·临床研究·

重组人粒细胞集落刺激因子治疗老年软组织肉瘤患者化疗后骨髓抑制的临床观察

汪东昱[1]，贾宝森[2]，毕文志[1*]
（解放军总医院：[1]骨科，[2]麻醉手术中心，北京 100853）

【摘 要】 **目的** 观察比较两种方法应用重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）治疗老年软组织肉瘤患者化疗引起白细胞下降的效果，为临床用药提供指导。**方法** 选择解放军总医院骨科2010年1月至2014年1月经由我院病理科确诊的原发性软组织肉瘤老年患者82例，全部采用MAID（美司钠、多柔比星、异环磷酰胺及达卡巴嗪）化疗方案，随机分为两组，A组患者在全部化疗给药结束后24 h内应用rhG-CSF注射液2.5 μg/kg，1次/d，连续应用14 d至白细胞≥4.0×10^9/L停药。B组患者于全部化疗给药结束后监测血常规，当达到Ⅱ级骨髓抑制时应用rhG-CSF注射液5 μg/kg，1次/d，连续应用7 d或白细胞≥4.0×10^9/L停药。观察患者化疗后白细胞最低值、恢复到的最高值及恢复时间、用药时间及次数。**结果** （1）两组患者在一般情况方面差异无统计学意义（$P>0.05$）。（2）两组患者的白细胞最低值差异无统计学意义（$P>0.05$），B组患者的白细胞最高值及恢复时间略低于A组（$P<0.05$）。（3）B组患者在用药时间及用药次数方面明显低于A组患者（$P<0.05$）。**结论** B组患者采用的高剂量短时间给药方法可确切提高外周血白细胞数目，同时减轻患者所受痛苦，值得临床应用。

【关键词】 老年人；重组人粒细胞集落刺激因子；软组织肉瘤；疗效
【中图分类号】 R592；R738.6 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.0102

Clinical efficacy of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on treatment of chemotherapy-induced myelosuppression in the elderly with soft tissue sarcoma

WANG Dong-Yu[1], JIA Bao-Sen[2], BI Wen-Zhi[1*]
([1]Department of Orthopedics, [2]Center for Anesthesia and Operation, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the efficacies of 2 different administration methods with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on treatment of leukopenia in the elderly patients with soft tissue sarcoma after chemotherapy. **Methods** Eighty-two elderly patients with pathologically verified soft tissue sarcoma admitted in our hospital during January 2010 and January 2014 were enrolled in our study. After chemotherapy regimen of MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine), they were randomized into Group A and Group B. The patients of Group A received 2.5 μg/kg rhG-CSF within 24 h after chemotherapy, once per day, for 14 d or till the white blood cell (WBC) count over 4.0×10^9/L. While those from Group B were monitored for their blood routine after chemotherapy, and received 5 μg/kg rhG-CSF per day only when they were at grade Ⅱ bone marrow suppression, once per day for 7 d or till the WBC count over 4.0×10^9/L. Minimal WBC count, recovery maximal WBC count, recovery time, treatment duration and treatment times were observed to evaluate the two administration methods. **Results** (1) There were no significant differences in general information between the two groups ($P>0.05$). (2) No statistical significance was seen in the minimal WBC count between the 2 groups ($P>0.05$). But Group B had shorter recovery time and higher recovery maximal WBC count than Group A ($P<0.05$). (3) The treatment durations were obviously shorter and the treatment times were significantly lower in Group B than in Group A ($P<0.05$). **Conclusion** The method of applying rhG-CSF in group B with high dose and short treatment duration indeed improves WBC counts in the patients with chemotherapy-induced myelosuppression, and it also alleviates the pain after rhG-CSF injection. Thus, it is worthy of clinical application.

收稿日期：2016-01-27；**修回日期**：2016-03-13
基金项目：国家自然科学基金项目（81472513）
贾宝森，为共同第一作者
通信作者：毕文志，E-mail：biwenzhipaper@163.com

【Key words】 aged; recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; soft tissue sarcoma; efficacy
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81472513).
WANG Dong-Yu and JIA Bao-Sen are co-first authors who contributed equally to this work.
Corresponding author: BI Wen-Zhi, E-mail: biwenzhipaper@163.com

软组织肉瘤(soft tissue sarcoma)是一类起源于胚胎中胚层间叶组织的肿瘤,它包括未分化肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤等,据欧洲学者统计,其发病率为3.1~4.1/10万,其中有16%发生转移,老年患者中这一比例可能更高[1]。目前针对软组织肉瘤的治疗方法主要为化疗、放疗及根治性手术,一线治疗的药物为MAID方案,即美司钠(mesna)、多柔比星(doxorubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)及达卡巴嗪(dacarbazine)4药行新辅助或辅助联合化疗,文献报道疗效良好,5年生存率可达70%~80%[2-4]。经过我们长期的临床研究发现,若想获得良好的治疗效果,化疗药物的计量必须与实体肿瘤的体积大小成正比,但在老年患者中,除外较低的体表面积,还可能存在有糖尿病、高血压等合并症,再加之肿瘤本身生长对患者产生的消耗,使得化疗药物计量制定成为难点。因此,有效防治化疗本身所带来的骨髓抑制,让患者在安全的状态下尽可能地接受足够的化疗计量,是确保化疗效果的关键。

骨髓抑制作为化疗药物的主要副作用,主要表现为外周血红细胞、白细胞及血小板的下降,严重者可继发脓毒血症、大出血等危急情况。目前临床上对于化疗后白细胞下降,通常采用重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)进行治疗[5,6]。rhG-CSF通过调节骨髓中粒系造血功能,选择性地作用于粒系造血祖细胞,促进其增殖、分化,并可增加粒系终末分化细胞的功能。自20世纪90年代在中国上市以来,在近20年的应用过程中,疗效得到了肯定[7-9]。但因其价格较高,且由于注射疼痛引起患者不适,对老年患者的影响尤为突出。如何在保证患者安全的情况下优化用药次数及剂量就成为我们此次研究的重点。本研究分析了近年来解放军总医院骨科行MAID化疗方案的软组织肉瘤老年患者的两种治疗骨髓抑制的方案,并对两种方案的效果进行了深入探讨,结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择我科2010年1月至2014年1月经由病理科确诊的原发性软组织肉瘤老年患者82例(年龄>60周岁),全部患者均在化疗前外周静脉血常规正常并在2个月内未行放化疗。男性38例,女性44例,年龄60~85岁,身高154~178 cm,体质量40~72 kg,体表面积1.43~1.95 m^2, Enneking分期为ⅡA~ⅡB期。其中恶性纤维组织细胞瘤22例,滑膜肉瘤17例,脂肪肉瘤18例,纤维肉瘤16例,横纹肌肉瘤9例。具体入组条件:预计生存期>3个月;卡氏行为状态(Karnofsky Performance Status, KPS)评分>70分;年龄>60周岁;经我院病理确诊;ⅡA~ⅡB期的原发性软组织肉瘤;首次进行化疗;化疗前未行放疗且化疗中不同步放疗;化疗前未有发热等全身炎症表现且外周静脉血常规正常;高血压及糖尿病等基础疾病控制良好;所有患者均签署化疗知情同意书及临床试验知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 化疗方案及治疗骨髓抑制药物 所有患者均采用MAID方案进行化疗即4种药物联合治疗,化疗用药时间共5 d。rhG-CSF注射液(立生素,北京双鹭药业股份有限公司)。

1.2.2 骨髓抑制诊断标准 根据WHO骨髓抑制分级,0级:白细胞≥4.0×10^9/L,Ⅰ级:白细胞$(3.0\sim3.9)\times10^9$/L,Ⅱ级:白细胞$(2.0\sim2.9)\times10^9$/L,Ⅲ级:白细胞$(1.0\sim1.9)\times10^9$/L,Ⅳ级:白细胞$(0\sim1.0)\times10^9$/L。

1.2.3 分组及治疗骨髓抑制方法 将符合入组标准的全部82例患者随机分为A和B两组,两组患者全部采用相同的化疗方案进行化疗,化疗剂量根据患者体表面积制定。A组患者在全部化疗给药结束后24 h内应用rhG-CSF注射液2.5 μg/kg,1次/d,连续应用14 d至白细胞≥4.0×10^9/L停药。B组患者于全部化疗给药结束后监测血常规,当达到Ⅱ级骨髓抑制时应用rhG-CSF注射液5 μg/kg,1次/d,连续应用7 d或白细胞≥4.0×10^9/L停药。两组患者化疗期间辅助用药全部相同。

1.2.4 观测指标 从化疗结束后第1天起隔天监测患者血常规,持续14 d,当患者发生Ⅳ级骨髓抑制时每日监测血常规。记录患者白细胞最低值和之后所恢复到的最高值,及它们两者的间隔时间(即恢复时间),以及从用药开始至停药的用药天数。

1.3 统计学处理

全部数据采用Graph Pad Prism 5统计软件进行统计学分析。计量资料表示为均数±标准差($\bar{x}\pm s$),检验方式选择独立样本t检验(Student t检验)。计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般情况分析

两组患者在年龄、身高、体质量、体表面积等一般信息方面差异均无统计学意义($P>0.05$;表1)。其中A组病例存在恶性纤维组织细胞瘤10例,滑膜肉瘤8例,脂肪肉瘤9例,纤维肉瘤10例,横纹肌肉瘤4例。B组相应为12例、9例、9例、6例和5例。

表1 两组患者一般情况分析

Table 1 General information analysis of the patients in two groups ($n=41$)

Item	Group A	Group B
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	70.12±6.94	70.00±7.09
Male[n(%)]	18(43.9)	20(48.8)
Height(m, $\bar{x}\pm s$)	1.64±0.07	1.66±0.07
Body mass(kg, $\bar{x}\pm s$)	60.68±7.62	59.10±8.12
Body surface area(m^2, $\bar{x}\pm s$)	1.74±0.10	1.74±0.13
Enneking stage ⅡA[n(%)]	25(61.0)	19(46.3)

The patients of Group A received 2.5 μg/kg rhG-CSF within 24 h after chemotherapy, once a day, for 14 d or till the white blood cell count over 4.0×10^9/L. The patients from Group B were monitored for their blood routine after chemotherapy, and received 5 μg/kg rhG-CSF a day only when they were at grade Ⅱ bone marrow suppression, once a day for 7 d or till the WBC count over 4.0×10^9/L. rhG-CSF: recombinant human granulocyte colony-stimulating factor

2.2 两组患者通过不同方案治疗白细胞下降的结果

两组相比在白细胞最低值方面差异无统计学意义[A组:(1.32±0.37)×10^9/L;B组:(1.35±0.35)×10^9/L;$P>0.05$]。A组白细胞最大值较B组略有增加,差异具有统计学意义[(4.95±0.76)×10^9/L *vs* (4.40±0.59)×10^9/L,$P<0.05$]。B组白细胞恢复时间略短于A组,差异具有统计学意义[(6.00±0.92) *vs* (6.41±1.14)d,$P<0.05$]。

2.3 两组患者用药时间及用药次数比较

B组较A组在用药时间[(6.00±0.92) *vs* (12.66±0.69)d]、用药次数方面[(6.05±0.80) *vs* (13.26±0.59)]下降明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 两组患者不良反应出现情况

全部82例患者应用rhG-CSF注射液后总共出现15例不良反应(18.3%),A组7例,B组8例,其中骨骼-肌肉疼痛8例,1例皮疹,4例乏力,2例发热,停药或对症处理后缓解。

3 讨 论

软组织肉瘤患者化疗的主要风险之一是骨髓抑制,重者可继发脓毒血症、大出血等,存在死亡风险。由于化疗效果与剂量成正比,更大的化疗剂量则可能带来严重的骨髓抑制,老年患者尤为突出,因为老年患者本身骨髓功能较弱,部分患者无法按既定剂量用药而影响疗效。rhG-CSF可通过选择性作用于粒系造血祖细胞,促进其增殖、分化,并可加强粒系终末分化细胞的功能,从而加快化疗后白细胞的恢复速度[10,11]。但由于其价格因素及皮下注射时疼痛,患者经常产生抵触情绪,故在不影响效果的同时优化其用药时间及次数对减轻患者痛苦及经济花费,提高患者治疗体验有着重要意义。

本研究通过两种不同用药方法对82例老年软组织肉瘤患者首次化疗中发生的白细胞下降进行治疗,发现两法在白细胞最低值方面差异无统计学意义,A组较B组的最高值及恢复时间略有增加,提示长期应用(A组)及短期应用(B组)rhG-CSF都可提供效果确切的提升白细胞功效,且作用时间与提升效果相近,与近年国内外文献报道一致[12-14]。说明在患者耐受的情况下,高剂量短时间疗法与低剂量长时间疗法可相互替代,但两法在用药时间及用药次数方面差异较大,B组在用药时间及用药次数较A组明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示B组方法对患者造成的痛苦更轻,更适合老年化疗患者。

在研究过程中,我们发现患者白细胞下降大多出现在化疗结束后3~4 d,A组在化疗结束后24 h内应用rhG-CSF,仍无法有效防止白细胞下降,其下降程度与不用rhG-CSF相比差异无统计学意义。提示rhG-CSF作为预防性使用效果不尽理想,需针对患者具体白细胞下降情况决定用药时间。而在不良反应发生率方面,与文献报道相近,停药或对症治疗后全部缓解[15]。

综上所述,本研究通过两种不同用药方法,应用rhG-CSF治疗老年软组织肉瘤化疗引起的白细胞下

降,效果良好,不良反应少。其中高剂量短时间应用rhG-CSF能减轻患者的痛苦及经济负担,并保证患者骨髓抑制得到确实恢复,是一种良好的方法,值得临床应用。

【参考文献】

[1] Robinson D, Nersesyan K, Pomerantz D. Epidemiology and treatment of soft tissue sarcoma in the Eu5[J]. Value Health, 2015, 18(7):A439.

[2] Chen Y, Yang Y, Wang C, *et al*. Adjuvant chemotherapy decreases and postpones distant metastasis in extremity stage ⅡB/Ⅲ synovial sarcoma patients[J]. J Surg Oncol, 2012, 106(2): 162-168.

[3] Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ, *et al*. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas[J]. Cancer, 2012, 118(15): 3758-3765.

[4] Ogura K, Goto T, Imanishi J, *et al*. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with modified mesna, adriamycin, ifosfamide, and dacarbazine (MAID) regimen for adult high-grade non-small round cell soft tissue sarcomas[J]. Int J Clin Oncol, 2013, 18(1): 170-176.

[5] Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, *et al*. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(2): 525-545.

[6] Shah J, Welsh SJ. The clinical use of granulocyte-colony stimulating factor[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2014, 75(2): C29-C32.

[7] Mo HN, Shi YK, Sun Y. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor for febrile neutropenia during cancer therapy: the first 20 years[J]. Chin J New Drugs, 2013, 22(17): 2027-2032.[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.]

[8] Li J, Tao WL, Wei SD, *et al*. Safety and clinical evaluation of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor[J]. Eval Anal Drug-use Hosp China, 2008, 8(7): 484-486.[李 静, 陶维良, 魏世东, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)的安全性与临床评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(7): 484-486.]

[9] Zhang XJ, Kong NQ. Clinical efficacy of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in cancer chemotherapy and radiotherapy[J]. China Pharmacy, 2010, 21(8): 713-715.[张学军, 孔南迁. 重组人粒细胞集落刺激因子在恶性肿瘤化疗后应用的疗效观察[J]. 中国药房, 2010, 21(8): 713-715.]

[10] Griffin J. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology[M]. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2798-2809.

[11] Carulli G. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on neutrophil phenotype and functions[J]. Haematologica, 1997, 82(5): 606-616.

[12] Sarı N, Dalva K, Ilhan IE. Comparison of filgrastim and lenograstim in pediatric solid tumors[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2013, 30(7): 655-661.

[13] Loibl S, von Minckwitz G, Harbeck N, *et al*. Clinical feasibility of (neo) adjuvant taxane-based chemotherapy in older patients: analysis of >4500 patients from four German randomized breast cancer trials[J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(5): R77.

[14] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, *et al*. FOLFIRINOX *versus* gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 364(19): 1817-1825.

[15] Cortés de Miguel S, Calleja-Hernández MÁ, Menjón-Beltrán S, *et al*. Granulocyte colony-stimulating factors as prophylaxis against febrile neutropenia[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(2): 547-559.

(编辑:周宇红)