

# 老年淋巴瘤患者应用 PEG-rhG-CSF 进行初级预防的疗效分析\*

施晴<sup>1</sup> 王黎<sup>1△</sup> 张慕晨<sup>1</sup> 闫子勋<sup>1</sup> 许彭鹏<sup>1</sup> 赵维莅<sup>1</sup> 钱樱<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:评价聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)应用于预防老年淋巴瘤患者化疗后引起中性粒细胞缺乏(粒缺)的有效性和安全性。**方法:**回顾性分析84例老年( $\geq 60$ 岁)淋巴瘤化疗患者的病例资料。根据个人意愿,36例患者接受PEG-rhG-CSF作为初级预防(试验组);48例未预防性使用PEG-rhG-CSF(对照组),比较2组患者出现3~4级粒缺的情况及药物所致不良反应。**结果:**试验组和对照组中分别有61.1%和87.5%的患者在全部化疗周期中出现过3~4级粒缺,差异有统计学意义( $P=0.005$ )。亚组分析显示,60~69岁患者中,试验组3~4级粒缺的发生率显著低于对照组(62.1% : 86.5%,  $P=0.022$ );70岁及以上患者中,试验组3~4级粒缺的发生率有降低趋势,但与对照组比较差异无统计学意义(57.1% : 90.9%,  $P=0.137$ )。在接受PEG-rhG-CSF预防性应用的36例患者中,有8例(22.2%)出现药物相关性不良反应,主要表现为轻微骨痛。**结论:**对于接受21 d CHOP $\pm$ R化疗方案的老年淋巴瘤患者,每疗程一剂6 mg PEG-rhG-CSF能有效减少3~4级粒缺的发生,疗效显著,且不良反应发生率低,程度轻。

**【关键词】** 老年;聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子;淋巴瘤;化疗;中性粒细胞减少

**doi:**10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.006

**【中图分类号】** R733.4 **【文献标志码】** A

## Efficacy analysis of PEG-rhG-CSF as primary prophylaxis in senile lymphoma patients

SHI Qing WANG Li ZHANG Muchen YAN Zixun  
XU Pengpeng ZHAO Weili QIAN Ying

(Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China)

Corresponding author: QIAN Ying, E-mail: ljj10395502@163.com

**Abstract Objective:** To evaluate the safety and efficacy of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) as primary prophylaxis for chemotherapy-induced neutropenia in senile lymphoma patients. **Method:** A total of 84 elder lymphoma patients ( $\geq 60$  years old) treated with chemotherapy were included. Among them, 36 patients receiving PEG-rhG-CSF as primary prevention were considered as the prevention group; 48 patients without PEG-rhG-CSF injection were recruited as the control group. The incidence of grade 3-4 neutropenia of two groups and the adverse events induced by PEG-rhG-CSF were recorded and compared. **Result:** 61.1% patients in prevention group and 87.5% patients in control group had experienced grade 3-4 neutropenia respectively. There was significant difference between the two groups ( $P=0.005$ ). Subgroup analysis showed significant lower incidence of grade 3-4 neutropenia in the prevention group (62.1% vs 86.5%,  $P=0.022$ ) for patients of 60-69 years old. For patients aged 70 and over, lower incidence of grade 3-4 neutropenia was also observed in the prevention group, but the difference was not statistically significant (57.1% vs 90.9%,  $P=0.137$ ). As for

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81830007,81520108003,81670716);上海市科委课题(No:14430723400,14140903100,16JC1405800);上海市杰出青年医学人才培养计划;上海市教委高原高峰计划(No:20152206,20152208)

<sup>1</sup> 医学基因组学国家重点实验室,上海血液学研究所,上海交通大学医学院附属瑞金医院(上海,200025)

<sup>△</sup> 共同第一作者

通信作者:钱樱, E-mail: ljj10395502@163.com

- ratory protocol, UKALL 2003[J]. Br J Haematol, 2014, 166:421-424.
- [9] Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Nature, 2012, 481:157-163.
- [10] Lu BY, Thanawala SU, Zochowski KC, et al. Decitabine enhances chemosensitivity of early T-cell precursor-acute lymphoblastic leukemia cell lines and patient-derived samples[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57: 1938-1941.
- [11] Maude SL, Dolai S, Delgado-Martin C, et al. Efficacy of JAK/STAT pathway inhibition in murine xenograft models of early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2015, 125:1759-1767.

(收稿日期:2018-09-23)

adverse events of PEG-rhG-CSF, 8 cases in 36 patients (22.2%) experienced slight bone pain. **Conclusion:** In senile lymphoma patients undergoing 21 d-CHOP±R regimen, a single dose of 6 mg PEG-rhG-CSF demonstrated significant prophylaxis for grade 3-4 neutropenia, with low incidence of adverse events and mild adverse events.

**Key words** senile; pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor; lymphoma; chemotherapy; neutropenia

淋巴瘤患者在接受化疗后常发生骨髓抑制,主要表现为中性粒细胞缺乏症(粒缺)和发热性粒缺,这一不良反应在老年人中尤为常见<sup>[1-2]</sup>,极大增加了感染和死亡的风险。另外,严重的粒缺及发热性粒缺会导致化疗药物剂量降低或治疗延迟,从而降低临床疗效<sup>[3-5]</sup>。重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)促进粒细胞增殖、分化并向外周血释放<sup>[6]</sup>,能够有效预防化疗所致粒缺及发热性粒缺,因而确保化疗药物的按期足量使用<sup>[7]</sup>。除传统 rhG-CSF 外,聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(pegylated rhG-CSF, PEG-rhG-CSF)作为一种长效的 rhG-CSF,每化疗周期应用一剂即可达到与传统 rhG-CSF 相当的效果,减少了注射次数,因而应用日趋广泛<sup>[8-11]</sup>。中国临床肿瘤学会(CSCO)2016 年专家共识也指出对于接受高发热性粒缺风险化疗方案的患者,均应预防性使用 PEG-rhG-CSF<sup>[12]</sup>。本研究回顾性分析 36 例预防性使用 PEG-rhG-CSF 与 48 例未预防性使用的老年淋巴瘤化疗患者的病例资料,评价 PEG-rhG-CSF 用于预防老年淋巴瘤患者化疗后粒缺的临床疗效与安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2013-06-2017-01 在我院接受化疗的 84 例老年( $\geq 60$  岁)患者,经病理确诊淋巴瘤且化疗前无明显骨髓抑制。根据个人意愿,36 例患者接受 PEG-rhG-CSF 作为初级预防(试验组),并且在每一疗程化疗后均进行了 PEG-rhG-CSF 的预防;48 例患者所有化疗疗程中均未预防性使用 PEG-rhG-CSF(对照组)。

### 1.2 病理类型

研究对象的淋巴瘤病理类型绝大多数为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(88.1%),还包括滤泡性淋巴瘤(4.8%)、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、小 B 细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤。

### 1.3 化疗方案

除外周 T 细胞淋巴瘤的 2 例患者接受 CHOP(环磷酰胺、长春地辛、表阿霉素/脂质体阿霉素和泼尼松)方案化疗外,其余 82 例患者均接受 R-CHOP 方案(利妥昔单抗+CHOP)。

### 1.4 PEG-rhG-CSF 治疗方法

在细胞毒性药物治疗结束后 24 h 予以 PEG-

rhG-CSF 6 mg 皮下注射。

### 1.5 疗效和安全性评价

主要观察 2 组患者各次化疗后 3~4 级粒缺(定义为中性粒细胞绝对值 $< 1.0 \times 10^9/L$ )的发生率和 4 级粒缺(定义为中性粒细胞绝对值 $< 0.5 \times 10^9/L$ )的发生率,以及 PEG-rhG-CSF 导致的不良反应。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计学分析。患者年龄等计量资料采用 *t* 检验;各组 3~4 级粒缺发生率的比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

试验组 36 例老年患者中,男 21 例,女 15 例;平均年龄( $65.0 \pm 3.8$ )岁,其中 60~69 岁 29 例(80.6%),70 岁及以上 7 例(19.4%);化疗方案 R-CHOP 34 例,CHOP 2 例。对照组 48 例老年患者中,男 31 例,女 17 例;平均年龄( $65.9 \pm 3.9$ )岁,其中 60~69 岁 37 例(77.1%),70 岁及以上 11 例(22.9%);化疗方案均采用 R-CHOP 方案。2 组患者在年龄、性别的组成上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 疗效

试验组和对照组中分别有 22 例(61.1%)和 42 例(87.5%)患者在全部化疗周期中出现 3~4 级粒缺,差异有统计学意义( $P = 0.005$ );其中出现 4 级粒缺者分别有 14 例(38.9%)和 29 例(60.4%),差异无统计学意义( $P = 0.051$ )。

将患者根据年龄分为 60~69 岁和 70 岁及以上 2 个亚组,分析各组患者全部化疗周期中粒缺的发生率。结果显示 60~69 岁患者中,试验组和对照组分别有 18 例(62.1%)和 32 例(86.5%)发生 3~4 级粒缺,差异有统计学意义( $P = 0.022$ );其中发生 4 级粒缺者分别有 12 例(41.4%)和 23 例(62.2%),差异无统计学意义( $P = 0.093$ )。70 岁及以上患者中,试验组和对照组分别有 4 例(57.1%)和 10 例(90.9%)发生 3~4 级粒缺,其中出现 4 级粒缺者分别有 2 例(28.6%)和 6 例(54.5%),差异均无统计学意义( $P = 0.137, 0.280$ )。

### 2.3 不良反应

在接受 PEG-rhG-CSF 预防性应用的全部

36 例患者中,共有 8 例(22.2%)出现药物相关性不良反应,表现为骨骼疼痛,以腰骶部疼痛为主,偶有胸骨疼痛;其中绝大多数(87.5%)为轻微骨痛,无需服用镇痛药,极少数(12.5%)为中至重度疼痛。此外未观察到其他药物相关性不良反应。

### 3 讨论

弥漫大 B 细胞淋巴瘤是最常见的非霍奇金淋巴瘤类型<sup>[13]</sup>,R-CHOP 为其最常用的、中等强度(发热性粒缺发生率 10%~20%)的化疗方案<sup>[14]</sup>,粒缺是其最常见的不良反应;4 级粒缺及发热性粒缺常作为化疗药物减量的依据,也在一定程度上增加了感染和死亡风险。年龄本身为发生严重粒缺及其并发症的一个独立危险因素,另外老年患者体力状况下降,合并症多,也会增加粒缺发生的风险<sup>[15]</sup>。Pettengell 等<sup>[16]</sup>回顾了 240 例应用 CHOP ± R 方案化疗的淋巴瘤患者,其中 ≥60 岁的患者中,在接近 30%预防性应用 G-CSF 的前提下,4 级粒缺的发生率仍超过 50%;Schwartzberg 等<sup>[17]</sup>报道了 725 例 ≥65 岁、应用 CHOP 为基础的化疗方案的淋巴瘤患者,在 80%以上的患者预防性应用 G-CSF 的前提下,仍有 63.2%的患者出现 3~4 级粒缺,化疗延迟和减量的发生率分别达到 24.6%和 24.9%。尽管老年患者常通过减低化疗药物剂量来减少不良反应的发生,但事实上,与年轻患者一样,维持标准化疗剂量也能使老年患者获益<sup>[18]</sup>。对于采用中等强度化疗方案的肿瘤患者,NCCN 指南也将年龄 ≥65 岁作为决定其是否需要预防性应用 G-CSF 的参考因素之一<sup>[19]</sup>。

PEG-rhG-CSF 半衰期长,每周期单次用药,减轻了患者负担,其疗效已在乳腺癌、肺癌化疗患者中充分证实<sup>[19-20]</sup>,并在淋巴瘤化疗患者中同样得到关注。George 等<sup>[21]</sup>分析了预防性应用 PEG-rhG-CSF、平均年龄 60.4 岁的 26 例 CHOP 方案化疗患者,其第一周期 4 级粒缺的发生率为 43%。张群岭等(2014)报道了 16 例应用 PEG-rhG-CSF 初级预防的淋巴瘤化疗患者,其中 ≥65 岁的 4 例患者中,3 例(75%)发生 4 级粒缺,本研究试验组中 ≥65 岁患者中 3~4 级粒缺发生率为 66.7%(试验组 ≥65 岁的 21 例患者中有 14 例发生 3~4 级粒缺),结果较之接近。

在本研究中,对于 60~69 岁的患者,试验组 3~4 级粒缺的发生率显著低于对照组,表明对于这一群体,PEG-rhG-CSF 可以降低感染概率及化疗减量或延误的风险。对于 70 岁及以上的患者,试验组 3~4 级粒缺的发生率有降低的趋势,但差异并无统计学意义,推测可能与本研究中这一年龄段患者数量较少有关。该年龄段中 PEG-rhG-CSF 的预防作用仍需进一步研究明确。另外试验组中 7 例(19.4%)曾出现发热性粒缺,与 Pettengell 等<sup>[22]</sup>报

道的 ≥65 岁、预防性应用 PEG-rhG-CSF 的淋巴瘤患者中,16%的发热性粒缺发生率基本一致。

在不良反应方面,应用 PEG-rhG-CSF 的患者中有 22.2%出现骨痛,与国内外报道的 18.2%和 19%的发生率接近<sup>[23-24]</sup>,其中骨痛以腰骶部为主,少数患者表现为胸骨疼痛,出现在应用 PEG-rhG-CSF 后的 1~7 d,大多在持续 1~2 d 后可自行缓解,无需服用止痛药。

综上所述,对于接受 21 d CHOP ± R 化疗方案的老年淋巴瘤患者,每疗程一剂 6 mg PEG-rhG-CSF 能有效减少 3~4 级粒缺的发生,降低感染风险,疗效显著,且不良反应发生率低,程度轻。本研究为老年淋巴瘤患者临床合理应用 PEG-rhG-CSF 提供了新的依据。

### 参考文献

- [1] Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles[J]. *Lancet*, 2013, 381: 1817-1826.
- [2] Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 525-533.
- [3] Epelbaum R, Faraggi D, Ben-Arie Y, et al. Survival of diffuse large cell lymphoma. A multivariate analysis including dose intensity variables [J]. *Cancer*, 1990, 66: 1124-1129.
- [4] Terada Y, Nakamae H, Aimoto R, et al. Impact of relative dose intensity (RDI) in CHOP combined with rituximab (R-CHOP) on survival in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28: 116.
- [5] Gutierrez A, Bento L, Bautista-Gili AM, et al. Differential impact of relative dose-intensity reductions in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP21 or R-CHOP14[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e123978.
- [6] Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 2034-2045.
- [7] 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: 2475-2484.
- [8] Kubo K, Miyazaki Y, Murayama T, et al. A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174: 563-570.
- [9] Balducci L, Mo M, Abella E, et al. Retrospective anal-

- ysis of relative dose intensity in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving CHOP-based chemotherapy and pegfilgrastim[J]. *Am J Clin Oncol*, 2014, 37:603-610.
- [10] Cerchione C, De Renzo A, Di Perna M, et al. Pegfilgrastim in primary prophylaxis of febrile neutropenia following frontline bendamustine plus rituximab treatment in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma: a single center, real-life experience[J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25:839-845.
- [11] Lathia N, Isogai PK, De Angelis C, et al. Cost-effectiveness of filgrastim and pegfilgrastim as primary prophylaxis against febrile neutropenia in lymphoma patients[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 1078-1085.
- [12] 马军, 朱军, 徐兵河, 等. 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[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(7):271-274.
- [13] 金静霞, 郑翠苹, 陈丽雅, 等. PD-1、PD-L1 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤组织中的差异性表达及其临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(1):34-37.
- [14] 朱明霞, 万文丽, 洪韞, 等. CD43 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(5):343-347.
- [15] Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia[J]. *Oncologist*, 2005, 10:427-437.
- [16] Pettengell R, Schwenkglens M. Incidence of neutropenia, chemotherapy delivery, and use of colony-stimulating factor in patients with non-Hodgkin lymphoma of different age groups[J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52:1133-1136.
- [17] Schwartzberg LS, Saleh M, Whittaker S, et al. Severe neutropenia and relative dose intensity among patients <65 and >=65 years with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-based chemotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22:1833-1841.
- [18] Lee KW, Kim DY, Yun T, et al. Doxorubicin-based chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients: comparison of treatment outcomes between young and elderly patients and the significance of doxorubicin dosage[J]. *Cancer*, 2003, 98: 2651-2656.
- [19] 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.
- [20] Zhou C, Huang Y, Wang D, et al. A randomized multi-center phase III study of single administration of mecapegfilgrastim (HHPG-19K), a pegfilgrastim biosimilar, for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17: 119-127.
- [21] George S, Yunus F, Case D, et al. Fixed-dose pegfilgrastim is safe and allows neutrophil recovery in patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44:1691-1696.
- [22] Pettengell R, Schwenkglens M, Bacon P, et al. Pegfilgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin lymphoma: results from an integrated analysis[J]. *Hematol Oncol*, 2011, 29:177-184.
- [23] 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.
- [24] Pawloski PA, Larsen M, Thoresen A, et al. Pegfilgrastim use and bone pain: a cohort study of community-based cancer patients[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22:423-429.

(收稿日期:2018-07-25)