

聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)临床应用中国专家共识

中国临床肿瘤学会(CSCO) 中国抗淋巴瘤联盟(UCLI) 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会
中华医学会血液学分会(CSH)白血病·淋巴瘤学组 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会

关键词 聚乙二醇 重组人粒细胞刺激因子
发热性中性粒细胞减少

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.07.239

聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)是重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)的长效剂型,是在rhG-CSF的氨基酸序列N末端共价结合聚乙二醇(polyethylene glycol,PEG)而形成的一种蛋白质。

PEG-rhG-CSF于1999年由美国Amgen公司首先研发,2002年美国食品与药品管理局(FDA)批准上市,商品名Neulasta®(Pegfilgrastim)。2012年日本也批准了PEG-rhG-CSF临床应用,2012年中国食品与药品管理局(CFDA)批准PEG-rhG-CSF上市。2015年10月齐鲁制药有限公司的新瑞白(PEG-rhG-CSF)也被CFDA获批上市(表1)。

1 药理特征

PEG-rhG-CSF是利用基因重组技术生产的长效重组人粒细胞刺激因子,聚乙二醇(polyethylene glycol,PEG)是一类无毒的水溶性中性多聚体,具有良好的生物相容性,被广泛应用于生物医药领域。PEG-rhG-CSF是rhG-CSF和单甲氧基聚乙二醇的共价结合体,分子量38.8 kD, $T_{1/2}=48$ h, $EC_{50}=8$ ng/mL,较传统rhG-CSF半衰期明显延长,血浆浓度更加稳定。由于分子量大,药物的生物稳定性增强,不易被酶解,其免疫原性与抗原性降低,不易产生中和性抗体^[1]。

PEG-rhG-CSF通过与特异性细胞表面受体结合,作用于造血干/祖细胞,刺激粒系单核系祖细胞的增殖、分化以及同时激活终末细胞。

传统rhG-CSF主要通过肾小球进行滤过清除,而PEG-rhG-CSF主要通过中性粒细胞(neutrophil)胞吞作用清除,血浆清除率与中性粒细胞计数直接相关。一项379例实体肿瘤和淋巴瘤患者的药代动力学研究表明,PEG-rhG-CSF的药代动力学与剂量呈非线性相关,随剂量增大清除率降低。除了中性粒细胞数量,体质量也是一个因素。对接受固定剂量PEG-rhG-CSF的患者,体质量高者药物清除更快。试验观察表明PEG-rhG-CSF半衰期变化范围较大,皮下注射PEG-rhG-CSF后,半衰期为15~80 h^[1]。

在PEG-rhG-CSF的药代动力学未观察到性别差异。老年患者(年龄>65岁)的药代动力学与年轻患者(年龄<65岁)相比也未观察到差异。肝肾功能不全患者对PEG-rhG-CSF的药代动力学无影响,安全性较好^[1]。

2 临床应用

PEG-rhG-CSF是防治肿瘤放/化疗引起的中性粒细胞减少或缺乏症的有效药物,广泛应用于常规放/化疗、剂量密集性化疗、造血干细胞移植前外周血干细胞(peripheral blood stem cells, PBSC)动员及移植后造血功能的重建。PEG-rhG-CSF比传统rhG-CSF临床应用更加方便、稳定、高效。

表1 全球rhG-CSF及PEG-rhG-CSF制剂分类

Table 1 Global classifying categories of rhG-CSF and PEG-rhG-CSF products

一般名	生产商	产生细胞	氨基酸结构	糖链	氨基酸数	分子量(kD)
Lenograstim	日本仲外制药	CHO细胞	无改变	有	174	20 000
Filgrastim	美国Amgen公司	大肠杆菌	Met附加N末端	无	175	18 799
瑞白	齐鲁制药有限公司	大肠杆菌	Met附加N末端	无	175	18 799
Pegfilgrastim	美国Amgen公司	大肠杆菌	N末端的Met 20 kD连接PEG	无	175	39 000
新瑞白	齐鲁制药有限公司	大肠杆菌	N末端的Met 20 kD连接PEG	无	175	39 000

作者单位:哈尔滨血液病肿瘤研究所(哈尔滨市150010)

通信作者:马军 majun0322@126.com



中性粒细胞减少或缺乏症是细胞毒类化疗药物和肿瘤靶向药物主要的剂量限制性不良反应,其减少程度和持续时间与患者感染风险密切相关。发热性中性粒细胞缺乏症(febrile neutropenia, FN)通常被定义为中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC) $<0.5 \times 10^9/L$,或 ANC $<1.0 \times 10^9/L$ 且预计在 48 h 内 $<0.5 \times 10^9/L$,同时患者单次口腔温度 $\geq 38.5^\circ C$ 或 $\geq 38.0^\circ C$ 且持续 1 h 以上,或腋下温度 $>38.5^\circ C$ 持续 1 h 以上。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,也可出现严重感染并发症,甚至死亡。FN 已成为恶性肿瘤放疗化疗最常见的并发症之一。

临床研究表明 PEG-rhG-CSF 单次给药后可升高中性粒细胞绝对值,且效果比多次给予传统 rhG-CSF 更强,维持的时间更长。一个化疗周期仅需一次给药,减少注射次数,提高了患者的依从性。临床荟萃分析结果表明,对发热性中性粒细胞减少或缺乏症患者,在使用广谱抗菌药物的基础上加用 PEG-rhG-CSF 可以缩短 III、IV 度中性粒细胞减少的持续时间、抗菌药物的应用时间以及患者的住院时间,在一定程度上减少 FN 相关不良事件的发生,降低感染相关死亡率。

美国、欧洲、加拿大等国家的学术机构均已制定相应的 rhG-CSF 在肿瘤化疗中的应用指南,但是尚无 PEG-rhG-CSF 共识及指南。为此,中国临床肿瘤学会(CSCO)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。

2.1 PEG-rhG-CSF 在肿瘤放疗化疗后粒细胞减少及缺乏症中的预防应用

2.1.1 一级预防 预防性使用 PEG-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 PEG-rhG-CSF,可以显著降低患者 FN 的发生率、缩短住院时间、减少静脉抗菌药物的使用;应用 PEG-rhG-CSF 治疗的患者出现 III、IV 度中性粒细胞减少的平均持续时间与应用 rhG-CSF 治疗无显著性差异。回顾性研究显示,预防性应用 PEG-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^[2]。

对于接受高 FN 风险化疗方案的患者,无论治疗目的是治愈、延长生存期或是改善疾病相关症状,均建议其预防性使用 PEG-rhG-CSF。

2.1.2 二级预防 若在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及缺乏症,则下一个化疗周期可以考虑预防性使用 PEG-rhG-CSF。在姑息性化疗中,如患者具有发生 FN 的风险,可考虑使

用 PEG-rhG-CSF;若风险由化疗方案引起,可降低化疗药物剂量。对于低度 FN 风险的患者,不予常规预防性使用 PEG-rhG-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 PEG-rhG-CSF。

当剂量密集或剂量增强方案化疗可以改善患者预后,而减量化疗或延迟化疗却可导致预后不良时则应该考虑预防性使用 PEG-rhG-CSF。当提高标准化疗方案中药物的剂量或者给药密度均不能改善患者预后,尤其姑息性化疗,若患者出现严重骨髓毒性,下个周期化疗时应将减低化疗药物剂量作为主要措施。

2011 年一项 Meta 分析,对接受实体瘤或淋巴瘤化疗的成年患者使用 PEG-rhG-CSF 进行一级预防,发现 PEG-rhG-CSF 能显著降低粒细胞减少及缺乏性发热的风险。一项基于 5 个临床试验的聚乙二醇非格司亭和非格司亭的对比报道,聚乙二醇非格司亭较非格司亭可更有效地降低粒细胞减少及缺乏性发热的风险(RR 0.66; 95% CI:0.44 ~ 0.98)^[3]。

一项系统回顾 839 篇关于 PEG-rhG-CSF 预防肿瘤化疗患者中性粒细胞减少及缺乏症的疗效、有效性和安全性的文献结果显示,预防性使用 PEG-rhG-CSF 较未预防性使用组能显著减少 FN 和 CIN 发生率。大多数研究显示出 PEG-rhG-CSF 比 rhG-CSF 有更好的疗效,尤其是在降低 CIN、FN、住院率、抗菌药物使用率以及不良事件的发生率方面表现更为优异^[4]。

2.1.3 PEG-rhG-CSF 对放疗导致的粒细胞减少及缺乏症的预防性应用 2009 年 WHO 的一个专家小组推荐使用 rhG-CSFs 治疗放射线导致的造血低下综合症。建议对以下患者考虑细胞因子治疗:暴露于 $\geq 2Gy$ 和/或总淋巴细胞计数明显减少或者预期中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$,并持续时间 $\geq 7 d$ 。推荐的细胞因子治疗开始时间为治疗暴露后 24 h 内。2012 年欧美放疗协会推荐 PEG-rhG-CSF 在大剂量放疗后 1 ~ 2 d 内应用^[5]。

2.2 肿瘤放疗化疗后粒细胞减少及缺乏症时应用 PEG-rhG-CSF 治疗

对于接受预防性使用 PEG-rhG-CSF 的患者出现粒细胞减少及缺乏症后,应继续使用 PEG-rhG-CSF 进行治疗。对于未接受预防性使用 PEG-rhG-CSF 的患者,若存在不良因素应考虑使用 PEG-rhG-CSF 治疗。不良因素包括:重度中性粒细胞缺乏症(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严重中性粒细胞减少及缺乏

症等。

2.3 造血干细胞动员和造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)后重建

rhG-CSF用作外周血造血干细胞动员的疗效和安全性已非常确切,围绕PEG-rhG-CSF方便、安全、稳定、高效的特点,近几年PEG-rhG-CSF在动员PB-PC方面的应用不在少数,PubMed上发表有关PEG-rhG-CSF用于PBPC的动员论文多达49篇。

国外一项PEG-rhG-CSF动员外周血祖细胞在自体造血干细胞移植的疗效和安全性的随机、双盲Ⅱ期临床试验中,90例非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者分别纳入PEG-rhG-CSF 6 mg或12 mg组,或rhG-CSF 5 μg/kg/天组。结果表明,6 mg或12 mg PEG-rhG-CSF对NHL患者外周血造血干细胞动员更有效^[6]。另外一项25例PEG-rhG-CSF与挽救性化疗相结合的开放性Ⅱ期临床研究结果表明,化疗后所有患者发生Ⅳ度中性粒细胞减少,持续时间1.5(1~3)d。仅8%(2/25)的患者需止痛药物治疗。所有患者的CD34⁺细胞均得到很好动员^[7]。

另外,异基因造血干细胞移植的患者采用PEG-rhG-CSF作为动员剂的研究结果显示,所有造血干细胞采集均顺利进行,80%的供者行一次造血干细胞采集即可,表明异基因外周血造血干细胞采集动员可应用单剂量PEG-rhG-CSF^[8]。

越来越多的临床试验表明,单剂量PEG-rhG-CSF在HSCT中对PBPC动员方面具有方便、高效、安全的优势,对HSCT后的重建,PEG-rhG-CSF能提早恢复血小板和中性粒细胞的数目^[9]。

2.4 给药方法

PEG-rhG-CSF的预防给药方式为皮下注射,每个化疗周期给药1次,剂量6 mg/次。一般化疗结束后24~48 h给药。PEG-rhG-CSF特别适用于2周化疗方案和3周化疗方案的患者,如4周化疗方案可应用二次PEG-rhG-CSF。

PEG-rhG-CSF用于HSCT动员时,一次皮下给药剂量为6 mg或12 mg。也可按患者体质量,以100 μg/kg或200 μg/kg进行个体化治疗。

婴儿、儿童和体质量低于45 kg的患者,以100 μg/kg进行个体化治疗。严重肾脏功能损害对药物代谢无影响,因此对肾脏功能有障碍患者,无需调整给药剂量^[10]。

3 注意事项及不良反应

同步放化疗或放疗过程中预防性使用PEG-rhG-CSF疗效尚未得到评估,因此本共识不推荐。无论是rhG-CSF,还是PEG-rhG-CSF均不能在化疗期间应用。经rhG-CSF激活后,骨髓造血功能更易受到化疗药物的损伤,非但达不到升高ANC的治疗作用,

造血功能相反还会进一步恶化。

使用PEG-rhG-CSF过程中应注意血常规的监测,建议在使用后第5~7 d进行血常规检查。

若使用PEG-rhG-CSF出现过敏症状或疑似过敏症状,需对症治疗;如重复使用后过敏症状仍然出现,建议停止使用。

主要不良反应为骨痛,均为一过性不良反应。可使用对乙酰氨基酚和非甾体类抗炎药物或其他治疗包括使用抗组胺药与阿片类药物进行对症治疗,或减少PEG-rhG-CSF剂量。

PEG-rhG-CSF在妊娠妇女中尚无充分和良好对照的研究,孕妇使用的安全性尚未明确。目前尚不清楚本品是否从母乳分泌,故哺乳妇女慎用。

本共识制定专家委员会成员

执笔:马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)

朱军(北京大学肿瘤医院)

徐兵河(中国医学科学院肿瘤医院)

审阅:于金明(中华放射肿瘤专业委员会主任委员、中国抗癌协会放疗专业委员会候任主任委员)

专家组成员:(按姓氏笔划排序)

于金明(山东省肿瘤医院)

王哲海(山东省肿瘤医院)

石远凯(中国医学科学院肿瘤医院)

冯继锋(江苏省肿瘤医院)

江泽飞(中国人民解放军第307医院)

李进(上海天佑医院)

李建勇(江苏省人民医院)

吴一龙(广东省人民医院)

吴德沛(苏州大学附属第一医院)

沈志祥(上海交通大学医学院瑞金医院)

张力(中山大学肿瘤医院)

林桐榆(中山大学肿瘤医院)

周彩存(同济大学医学院肿瘤研究所)

侯明(齐鲁医院)

姜文奇(中山大学肿瘤医院)

秦叔逵(中国人民解放军第八一医院)

黄慧强(中山大学肿瘤医院)

黄诚(福建省肿瘤医院)

蔡三军(复旦大学肿瘤医院)

参考文献

- [1] Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim[J]. Clin Pharmacokinet, 2011, 50(5):295-306.
- [2] Almenar D, Mayans J, Juan O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain- results of the LEARN Study.[J]. Eur J Cancer Care, 2009, 18(3):280-286.

- [3] 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(1):1-11.
- [4] 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.
- [5] Dainiak N, Gent RN, Carr Z, et al. First global consensus for evidence-based management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation[J]. Disaster Med Public Health Prep, 2011, 5(3):202-212.
- [6] Russell N, Mesters R, Schubert J, et al. A phase 2 pilot study of pegfilgrastim and filgrastim for mobilizing peripheral blood progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy[J]. Haematologica, 2008, 93(3):405-412.
- [7] Alessandro I, Monica T, Francesca B, et al. Phase II study of a single pegfilgrastim injection as an adjunct to chemotherapy to mobilize stem cells into the peripheral blood of pretreated lymphoma patients[J]. Haematologica, 2005, 90(2):225-231.
- [8] Kroschinsky F, Holig K, Poppe T K, et al. Single-dose pegfilgrastim for the mobilization of allogeneic CD34+ peripheral blood progenitor cells in healthy family and unrelated donors[J]. Haematologica, 2005, 90(12):1665-1671.
- [9] Molineux G, Kinstler O, Briddell B, et al. A new form of Filgrastim with sustained duration in vivo and enhanced ability to mobilize PBPC in both mice and humans[J]. Exp Hematol, 1999, 27(12):1724-1734.
- [10] Yang BB, Kido MA, Salfi M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim in subjects with various degrees of renal function[J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(9):1025-1031.

(2016-02-01 收稿)

(2016-03-20 修回)

(编辑:郑莉 校对:邢颖)

• 读者 • 作者 • 编者 •

肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015版)

《中国肿瘤临床》2015年第20期刊登由中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤与血栓专家共识委员会的多位权威专家撰写的《肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015年版)》,该指南对肿瘤患者静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的发生率、危险因素、预防方法与治疗原则进行了系统总结,供肿瘤临床医师参考,以期降低肿瘤患者VTE率,提高生存质量。欢迎登陆本刊网站浏览与下载该文。

阅读本文请登录网站www.cjco.cn或关注本刊微信公告号(扫描文章下方二维码)查看。



——本刊编辑部