缓解症状, 均应预防性应用 rhG-CSF; 当 FN 风险介于 10%~20%, 但合并有危险因素亦可考虑预防性应用 rhG-CSF。目前对于 FN 风险评估并没有统一的计算图表, 不过 NCCN 指南列举了恶性肿瘤部分化疗方案的 FN 风险供参考。其中乳腺癌剂量密集型 AC→P 方案、TAC 方案发展为 FN 的风险>20%^[11], 因表柔比星为多柔比星的异构体, 疗效相当, 心脏毒性更低, 国内多用表柔比星替代多柔比星, 系统评价显示两者血液学毒性相当^[15], 考虑 ddEC→P 方案及 TEC 均属发展为 FN 的风险>20%。病历点评发现, 治疗用药病历中多数选用 ddEC→P 方案或 TEC 方案, 未预防使用 rhG-CSF 不合理, 尤其是 ddEC→P 方案骨髓抑制较严重^[16-17], 且化疗周期为 2 周, 而化疗后中性粒细胞最低点多在第 9~11 天, 一旦出现 FN 势必影响后续的化疗。另有研究表明^[18], 乳腺癌患者 rhG-CSF 支持下的剂量密集型化疗可以改善患者的总生存率。此次抽查中有 4 例患者因出现 FN 而推迟了后续的化疗, 在一定程度上说明 ddEC→P 方案预防使用 rhG-CSF 的必要性。此外, 有 21 例既往Ⅲ度以上骨髓抑制史病历, 选择治疗应用 rhG-CSF 不妥。随着化疗药物累积剂量的增加, 患者在后续化疗出现 FN 的几率更大, 故既往有Ⅲ度以上骨髓抑制史亦应预防使用 rhG-CSF, 此 21 份病历中亦有 3 例出现了 FN。另有 7 例 FN 风险介于 10%~20%且既往无Ⅲ度以上骨髓抑制史等高危因素患者化疗后未出现中性粒细胞减少症而使用 rhG-CSF 不合理。rhG-CSF 的不合理使用可能导致脾破裂及 MDS 等风险升高^[7], 因此无需用药则不要用药, 以免增加不良反应事件发生的几率、增加患者的经济负担。

4.2 使用 rhG-CSF 的时机

点评显示, 给药时机不合理位居第二位, 占总病历的 20.22%, 均为预防用药, 主要体现在化

疗结束后超过化疗后 4 d 才预防使用 rhG-CSF, 与 NCCN 指南及国内专家共识均推荐化疗后第 2 天, 最多第 3~4 天开始给药不符。有关的随机对照试验 meta 分析也指出^[19], 对于接受化疗的成年人, 推荐化疗完成后 3 d 内给予 rhG-CSF。经与临床医师沟通, 医师认为依据指南推荐的给药时机预防使用 rhG-CSF, 则用药至骨髓抑制过低谷所需用药时间较长, 会明显增加患者的医疗费用, 因此医师会根据患者既往化疗后骨髓抑制的规律, 推迟使用 rhG-CSF。rhG-CSF 的 II 期临床试验表明^[20-21], 用药后第 2 天、第 8 天白细胞计数(WBC)和 ANC 值升高达高峰, 呈明显的双峰现象, 第 1 次升高仅是 rhG-CSF 促进骨髓中成熟的中性粒细胞向外释放引起的短暂升高, 而第 2 次升高才是 rhG-CSF 对骨髓粒系造血祖细胞分化成熟的刺激和对粒系造血功能的激活所致。化疗后中性粒细胞最低点多在第 9~11 天, 笔者所在医院医师推迟给予 rhG-CSF, 可能使 WBC 和 ANC 值短暂升高第 1 个峰与骨髓抑制低谷重叠, 但第 1 个峰短暂升高后还将再次降低, 而化疗后的中性粒细胞减少呈“U”型, 在低水平维持 2~3 d 后才会缓慢回升^[12]。因此, 推迟给予 rhG-CSF 可能出现第 2 个升高中性粒细胞的峰值还未到来, 而骨髓抑制依然处于低谷, 可能会造成化疗延迟或影响后续化疗药物的剂量强度, 且一旦发生 FN 则额外增加的治疗费用可能更高。

4.3 使用 rhG-CSF 的疗效及不良反应

抽查病历中共有 7 份病历出现 FN 和(或)化疗延迟, 均为 FN 风险>20%或介于 10%~20%且既往有 III 度以上骨髓抑制史等高危因素患者选择治疗应用 rhG-CSF 后出现。

183 例次使用 rhG-CSF 病历中, 出现不良反应 22 例次, 占 12.02%, 以骨痛、低热为主, 表现较轻微, 给予非甾体解热镇痛对症处理后不良反应消失。

由于目前国内尚缺乏高质量的循证指南等原因, 各医院对于 rhG-CSF 的具体用法比较盲目且混乱。美国 NCCN 指南推荐 FN 发生风险>20%应预防使用 rhG-CSF 的建议获欧洲 EORTC 指南、美国 ASCO 指南采纳, 但依然存在缺乏具体评估量表等不足, 且治疗用药各指南仍有所不同^[7]。国内

31 家二级或三级医院的临床肿瘤学医师关于临床 rhG-CSF 使用认识的抽样调查显示, 10.7%的医师不评估 FN 风险, 7.3%不清楚应如何评估^[22]。通过此次回顾性调查分析与临床医师沟通也发现, 临床医师对 FN 风险的评估可能存在不足, rhG-CSF 使用适应证的把握不到位, 且在 rhG-CSF 的预防使用时机方面对指南、共识持有不同看法。因此, 药师应加强此类药物的监控与评价, 深入临床与临床医师就合理用药相关问题进行深入的探讨, 甚至合作开展前瞻性的随机对照试验或多中心、大样本的调查研究, 将有助于提高临床合理用药水平, 保障用药安全, 减轻患者的经济负担。

REFERENCES

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S. Incidence, mortality and survival analysis of breast cancer in China [J]. Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床), 2015, 42(13): 668-674.
- [2] ZHANG B, CAI Y E, ZHANG Q, et al. The neoadjuvant chemotherapy can improve the 10-year survival for patients with stage II and operable stage III breast cancer [J]. Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床), 2002, 29(3): 157-159.
- [3] CANCER W G, CAREY L A, CALVO B F, et al. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical down staging allow breast preservation and predicts outstanding local control and survival [J]. Ann Surg, 2002, 236(3): 295-302.
- [4] LI J, ZHANG S, ZHANG J. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on bone marrow depression in breast cancer patients after the chemotherapy [J]. Chin Oncol(中国癌症杂志), 2014, 24(12): 925-930.
- [5] ZHAO D H, ZENG W Q, CHEN J, et al. Peri-chemotherapy pharmaceutical monitoring on cancer patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(3): 427-431.
- [6] POTOSKY A L, MALIN J L, KIM B, et al. Use of colony-stimulating factors with chemotherapy: opportunities for cost savings and improved outcomes [J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(12): 979-982.
- [7] MO H N, SHI Y K, SUN Y. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor for febrile neutropenia during cancer therapy: the first 20 years [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2013, 22(17): 2027-2032.
- [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(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.
- [9] 福建省卫生厅办公室. 福建省恶性肿瘤辅助治疗临床用药指导原则(试行)[S]. 闽卫医函[2009]960 号. 2009.
- [10] 中国医师协会肿瘤医师分会. 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)[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(37): 3001-3003.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. Myeloid Growth Factors (Version 2. 2016) [EB/OL]. <http://guide.medline.cn/guideline/11590>.

- [12] 吴鸣. 协和妇科肿瘤手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 175-176.
- [13] SMITH T J, KHATCHERESSIAN J, LYMAN G H, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 3187-3205.
- [14] AAPRO M S, BOHLIUS J, CAMERON D A, 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.
- [15] LUO C J, ZHONG D Y, ZHANG J P. A system review: comparison of doxorubicin and epirubicin containing regimens for metastatic breast cancer [J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2016, 51(4): 321-325.
- [16] CITRON M L, BERRY D A, CIRRINCIONE C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741 / Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(8): 1431-1439.
- [17] DANG C, FORNIER M, SUGARMAN S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8): 1216-1222.
- [18] LYMAN G H, BARRON R L, NATOLI J L, et al. Systematic review of efficacy of dose-dense versus non-dose-dense chemotherapy in breast cancer, non-Hodgkin lymphoma, and non-small cell lung cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 81(3): 296-308.
- [19] KUDERER N M, CRAWFORD J, DALE D C, et al. Meta-analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in cancer patients receiving chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16_suppl): 8117.
- [20] FENG F Y, ZHANG X R. Phase II clinical trials on recombinant human granulocyte colony stimulating factor in prevention of neutropenia after chemotherapy [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 1999, 18(3): 153-155.
- [21] CHEN L, ZHANG Y P, XU N, et al. Phase II clinical trials on rhG-CSF in prevention of leukopenia after chemotherapy [J]. *J Chin Oncol(肿瘤学杂志)*, 2002, 8(1): 22-23.
- [22] ZHANG J, YU S Y. A survey of clinicians' awareness about the use of G-CSF and the current practice of G-CSF use in cancer patients receiving chemotherapy and radiotherapy [J]. *Tumor(肿瘤)*, 2013, 33(5): 439-445.

收稿日期: 2017-08-17

(本文责编: 李艳芳)