

· 指南与解读 ·

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症
规范化管理指南 (2021) *

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

【摘要】 中性粒细胞减少症是骨髓抑制性放化疗最常见的血液学毒性,其减少程度、持续时间与患者感染甚至死亡风险直接相关,对化疗药物相对剂量强度及患者预后产生了不良影响。重视中性粒细胞减少症的危害,对其进行风险评估和规范防治具有重要意义。中国临床肿瘤学会(CSCO)指南工作委员会以循证医学证据为基础,从中性粒细胞减少症的评估、预防、治疗及粒细胞集落刺激因子的使用等多方面制订了肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南,提出了分层管理概念,并建立了预防与治疗的临床路径,旨在为规范化管理中性粒细胞减少症与合理使用粒细胞集落刺激因子提供临床指导。

【关键词】 中性粒细胞减少症; 化学治疗; 放射治疗; 粒细胞集落刺激因子; 规范化管理

中图分类号:R730.6 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2021)07-0638-11

Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for standardized management of tumor
chemoradiotherapy-related neutropenia (Version 2021)

Guidelines Committee of Chinese Society of Clinical Oncology.

【Abstract】 Neutropenia is the most common hematologic toxicity of myelosuppressive chemotherapy and radiotherapy. The degree and duration of neutropenia are directly related to the risk of infection and even death, which can also affect the relative dose intensity of chemotherapy and the prognosis of patients. It is of great significance to pay attention to the harm of neutropenia, to carry out risk assessment and also standardized prevention and treatment. Based on clinical evidence, the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) develops guidelines on the assessment, prevention and treatment of neutropenia and the application of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). It suggests a hierarchical management concept for neutropenia and establishes a clinical path of prevention and treatment, in order to provide guidance for standardized management of neutropenia and the rational use of G-CSF.

【Key Words】 Neutropenia; Chemotherapy; Radiotherapy; Granulocyte colony stimulating factor; Standardized management

中性粒细胞减少症是骨髓抑制性化疗药物引起的主要不良事件,是骨髓抑制性化疗最严重的血液学毒性。中性粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)是最主要的临床并发症,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;也可出现严重感染等并发症,甚至死亡。

中性粒细胞减少的程度、持续时间与感染,甚至死亡风险直接相关,严重影响了化疗药物相对剂量强度(relative dose intensity, RDI)与既定周期,最终难以达到预期疗效。因此,预防或治疗中性粒细胞减少症是保证足剂量化疗或剂量密集化疗的根本。重组人

粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF)与聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor, PEG-rhG-CSF)是防治肿瘤放化疗引起的中性粒细胞减少症的有效药物,然而我国对中性粒细胞减少症的风险评估与防治尚不规范。为了规范我国放化疗相关中性粒细胞减少症的预防与治疗,合理使用人粒细胞集落刺激因子(human granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)类药物,2021 年中国临床肿瘤学会(CSCO)组织国内乳腺癌、肺癌、消化肿瘤、血液肿瘤及放疗等多领域肿

* 通讯作者:马 军,哈尔滨血液病肿瘤研究所, E-mail: majun0322@126.com; 秦叔逵,解放军东部战区总医院, E-mail: qinsk@cSCO.org.cn

瘤专家,在《CSCO 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化指南(2017)》的基础上进行更新,旨在全面详细地为临床医师提供参考与借鉴。

1 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症概况

1.1 中性粒细胞减少症的诊断及分级 中性粒细胞减少症指外周血中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC)低于 $2.0 \times 10^9/L$ 。根据 NCI-CTC AE 5.0 版标准^[1],对中性粒细胞减少症的分级见表 1。

表 1 中性粒细胞减少症的分级

分级	轻度 1 级	中度 2 级	重度 3 级	危及生命 4 级
ANC	$1.5 \times 10^9/L$ $\leq ANC < 2.0$ $\times 10^9/L$	$1.0 \times 10^9/L$ $\leq ANC < 1.5$ $\times 10^9/L$	$0.5 \times 10^9/L$ $\leq ANC < 1.0$ $\times 10^9/L$	$ANC < 0.5$ $\times 10^9/L$

根据血常规检查的结果即可作出白细胞减少症、中性粒细胞减少症或粒细胞缺乏症的诊断。为了排除检查方法上的误差,必要时需要反复检查。

1.2 FN 定义 FN 通常被定义为口腔温度 $> 38.3^\circ C$ (腋温 $> 38.1^\circ C$) 或 2 h 内连续 2 次测量口腔温度 $> 38.0^\circ C$ (腋温 $> 37.8^\circ C$), 且 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$, 或预计 $< 0.5 \times 10^9/L$ ^[2]。

2 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症的病理生理特性

2.1 中性粒细胞形成的生理过程及分布 成人的各种血细胞均起源于骨髓造血干细胞。从原始粒细胞分化为中性粒细胞需要 7~14 d, 正常骨髓每天可以产生 $6 \times 10^8 \sim 4 \times 10^9$ 个中性粒细胞。当血液中的中性粒细胞数减少到 $1 \times 10^9/L$ 时, 机体的抵抗力就会降低, 容易发生感染。

2.2 中性粒细胞减少症的病理生理 中性粒细胞的半衰期为 8~12 h, 因此骨髓必须不断产生中性粒细胞。化疗药物抑制骨髓的造血功能, 使成熟的中性粒细胞凋亡后得不到及时更新, 导致循环中的中性粒细胞计数减少。在应用细胞周期特异性药物(如紫杉醇、氟尿嘧啶、吉西他滨等) 7~14 d 后, 外周血中性粒细胞出现低谷, 14~21 d 中性粒细胞恢复。在应用细胞周期非特异性药物(如阿霉素、环磷酰胺等) 10~14 d 后, 外周血中性粒细胞出现低谷, 21~24 d 恢复。因此, 建议于 8~14 d 检查患者

血常规。

2.3 细胞因子对中性粒细胞发育分化的调节 G-CSF 可以通过促进造血干细胞增殖来增加粒细胞生成与成熟^[3]。G-CSF 通过不同机制调节中性粒细胞产生, 还可直接作用于前体细胞, 使其更易增殖分化为中性粒细胞。使用 G-CSF 后, ANC 曲线呈双峰形, 第 1 峰是 G-CSF 促进骨髓已成熟的粒细胞向外周血释放的结果, 第 2 峰是 G-CSF 刺激骨髓粒系造血祖细胞加速增殖、分化、成熟和释放所致(图 1)。另外, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 在调节中性粒细胞的稳态和生成中也起着重要作用。

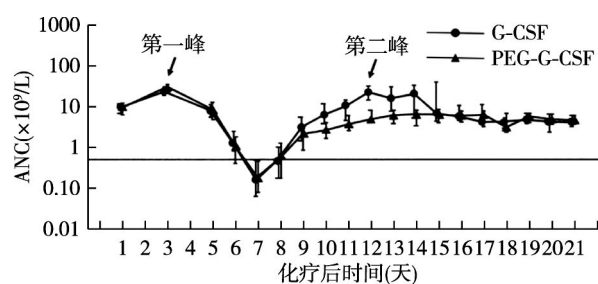


图 1 G-CSF 对中性粒细胞发育和分化的调节

3 肿瘤放化疗相关 FN 的风险评估

3.1 风险评估概述 由于肿瘤类型与化疗方案的不同, 以及患者自身条件的差异, 建议对接受化疗的患者进行分层管理, 以实现个体化预防与治疗 FN 的目的。由于 FN 发生后患者感染和死亡风险高, 在抗生素治疗的同时也增加了耐药。因此, 在首次化疗前应进行 FN 发生风险评估, 预防 FN 发生尤为重要。

FN 发生风险评估主要包括患者疾病类型、治疗目的(根治性化疗、新辅助/辅助化疗或姑息化疗)、患者风险因素和化疗方案(药物选择、联合或序贯、剂量强度、剂量密度)。根据化疗后 FN 的发生风险不同, 可将化疗方案分为 3 类: (1) 高风险方案定义为对于化疗初治患者的 FN 发生率 $> 20\%$ 的化疗方案; (2) 中风险方案定义为 FN 发生率介于 $10\% \sim 20\%$ 的化疗方案; (3) 低风险方案定义为 FN 发生率 $< 10\%$ 的化疗方案。

在第 1 个化疗周期结束后, 以及每个后续化疗周期前均应进行评价, 以确定风险分类和治疗目的。如果患者在前一个治疗周期中曾出现 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少事件(ANC 谷值或治疗当日 ANC 影响原计划的化疗剂量), 但本周期未计划降低剂量强度, 则此患者从现在开始属于高风险患者。

3.2 化疗相关因素 中性粒细胞减少症的发生风险与化疗方案显著相关,包括化疗药物的选择、联合或序贯、剂量强度与剂量密度等。但目前尚无一致的风险评估模型,需依据患者自身情况进行独立的临床判断。不同恶性肿瘤患者发生 FN 的危险分层方案参见表 2。

表 2 恶性肿瘤患者发生 FN 的危险分层方案

肿瘤种类	FN 发生风险	方案
乳腺癌	高(>20%)	(1)TCH(多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗) (2)ddAC-2wP(剂量密集多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇双周) (3)ddAC-wP(剂量密集多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇单周) (4)ddEC-P(剂量密集表柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇) (5)TAC(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺) (6)TE(多西他赛+表柔比星) (7)TC(多西他赛+环磷酰胺) (8)FEC(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺) (9)高剂量多西他赛+噻替哌+卡铂联合 (10)高剂量多西他赛+噻替哌联合
	中(10%~20%)	(1)含多西他赛±曲妥珠单抗 (2)CMF 方案(环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶) (3)AC-T(多柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛,仅紫杉醇部分) (4)AC-TH(多西他赛序贯给药+曲妥珠单抗) (5)AC-THP(多西他赛序贯给药+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗) (6)FEC-T(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛) (7)紫杉醇 21d 方案(转移性或复发性) (8)E-CMF(表柔比星序贯环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶) (9)XT(卡培他滨、多西他赛标准方案)
小细胞肺癌	高(>20%)	(1)CDE 方案(环磷酰胺+多柔比星+依托泊苷) (2)拓扑替康 (3)ICE 方案(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)
	中(10%~20%)	(1)CAV(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱治疗晚期小细胞肺癌) (2)依托泊苷+顺铂
非小细胞肺癌	高(>20%)	(1)DC 方案(多西他赛+卡铂) (2)NP 方案(长春瑞滨+顺铂)
	中(10%~20%)	(1)TP 方案(紫杉醇+顺铂) (2)DP 方案(多西他赛+顺铂) (3)顺铂+依托泊苷 (4)CP 方案(卡铂+紫杉醇) (5)多西他赛
霍奇金淋巴瘤	高(>20%)	BEACOPP 方案(博来霉素+依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松)
非霍奇金淋巴瘤	高(>20%)	(1)ICE 方案(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷) (2)剂量调整的 EPOCH 方案(依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+多柔比星) (3)剂量密集 CHOP±R 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)±利妥昔单抗 (4)MINE 方案(美司钠+异环磷酰胺、米托蒽醌+足叶乙甙) (5)DHAP 方案(地塞米松+顺铂+阿糖胞苷) (6)ESHAP 方案(依托泊苷+甲泼尼龙+顺铂+阿糖胞苷) (7)HyperCVAD±利妥昔单抗(环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+地塞米松)±利妥昔单抗
	中(10%~20%)	(1)GDP 方案±利妥昔单抗(吉西他滨+地塞米松+顺铂)±利妥昔单抗 (2)CHOP 方案±利妥昔单抗(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)±利妥昔单抗,包括含聚乙二醇脂质体多柔比星替代多柔比星的治疗方案 (3)苯达莫司汀

续表 2:

肿瘤种类	FN 发生风险	方案
多发性骨髓瘤	中 (10%~20%)	(1) DT-PACE 方案 (地塞米松+沙利度胺+顺铂+多柔比星+环磷酰胺+依托泊苷) (2) DT-PACE+硼替佐米 (VTD-PACE)
卵巢癌	高 (>20%)	(1) 拓扑替康 (铂类与紫杉醇耐药的晚期或复发性患者) (2) 多西他赛 (对紫杉醇耐药的卵巢癌患者, 包括上皮性卵巢癌)
	中 (10%~20%)	卡铂+多西他赛 (IC~IV 期上皮性卵巢癌或原发性腹膜癌行一线化疗的患者)
宫颈癌	中 (10%~20%)	(1) 顺铂+拓扑替康 (2) 顺铂+紫杉醇 (3) 拓扑替康 (4) 伊立替康
子宫肉瘤	中 (10%~20%)	多西他赛+吉西他滨
结直肠癌	高 (>20%)	FOLFOXIRI 方案 (氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+伊立替康)
	中 (10%~20%)	FOLFOX 方案 (氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)
食管癌和胃癌	高 (>20%)	DCF 方案 (多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)
	中 (10%~20%)	(1) 伊立替康+顺铂 (2) 表柔比星+顺铂+氟尿嘧啶 (3) 表柔比星+顺铂+卡培他滨
胰腺癌	高 (>20%)	FOLFIRINOX 方案 (氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康+奥沙利铂)
骨肉瘤	高 (>20%)	(1) 高剂量异环磷酰胺联合高剂量甲氨蝶呤 (2) 多柔比星+顺铂 (新辅助) (3) 甲氨蝶呤+多柔比星+顺铂 (初诊为高级别) (4) 甲氨蝶呤+多柔比星+顺铂+异环磷酰胺+依托泊苷 (初诊为高级别) (5) 顺铂动脉介入联合多柔比星静脉滴注 (6) 顺铂动脉介入联合多柔比星+异环磷酰胺静脉滴注
软组织肉瘤	高 (>20%)	(1) MAID 方案 (美司钠+阿霉素+异环磷酰胺+达卡巴嗪) (2) 标准剂量多柔比星或高剂量表柔比星 (3) 异环磷酰胺+多柔比星 (4) 多西他赛
肾癌	高 (>20%)	多柔比星+吉西他滨
睾丸癌	高 (>20%)	(1) VeIP 方案 (长春碱+异环磷酰胺+顺铂) (2) VIP 方案 (依托泊苷+异环磷酰胺+顺铂) (3) BEP 方案 (博来霉素+依托泊苷+顺铂) (4) TIP 方案 (紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂)
前列腺癌	中 (10%~20%)	依托泊苷+顺铂
	中 (10%~20%)	卡巴他赛
黑色素瘤	高 (>20%)	(1) 以达卡巴嗪为主的联合方案 (达卡巴嗪+顺铂+长春碱) (2) 以达卡巴嗪为主联合 IL-2+干扰素 α (达卡巴嗪+顺铂+长春碱+IL-2+干扰素 α)
膀胱癌	高 (>20%)	剂量密集型 MVAC 方案 (甲氨蝶呤+长春碱+多柔比星+顺铂)
头颈部鳞癌	高 (>20%)	TPF 方案 (紫杉醇+顺铂+氟尿嘧啶)

3.3 患者相关因素 患者如有下列任何一项或以上的因素, 即使接受中风险化疗方案, 也建议使用 G-CSF 进行预防治疗。患者相关因素包括年龄>65 岁且接受足剂量强度化疗, 既往化疗或放疗, 持续性中性粒细胞减少, 肿瘤累及骨髓, 近期外科手术和/或开放性创伤, 肝功能不全 (胆红素 > 2.0 mg/dl), 肾功能不全 (肌酐清除率 < 50 ml/min),

既往发生过 FN, 恶性血液淋巴系统疾病, 慢性免疫抑制如人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染, 营养/体能状况差。

4 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症的分层管理

4.1 一级预防路径 预防性给予 G-CSF (包括 PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF) 可以降低乳腺癌、肉瘤、

肺癌、妇科肿瘤、非霍奇金淋巴瘤等肿瘤患者化疗相关中性粒细胞减少症的发生率、持续时间和严重程度。因此,对于接受高风险化疗方案的患者,无论治疗目的是治愈、延长生存时间或是改善疾病相关症状,均建议预防性使用 G-CSF。对于接受中风险化疗方案的患者,需评估患者自身风险因素,如患者年龄。若患者满足任意一项引起风险系数增加的因素时,建议预防性使用 G-CSF。对于低风险的患者,不建议常规预防性使用 G-CSF。若患者正在接受治愈性化疗或术后辅助化疗,但存在 FN 等可能导致死亡的不良预后因素时,也应考虑预防性使用 G-CSF。见图 2。

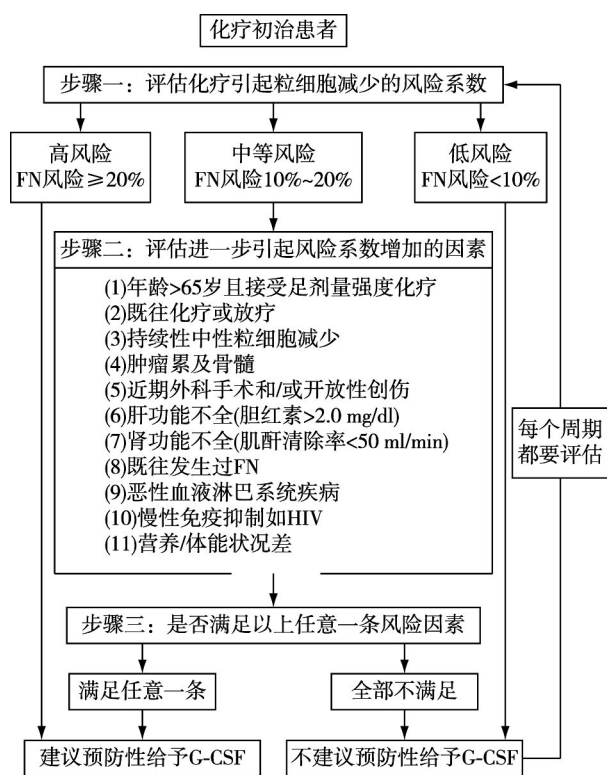


图2 恶性肿瘤患者预防中性粒细胞减少症发生的一级预防路径

4.2 二级预防路径 中性粒细胞减少症二级预防的定义为如果前一个化疗周期中患者发生 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少症,则下一个化疗周期可以考虑预防性使用 G-CSF。不同类型的肿瘤生物学特点不同,对化疗的敏感性也有所差异。根据肿瘤对化疗的敏感性和患者的预后,决定是否需要使用 G-CSF 或进行方案调整。对于某些细胞增殖快、对化疗药物非常敏感的肿瘤,如高度恶性的淋巴瘤、妇科肿瘤、小细胞肺癌和睾丸精原细胞瘤等,应给

予足剂量、高密度的化疗,以得到最佳的治疗效果。如果化疗剂量不足或疗程不够,则易诱发肿瘤耐药或无法达到预期的疗效,此时建议使用 G-CSF 以确保原有方案顺利进行,而不应以降低化疗的骨髓抑制毒性为目的来调整既定方案,包括降低剂量与推迟化疗。见图 3。

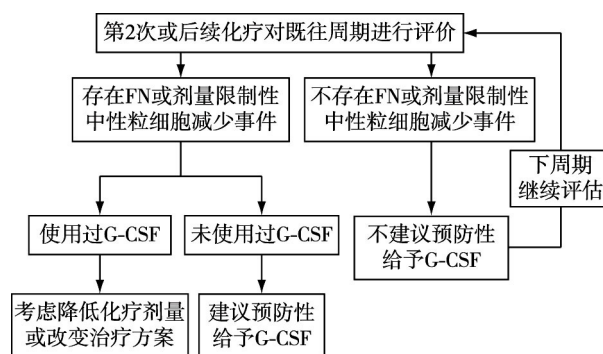


图3 恶性肿瘤患者预防中性粒细胞减少症发生的二级预防路径

4.3 预防使用抗生素 使用抗生素以预防由中性粒细胞减少而引起的感染或感染导致的并发症,一直存在争议。在过去很长一段时间内,抗生素用于化疗引起的 FN 较为普遍,这一方法在治疗 FN 成功的同时,也导致了耐药的发生。因此,建议仅未使用 G-CSF 的血液恶性肿瘤患者使用抗生素进行预防^[4]。其他类型的肿瘤患者,如果出现严重的中性粒细胞缺乏(ANC<0.1×10⁹/L)或预计中性粒细胞缺乏持续>7 d,则可以使用抗生素进行预防,抗生素的使用参考《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》。抗生素最佳的开始给药时间和给药持续时间尚无定论,推荐从 ANC<0.1×10⁹/L 开始应用,至 ANC>0.5×10⁹/L 或出现明显的血细胞恢复证据。对于低危患者,不推荐预防性应用抗生素。

4.4 放疗相关中性粒细胞减少症的预防和治疗 既往放疗是 FN 发生的独立风险因素。有研究显示,同步放化疗治疗局限期小细胞肺癌时,GM-CSF 治疗组中重度(4~5 级)血小板减少症的患者显著增多,住院时间显著延长,总生存时间并未改善^[5]。但后续研究显示,在同步放化疗时预防性应用 G-CSF,中性粒细胞减少和 FN 均得到了有效的控制,并且未发现 G-CSF 相关不良反应明显增加^[6-7]。另外,研究发现,PEG-rhG-CSF 预防性治疗较 rhG-CSF 治疗在降低 3~4 级中性粒细胞减少的发生率、FN

发生率、中性粒细胞减少相关住院率、化疗延迟发生率以及抗生素使用率等方面均更具优势^[8-10]。

因此,建议在密切监测患者血液学指标的情况下,可参照化疗相关中性粒细胞减少的一级预防、二级预防原则以及治疗原则,使用 G-CSF 对同步放化疗所致中性粒细胞减少症及 FN 进行合理预防和治疗。

4.5 预防使用 G-CSF

4.5.1 G-CSF 使用方法

(1) rhG-CSF:

①化疗后次日或最长至化疗后 3~4 d 内开始使用 G-CSF;

②rhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (根据机构规定的体重限制,取整至最接近药瓶规格),皮下或静脉注射,1 次/d;

③持续用药,直至 ANC 从最低点恢复至正常或接近正常水平(ANC 回升至 $2.0 \times 10^9/\text{L}$ 以上时);

④原始粒细胞分化为中性粒细胞至少需要 7d,化疗前出现 ANC 降低,需持续使用至中性粒细胞生成峰出现(建议 ≥ 7 d)方可开展化疗;

⑤短期使用(≤ 7 d)效果欠佳^[11]。

(2) PEG-rhG-CSF:

①每周化疗结束 24h 后使用 PEG-rhG-CSF 1 次;

②PEG-rhG-CSF 的使用至少需要距离下次化疗 12 d;

③皮下注射,固定剂量为 6 mg,或按患者体重($100 \mu\text{g}/\text{kg}$)进行个体化治疗;

④尚无足够数据支持周化疗方案后使用 PEG-rhG-CSF,因此不推荐使用;

(3)若患者评估为高风险,建议每周持续使用 G-CSF 预防,避免中断,中断 G-CSF 使用会显著增加患者 FN 发生风险;

(4)需使用 G-CSF 预防的患者,若化疗前(d_{-1})血常规检测 $\text{ANC} > 30 \times 10^9/\text{L}$ 或白细胞计数 $> 50 \times 10^9/\text{L}$,则本周期化疗 G-CSF 用量减半。

4.5.2 预防性使用 G-CSF 的临床获益 Meta 分析表明,G-CSF 预防性用药能有效降低感染率和中性粒细胞减少症的发生风险^[12-14]。G-CSF 作为一级预防措施, FN 发生风险可降低 46%,感染相关死亡风险可降低 44.8%,化疗期间早期死亡风险可降低 40.1%^[15]。Vogel 等^[16]学者的研究表明,接受 PEG-rhG-CSF 一级预防患者的 FN 发生率由 17%降至

1%,住院率由 14%降至 1%,抗感染药物使用率由 10%降至 2%。

PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 疗效相当,且使用方便。我国开展的临床试验表明,在接受 TAC 或 TA 方案化疗的乳腺癌及非小细胞肺癌患者中,预防性使用 PEG-rhG-CSF 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组、PEG-rhG-CSF 6 mg 组和 rhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组患者中,3~4 级中性粒细胞减少的持续时间、3~4 级中性粒细胞减少症和 FN 的发生率及不良反应发生率的差异均无统计学意义^[17]。在临床实践中,由于患者依从性差、医师意愿或非工作时间用药不便等原因可影响其临床获益^[18]。Morrison 等^[19]研究发现,未规范使用 rhG-CSF 的患者 FN 绝对风险增加 1.8%,相对风险增加 41%。目前,我国临床应用 rhG-CSF 基本存在延迟用药和提前停药的情况,患者依从性差^[18]。因此,在非特殊情况下,建议预防用药时使用更为便捷的 PEG-rhG-CSF,每周期化疗仅需使用 1 次,提高了患者的依从性,有效保障患者安全及化疗方案足剂量足疗程实施。

4.5.3 G-CSF 相关不良反应处理 目前,G-CSF 相关的主要不良反应为轻中度骨痛,发生率为 10%~30%^[20-24]。对乙酰氨基酚和非甾体类抗炎药物是预防及治疗成人 G-CSF 相关性骨痛的一线药物,此外也可以选择抗组胺药和阿片类镇痛药,若疼痛难以缓解则考虑降低 G-CSF 使用剂量^[25]。荟萃分析表明^[15],接受 G-CSF 的患者肌肉骨骼疼痛风险增加约 4 倍,部分患者会出现皮肤、呼吸系统或心血管系统过敏反应(仅 rhG-CSF),较严重的情况包括急性呼吸窘迫综合征、肺泡出血和咯血^[26-28]。镰状细胞病患者曾有过镰状细胞危象报告。G-CSF 或 GM-CSF 治疗后发生急性髓细胞白血病(AML)或骨髓增生异常综合征(MDS)风险增加这一观点尚存争议。

此外,G-CSF 可引起中性粒细胞一过性增高(外周血 $\text{ANC} > 30 \times 10^9/\text{L}$),少数患者出现幼稚粒细胞的现象,个别患者出现幼稚粒细胞的聚集。成人因非白血病引起的白细胞计数 $> 50 \times 10^9/\text{L}$ 被称为中性粒细胞类白血病反应。G-CSF 引起的类白血病反应往往会在停药后消失,粒细胞恢复期的类白血病反应通常持续 1~3 周,一般无需特殊处理^[29]。虑及中性粒细胞过高的严重性,需使用 G-CSF 预防的患者,若化疗前(d_{-1})血常规检测示 $\text{ANC} > 30 \times 10^9/\text{L}$ 或白细胞计数 $> 50 \times 10^9/\text{L}$,建议本周期预防时将 PEG-rhG-CSF 减量为 3 mg, rhG-CSF 减量为 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 。

4.6 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症的治疗

4.6.1 G-CSF 治疗路径 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 G-CSF 的患者,需进行治疗性使用 rhG-CSF 的风险评估,如果存在不良因素时,需考虑使用 rhG-CSF 治疗。由于 PEG-rhG-CSF 的作用时间较长,接受预防性 PEG-rhG-CSF 用

药的患者一般不建议额外给予 rhG-CSF 治疗^[30],但如果 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$,持续时间 ≥ 3 d,考虑使用 rhG-CSF 进行补救治疗。治疗性使用 rhG-CSF 的参考指征^[31]:(1)脓毒症;(2)年龄 > 65 岁;(3) $ANC < 1.0 \times 10^9/L$;(4)中性粒细胞减少持续时间预计 > 10 d;(5)感染性肺炎或临床上有记载的其他感染;(6)侵袭性真菌感染;(7)住院期间发热;(8)既往发生过 FN。见图 4。

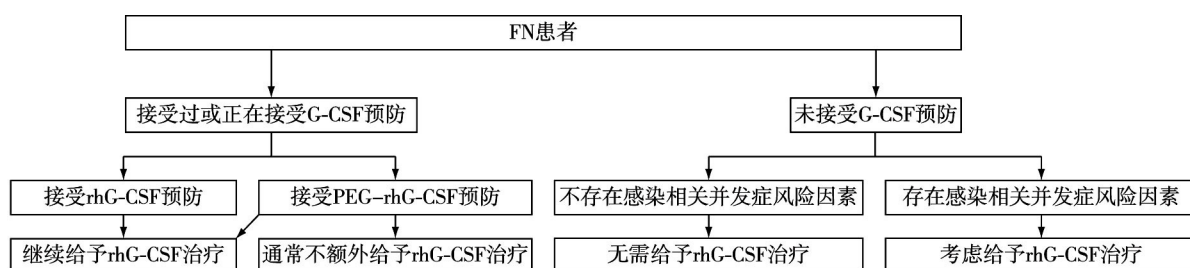


图 4 FN 患者治疗性使用 G-CSF 的路径

治疗性使用 rhG-CSF 的用法用量:

(1) rhG-CSF $5 \mu g/kg$ (根据机构规定的体重限制,取整至最接近药瓶规格),皮下注射,1 次/d;

(2)持续用药,直至 ANC 从最低点恢复至正常或接近正常水平(ANC 回升至 $2.0 \times 10^9/L$ 以上);

(3)与预防性用药比较,支持 rhG-CSF 联合抗生素治疗 FN 的证据较少。

4.6.2 抗感染治疗路径 对已发生 FN 的患者,首先应进行国际癌症支持疗法学会(Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC)风险评估,MASCC 风险评估系统考虑了 FN 症状、低血压、慢性阻塞性肺疾病、实体瘤情况、真菌感染、脱水、出院情况及年龄。MASCC 评分 ≥ 21 分的患者为低风险,其他所有患者则被认为合并感染风险较高^[32]。MASCC 评估后,应当立即经验性使用抗菌药物,初始经验性抗菌药物治疗旨在降低细菌感染所致的严重并发症和病死率^[33]。高危患者首选住院接受经验性静脉抗菌药物治疗,低危患者的初始治疗可以在门诊或住院接受口服或静脉注射经验性抗菌药物治疗。在初始经验性抗菌药物治疗 48h 后,应重新评估危险分层,确诊病原菌,并综合患者对初始治疗的反应,以决定后续如何调整抗菌药物治疗,具体抗生素类型的选择可参考《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)》。见图 5、图 6。

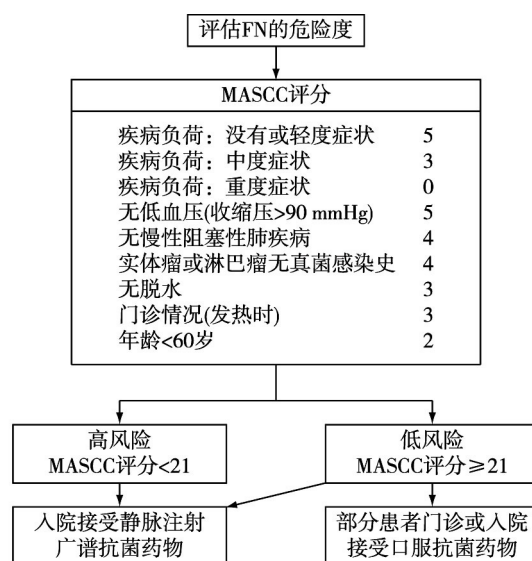


图 5 FN 患者初始抗生素治疗的路径

5 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少的患者教育

FN 管理的成功需要及时识别并给予处理,因此患者的教育及患者当地监测也是至关重要的。化疗期间,患者应每周复查 1~2 次血常规,检测白细胞与中性粒细胞水平,为覆盖患者 ANC 谷值,准确评估患者粒细胞减少风险程度,应告知患者化疗 $d_8 \sim d_{14}$ 检测血常规,并在化疗后 $d_7 \sim d_{14}$ 自行测量体温,如发现 FN 症状需在当地门诊或入院进行治疗。

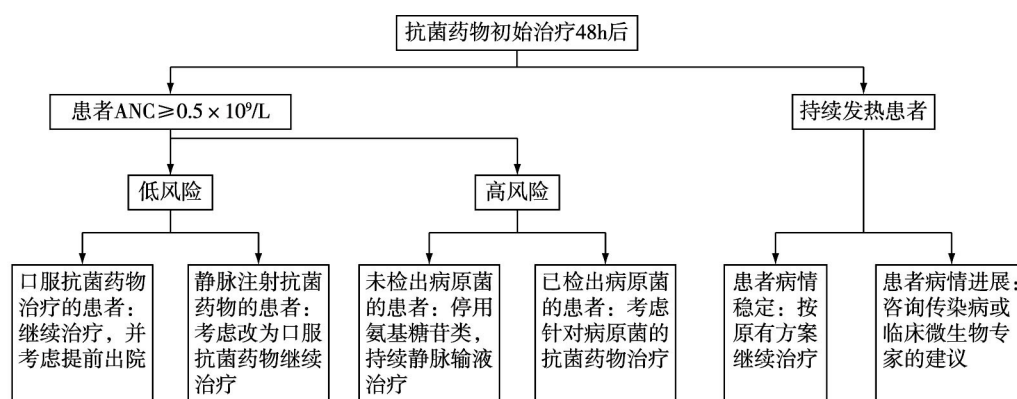


图6 FN患者抗生素初始治疗48h后抗菌治疗调整路径

当患者出现 FN 时,应当采取防护措施,注意室内通风,保持空气新鲜,尽量不去人群聚集的公共场所,外出时应当佩戴口罩;保持口腔卫生及皮肤清洁,避免皮肤破损。对于白细胞水平过低的患者,需要预防性隔离,每日对房间进行空气消毒。

6 新冠疫情防控常态化下肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少的管理

肿瘤患者感染新冠肺炎的风险高且感染后病死率高,因此做好新冠疫情防控常态化下肿瘤患者的支持治疗尤为重要。国内真实世界临床研究显示,在新冠疫情期间,PEG-rhG-CSF 作为短效 rhG-CSF 的替代选择可显著降低 FN 及 FN 相关住院的发生率,同时 PEG-rhG-CSF 每个化疗周期注射 1 次,方便患者,并简化医务工作者对中性粒细胞减少症的管理^[34]。因此,新冠疫情防控常态化下,应最大可能降低患者粒细胞减少风险,对 FN 风险 > 10% 的患者采取 G-CSF 一级预防措施;对具有潜在 FN 风险患者应及时电话随访;对已发生 FN 患者应立刻行新冠病毒核酸检测并隔离治疗。

7 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症防治的药物经济学

预防性使用 PEG-rhG-CSF 对 FN 进行管理是节约成本的主要手段^[35]。一项有关卵巢癌的研究显示,预防性使用 G-CSF 的效益很大程度上取决于 FN 的发生风险,在 FN 发生率 < 5% 的低风险患者中,一级预防成本较高;但对 FN 发生率为 16% 的患者,与二级预防及不预防比较,一级预防更有效、更具经济学优势^[36]。此外,预防性使用 G-CSF 可保障患者按时完成足剂量强度化疗以改善生存获益^[37]。

研究发现,使用 PEG-rhG-CSF 预防中性粒细胞减少与 rhG-CSF 比较,即使 PEG-rhG-CSF 药物本身费用昂贵,但综合结果仍具有经济学优势^[38]。中国一项研究显示, FN 风险 > 20% 的早期乳腺癌患者采用 PEG-rhG-CSF 初级预防与 rhG-CSF 初级预防或无预防相比,PEG-rhG-CSF 很可能是一种具有成本-效果的替代方法^[39]。

利益冲突:无

中国临床肿瘤学会指南工作委员会顾问

于金明(山东省肿瘤医院放疗科)

马 丁(华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科)

沈志祥(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科)

执 笔

秦叔逵(解放军东部战区总医院肿瘤内科)

马 军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)

专家组组长

李宝生(山东省肿瘤医院放疗科)

郎锦义(四川省肿瘤医院放疗中心)

江泽飞(解放军第五医学临床中心乳腺肿瘤内科)

孔北华(山东大学齐鲁医院妇科)

李 进(上海同济大学附属东方医院肿瘤科)

谢 幸(浙江大学医学院附属妇产科医院妇产科)

徐兵河(国家癌症中心 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤科)

张 力(中山大学肿瘤防治中心内科)
周彩存(同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科)
朱 军(北京大学肿瘤医院淋巴瘤内科)
梁 军(北京大学国际医院肿瘤科)
王杰军(中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专家委员会)
沈靖南(中山大学附属第一医院骨肿瘤科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序)

陈 明(中山大学肿瘤医院放疗科)
陈明远(中山大学肿瘤防治中心放疗科)
陈 元(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)
冯继锋(江苏省肿瘤医院内科)
葛 红(河南省肿瘤医院放疗科)
胡晓桦(广西医科大学第一附属医院肿瘤内科)
黄 诚(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)
姜 洁(山东大学齐鲁医院妇科)
李 斌(中国医学科学院肿瘤医院妇科)
李恩孝(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科)
李贵玲(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心-妇科肿瘤)
刘 巍(北京大学肿瘤医院姑息治疗中心)
刘 波(山东省肿瘤医院消化内科)
刘 强(中山大学孙逸仙纪念医院 逸仙乳腺肿瘤医院)
刘真真(河南省肿瘤医院乳腺科)
卢 冰(贵州医科大学附属医院肿瘤胸部肿瘤科)
罗素霞(河南省肿瘤医院肿瘤内科)
罗 婷(四川大学华西医院肿瘤一科)
欧阳取长(湖南省肿瘤医院乳腺内科)
潘宏铭(浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科)
邱录贵(中国医学科学院血液病医院淋巴瘤科)
束永前(江苏省人民医院肿瘤科)
宋玉琴(北京大学肿瘤医院淋巴瘤内科)
孙 涛(辽宁省肿瘤医院乳腺内科)
田富国(山西省肿瘤医院乳腺外科)
王 峰(郑州大学第一附属医院肿瘤科)
王 军(河北医科大学第四医院放疗科)
王 莉(河南省肿瘤医院妇科)

王鲁群(山东大学齐鲁医院血液科)
王树森(中山大学肿瘤防治中心内科)
王 水(江苏省人民医院乳腺病科)
王晓稼(中国科学院大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤内科)
王哲海(山东省肿瘤医院)
吴 鸣(北京协和医院妇科)
吴小华(复旦大学附属肿瘤医院妇科)
徐 卫(江苏省人民医院血液内科)
赵东陆(哈尔滨血液病肿瘤研究所血液科)
张国楠(四川省肿瘤医院妇科肿瘤中心)
张会来(天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤科)
张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺淋巴内科)
庄 莉(云南省肿瘤医院姑息科)

参考文献

- [1] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5 [EB/OL]. 2017 [2021-04-25]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- [2] Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia; ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. Ann Oncol, 2016, 27(Suppl 5):v111-v118.
- [3] Knudsen E, Iversen PO, Bøyum A, et al. G-CSF enhances the proliferation and mobilization, but not the maturation rate, of murine myeloid cells [J]. Eur J Haematol, 2011, 87(4):302-311.
- [4] Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours [J]. Euro J Cancer, 2006, 42(15):2433-2453.
- [5] Bunn Jr PA, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group [J]. J Clin Oncol, 1995, 13(7):1632-1641.
- [6] Sheikh H, Colaco R, Lorigan P, et al. Use of G-CSF during concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer safety data from a phase II trial [J]. Lung Cancer, 2011, 74(1):75-79.
- [7] Gomes F, Faivre-Finn C, Fernandez-Gutierrez F, et al. Use of G-CSF and prophylactic antibiotics with concurrent chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: Results from the Phase III CONVERT trial [J]. Ann Oncol, 2017, 28(Suppl 2):ii 61.
- [8] 刘 芳, 俞 伟, 梁岚清, 等. 聚乙二醇重组人粒细胞集落

- 刺激因子预防头颈部肿瘤同步放化疗后中性粒细胞减少症的研究[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18:386-389.
- [9] 刘青, 关嵩, 曹峰, 等. PEG-rhG-CSF 对同步放化疗中性粒细胞缺乏挽救性治疗临床分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(7):481-485.
- [10] Liu F, Du Y, Cai B, et al. A clinical study of polyethylene glycol recombinant human granulocyte colony-stimulating factor prevention neutropenia syndrome in patients with esophageal carcinoma and lung cancer after concurrent chemoradiotherapy[J]. J Cancer Res Ther, 2017, 13(5):790-795.
- [11] Weycker D, Li X, Tziveleki S, et al. Burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia hospitalizations in US clinical practice, by use and patterns of prophylaxis with colony-stimulating factor[J]. Support Care Cancer, 2017, 25(2):439-447.
- [12] 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.
- [13] Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 4:CD003189.
- [14] 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):4198-4124.
- [15] Kuderer NM, Dale DC, 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.
- [16] 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.
- [17] 徐兵河, 田富国, 喻璟瑞, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少的多中心随机对照Ⅲ期临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(1):23-27.
- [18] 杨晟, 何小慧, 刘鹏, 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的有效性分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(12):626-631.
- [19] Morrison VA, Wong M, Hershman D, et al. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3-4 week chemotherapy regimens in community oncology practices[J]. J Manag Care Pharm, 2007, 13(4):337-348.
- [20] Kroschinsky F, Hölig K, Ehninger G. The role of pegfilgrastim in mobilization of hematopoietic stem cells[J]. Transfus Apher Sci, 2008, 38(3):237-244.
- [21] Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia[J]. Blood, 1997, 90(12):4710-4718.
- [22] Kirshner JJ, Heckler CE, Janelins MC, et al. Prevention of pegfilgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of rochester cancer center clinical community oncology program research base[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16):1974-1979.
- [23] Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(12):1131-1139.
- [24] Kubista E, Glaspy J, Holmes FA, et al. Bone pain associated with once-per-cycle pegfilgrastim is similar to daily filgrastim in patients with breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2003, 3(6):391-398.
- [25] Lambertini M, Mastro LD, Bellodi A, et al. The five “Ws” for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs)[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2014, 89(1):112-128.
- [26] D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, et al. Granulocyte colony-stimulating factor administration: Adverse events[J]. Transfus Med Rev, 2008, 22(4):280-290.
- [27] Food and Drug Administration. Pegfilgrastim label information accessed May 28, 2015[EB/OL]. 2015[2021-04-20]. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=fdfe5d72-6b80-435a-afa4-c5d74dd852ce>.
- [28] Food and Drug Administration. Filgrastim label information accessed May 28, 2015[EB/OL]. 2015[2021-04-20]. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=97cc73cc-b5b7-458a-a933-77b00523e193>.
- [29] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009:43-44.
- [30] Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(13):2522-2528.
- [31] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, 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.
- [32] Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(6):3038-3051.
- [33] Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy-EORTC infectious diseases group trial XV[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9):1149-1156.
- [34] Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, et al. Effect of recombinant hu-

- man granulocyte colony-stimulating factor for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia: A randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2020, 181(1): 71-78.
- [35] Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, et al. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy[J]. Value Health, 2008, 11(2): 172-179.
- [36] Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, et al. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma—a cost-effectiveness analysis[J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(5): 1019-1024.
- [37] Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Oncol, 2013, 24(10): 2474-2484.
- [38] Liu ZM, V Doan Q, Malin J, et al. The economic value of primary prophylaxis using pegfilgrastim compared with filgrastim in patients with breast cancer in the UK[J]. Appl Health Econ Health Policy, 2009, 7(3): 193-205.
- [39] 夏 雯, 王树森, 胡 皓, 等. 中国早期乳腺癌患者化疗后接受聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子初级预防的成本效果分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 861-867.
- 收稿日期: 2021-06-29