



湖南省肿瘤医院
中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院



高强度化疗骨髓抑制的全程化管理

湖南省肿瘤医院 / 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院
周辉

目录

☒ 高强度化疗在淋巴瘤中的应用

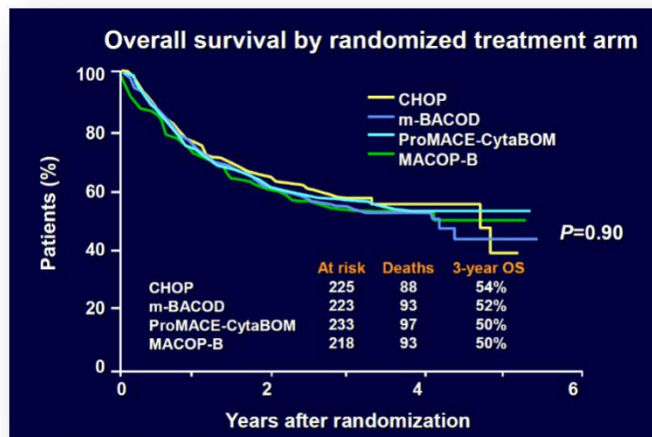
☒ 高强度化疗骨髓抑制的防治

☒ 患者教育与门诊管理

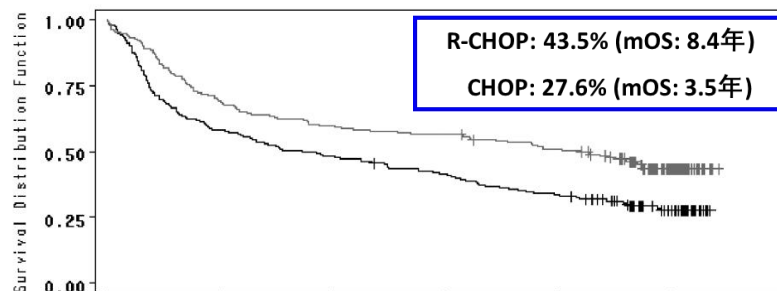


淋巴瘤治疗的发展

化疗时代: CHOP方案



单克隆抗体时代: R-CHOP vs. CHOP



- 化疗仍然起基石作用
 - 已有的三个治疗时代
 - 初见端倪的免疫治疗时代
- 多数淋巴瘤患者化疗敏感, 根治是治疗目标
- 疗效逐步提高: PFS/OS 延长

分子靶向时代: R-CHOP+X

Target Pathway	Drug/agent	Category	Company
NF-κB Pathway	Bortezomib (Velcade®)	Proteasome inhibitor	Millennium
	Ibrutinib (Imbruvica)	BTK inhibitor	Janssen
BCR signaling pathway	Fostamatinib	SYK inhibitor	AstraZeneca
	Enzastaurin	PKC-β inhibitor	Eli Lilly
Microenvironment	Lenalidomide (Revlimid®)	Immunomodulator	Celgene
	Everolimus (Afinitor®)	mTor inhibitors	Novartis
PI3k/AKT/mTor pathway	Temsirolimus (Torisel®)	mTor inhibitors	Wyeth
	Buparlisib	PI3k inhibitor	Novartis
Epigenetic modification	Vorinostat (Zolinza®)	HDAC inhibitors	Merke
	Panobinostat	HDAC inhibitors	Novartis

Fisher RI et al. N Engl J Med 1993;328: 1002

Coiffier B, et al. Blood 2010;116: 2040

Dunleavy K, et al. Clin Cancer Res. 2014;20(20): 5182-93

DLBCL的治疗选择





适合移植套细胞淋巴瘤需采用高强度诱导化疗



National
Comprehensive
Cancer
Network*

NCCN 指南 2017 年第 5 版 套细胞淋巴瘤

[NCCN 指南索引](#)

[目录](#)
[讨论](#)

推荐治疗方案^{a,*}
(按英文字母顺序排序)

诱导治疗

• 高强度治疗

- CALGB 方案 (治疗 1,2,2.5 :利妥昔单抗 + 甲氨喋呤联合强化 CHOP [环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松]; 治疗 3 :依托泊苷、阿糖胞苷、利妥昔单抗; 治疗 4 :卡莫司汀、依托泊苷、环磷酰胺 / 自体造血干细胞解救; 治疗 5 :利妥昔单抗维持治疗) (若采用治疗 3 前骨髓活检 >15% MCL, 给予治疗 2.5。)
- HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替) ± 利妥昔单抗
- NORDIC 方案 (强化剂量诱导免疫化疗, 即利妥昔单抗 + 环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、强的松 [maxi-CHOP]) 与利妥昔单抗 + 大剂量阿糖胞苷交替
- 交替 RCHOP/RDHAP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松) / (利妥昔单抗、地塞米松、顺铂、阿糖胞苷)
- RDHAP (利妥昔单抗、地塞米松、顺铂、^c阿糖胞苷)
- 序贯 RCHOP/RICE (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松) (利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)

• 非高强度治疗

- 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗
- VR-CAP (硼替佐米、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和强的松)
- 克拉曲滨 + 利妥昔单抗 (2B 类推荐)
- CHOP + 利妥昔单抗^d
- 来那度胺 + 利妥昔单抗
- 患者 >65 岁采用改良的利妥昔单抗 -HyperCVAD^b

一线巩固治疗适宜 HDT/ASCR

- 大剂量治疗联合自体干细胞解救^e + 利妥昔单抗维持治疗 (1 类推荐利妥昔单抗维持治疗)

一线巩固治疗不适宜 HDT/ASCR

- 利妥昔单抗维持治疗 (RCHOP 后的 1 类推荐)

二线治疗

- 苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗
- 苯达莫司汀、硼替佐米和利妥昔单抗 (2B 类推荐)
- 硼替佐米 ± 利妥昔单抗
- 克拉曲滨 + 利妥昔单抗
- FC (氟达拉滨、环磷酰胺) ± 利妥昔单抗 (3 类推荐)
- 依鲁替尼^f
- 依鲁替尼、来那度胺、利妥昔单抗 (2B 类推荐)
- 来那度胺 ± 利妥昔单抗
- PCR (喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗) (3 类推荐)
- PEPC (强的松、依托泊苷、甲基苄肼、环磷酰胺) ± 利妥昔单抗 (3 类推荐)
- Venetoclax
- [请参见 DLBCL 的二线治疗 \(BCEL-C 2/4\)](#), 不考虑可移植性

二线巩固治疗

- 异基因干细胞移植 (非清髓性或清髓性)



伯基特淋巴瘤常需采用高强度诱导化疗



湖南省肿瘤医院
中南大学附属长沙肿瘤医院



National
Comprehensive
Cancer
Network*

NCCN 指南 2017 年第 5 版 伯基特淋巴瘤

NCCN 指南索引

目录
讨论

推荐治疗方案^{a,b,*}
(按英文字母顺序排序)

必须预防肿瘤溶解综合征 (请参见
[NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活
([NHODG-B](#))

CHOP 方案治疗不充分。

诱导治疗

低危 - 联合方案

- CALGB 10002 方案 (环磷酰胺、强的松继以含异环磷酰胺或环磷酰胺的治疗数周期; 大剂量甲氨蝶呤、亚叶酸、长春新碱、地塞米松 + 多柔比星或依托泊苷或阿糖胞苷; 或鞘内三联治疗 [甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氢化可的松]) + 利妥昔单抗。
- CODOX-M (标准或改良方案) (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱, 鞘内注射甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷, 继以大剂量全身甲氨蝶呤治疗) ± 利妥昔单抗 (3 周期)
- 剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗 (至少 3 周期, 获得完全缓解后再进行 1 个周期) (本方案包括鞘内注射甲氨蝶呤) (数据针对无中枢神经系统疾病的病例)。
- HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松) 与大剂量甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷交替应用 + 利妥昔单抗 (本方案包括鞘内注射)

高危 - 联合方案

- CALGB 10002 方案 (环磷酰胺、强的松继以含异环磷酰胺或环磷酰胺的治疗数周期; 大剂量甲氨蝶呤、亚叶酸、长春新碱、地塞米松 + 多柔比星或依托泊苷或阿糖胞苷; 或鞘内三联治疗 [甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氢化可的松], 某些病例进行中枢神经系统预防性放疗) + 利妥昔单抗。
- CODOX-M (标准或改良方案) (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱, 鞘内注射甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷, 继以大剂量全身甲氨蝶呤治疗) 与 IVAC (异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷及鞘内注射甲氨蝶呤) 交替应用 ± 利妥昔单抗
- 剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗 (适用于不能耐受高强度治疗的高危患者) (本方案包括鞘内注射甲氨蝶呤) (数据针对无中枢神经系统疾病的病例)。
- HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松) 与大剂量甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷交替应用 + 利妥昔单抗 (本方案包括鞘内注射)

二线治疗方案 (对得到明显缓解的某些病例)

没有确定的二线治疗方案可选时, 基于有限资料可选用以下方案:

- 剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗 (至少 3 周期, 获得完全缓解后再进行 1 个周期) (本方案包括鞘内注射甲氨蝶呤) (数据针对无中枢神经系统疾病的病例)。
- RICE (利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷); 鞘内注射甲氨蝶呤 (若先前未接受过该方案)
- RIVAC (利妥昔单抗、异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷); 鞘内注射甲氨蝶呤 (若先前未接受过该方案)
- RGDP (利妥昔单抗、吉西他滨、地塞米松、顺铂)
- 大剂量阿糖胞苷 + 利妥昔单抗

骨髓抑制是化疗最常见的剂量限制毒性

化疗最常见的剂量限制性反应为骨髓抑制，主要表现为中性粒细胞、血小板减少、贫血

- 25%~40%的化疗初治患者出现中性粒细胞减少；
- 剂量改变的患者中有超过60% 再次出现中性粒细胞减少
- 血小板减少后具有出血倾向，对血小板输注的需求增加

中性粒细胞、血小板减少

剂量降低、周期延迟

化疗效果降低

总生存率降低

中性粒细胞缺乏伴发热

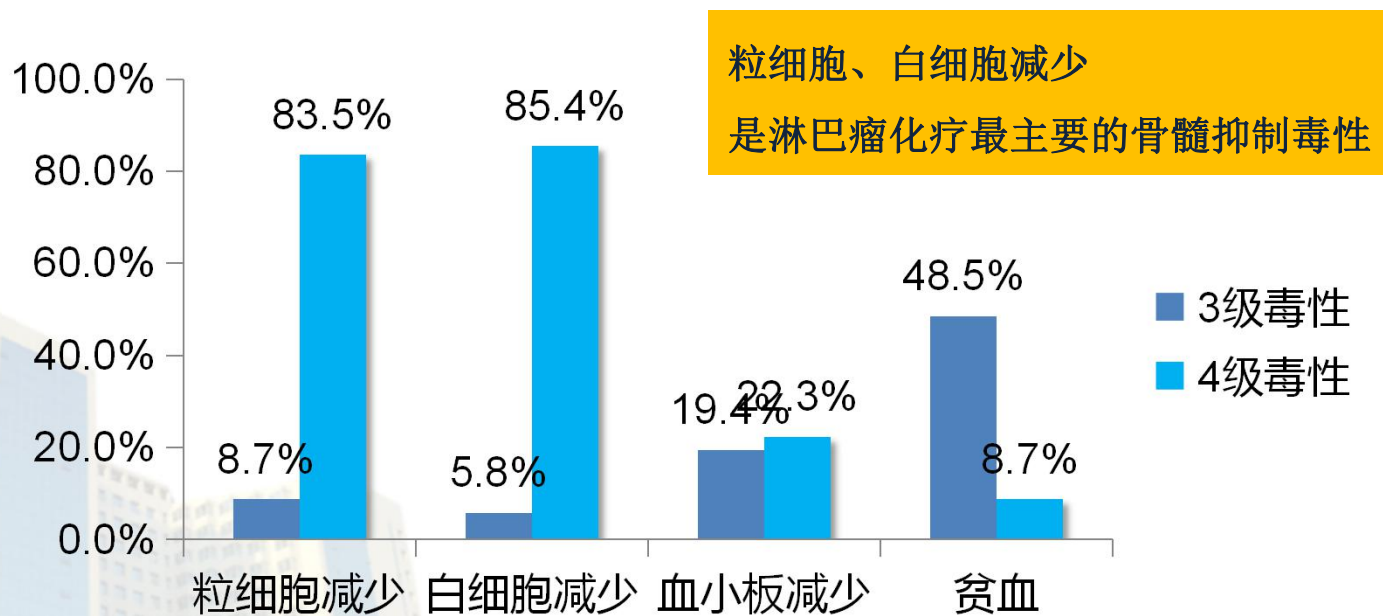
复杂难治的感染

增长住院时间、增加治疗费用

死亡

SWOG 9349方案骨髓抑制严重

经典的**CHOP14**研究表明，剂量密集的淋巴瘤化疗方案骨髓抑制严重，**4级粒细胞减少**发生率高达**83.5%**，发生率高于血小板减少和贫血。



Ricover-60研究中各治疗方案的3/4级毒性



广东省肿瘤医院
中山大学附属肿瘤医院

	6xCHOP-14 (n=307)	8xCHOP-14 (n=305)	6xR-CHOP-14 (n=306)	8xR-CHOP-14 (n=304)	p
Leucocytopenia*	93/193 (48)	93/195 (48)	103/197 (52)	108/218 (50)	0.8017
Thrombocytopenia	18/187 (10)	34/198 (17)	23/192 (12)	33/212 (16)	0.1242
Anaemia	46/284 (16)	66/287 (23)	45/283 (16)	77/283 (27)	0.0013
Arrhythmia	13/280 (5)	8/281 (3)	11/281 (4)	18/287 (6)	0.2437
Cardiac function	5/277 (2)	5/281 (2)	7/279 (3)	8/284 (3)	0.7917
Neuropathy	20/279 (7)	30/284 (11)	20/284 (7)	24/290 (8)	0.3946
Mucositis	8/281 (3)	18/283 (6)	15/282 (5)	25/288 (9)	0.0278
Infection	83/284 (29)	88/286 (31)	79/287 (28)	101/291 (35)	0.2784
Red-blood-cell transfusions	116/286 (41)	148/291 (51)	134/288 (47)	150/291 (52)	0.0312
Platelet transfusions	7/285 (2)	13/290 (4)	9/286 (3)	11/289 (4)	0.5840
Antibiotics—interventional	131/288 (45)	161/291 (55)	151/285 (53)	180/289 (62)	0.0008

Data are numbers of patients with toxicity or therapeutic intervention/number of patients with information and percentage of patients. p values are over all treatment regimens. *Common Toxicity Criteria grade 4 only.

Table 4: Grade 3 and 4 Common Toxicity Criteria toxicities and therapeutic interventions

R-Hyper-CVAD在MCL中毒性

R-HCVAD AM in Mantle Cell Lymphoma

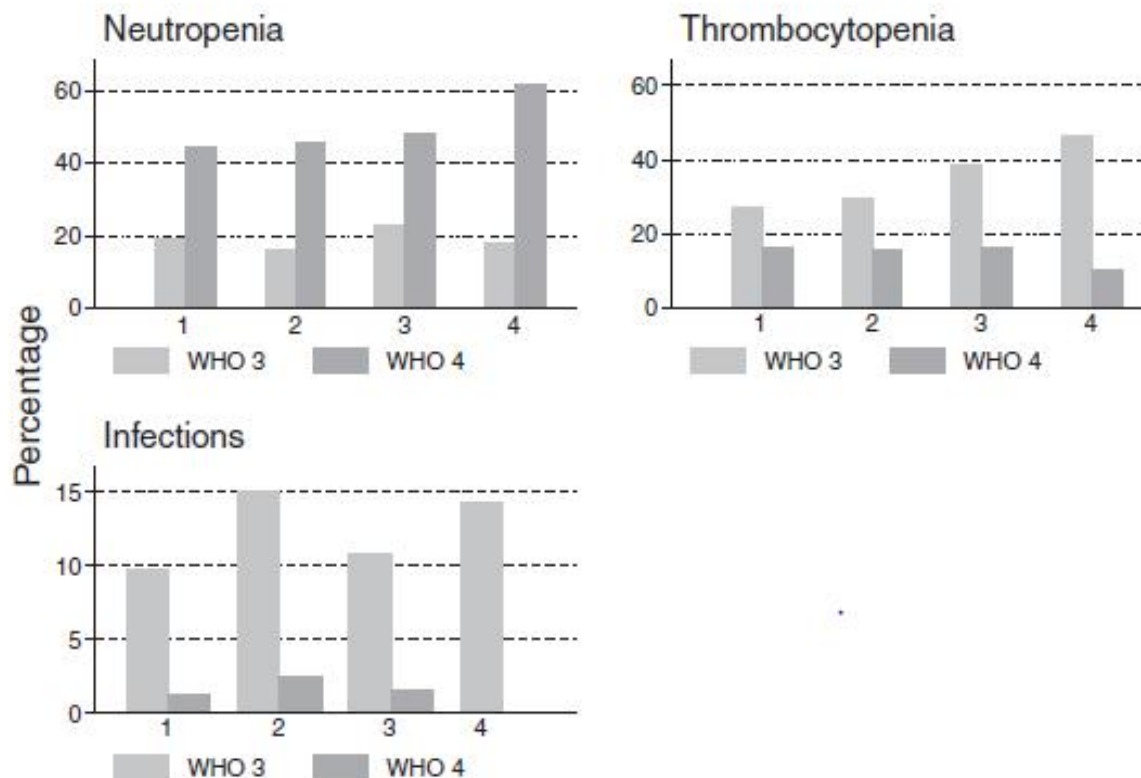


Fig 4. Frequency of acute haematological toxicity and infections according to World Health Organization (WHO) classification and R-HCVAD-AM cycle (%).

R-CODOX/IVAC在BL中毒性

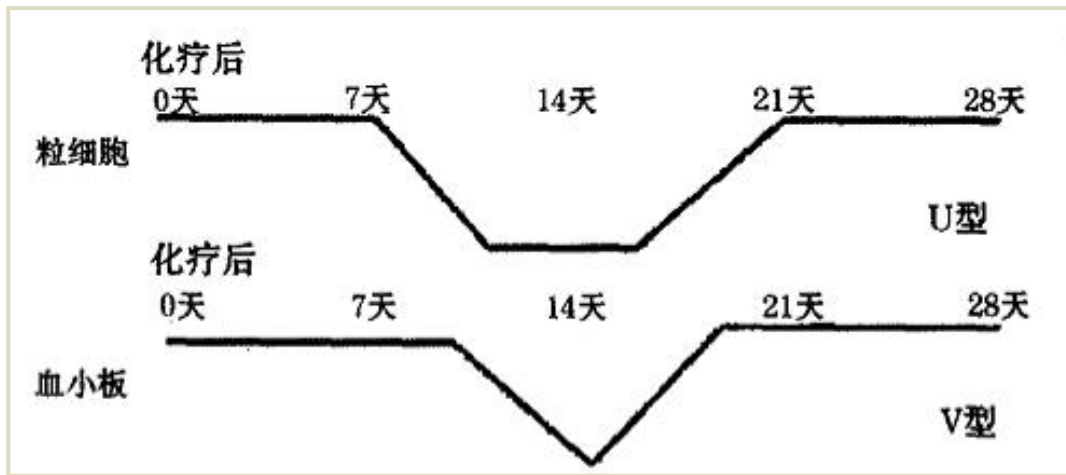
Table 2. Comparison of toxicity between chemotherapy regimes.

	CODOXM	RCODOXM	<i>P</i>	IVAC	RIVAC	<i>P</i>
Grade 3/4 infection	74.24%	64.94%	0.23	58.93%	56.25%	0.62
Grade 3/4 mucositis	22.73%	35.06%	0.11	3.57%	3.13%	0.89
Grade 3/4 diarrhea	9.09%	14.29%	0.34	5.36%	4.69%	0.87
Grade 3/4 tumor lysis	4.55%	7.79%	0.43	0.00%	0.00%	>0.99
Grade 3/4 renal failure	6.06%	5.19%	0.83	0.00%	1.56%	0.35
Median days neutropenic	9.5	10.5	0.21	5	6	0.29
Median days of GCSF required	5	7	0.69	5	6	0.55

化疗后发生严重骨髓抑制的时间通常在院外

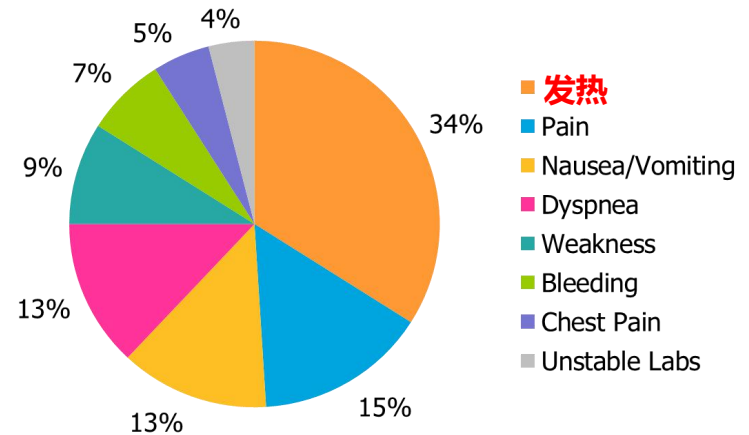


中性粒细胞或血小板严重减少或FN常发生在化疗后9天,此时患者在家难以及时发现



化疗后中性粒细胞和血小板减少的一般规律

美国感染病学会 (IDSA) 指南要求,一旦诊断粒缺伴发热,须2h 内进行治 疗,因为在粒细胞缺乏患者感染进展非 常快。



2010年MD安德森数据显示癌症不良 反应中发热占比最高

骨髓抑制的支持治疗贯穿疾病各时期，需全程管理

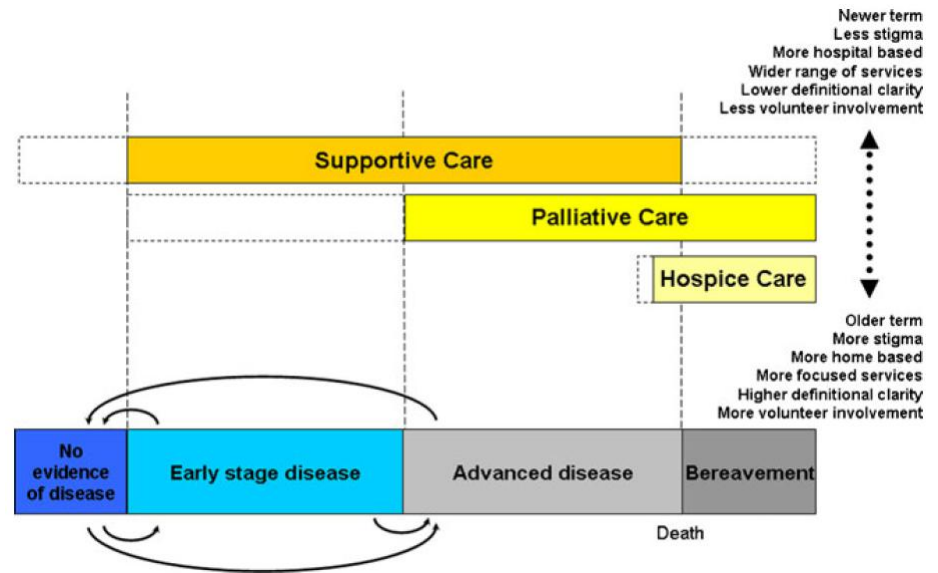


- ✓ 支持治疗是治疗期间管理淋巴瘤患者的重要组成，包括感染的管理、G-CSF的使用及血液制品的输注
- ✓ 血液恶性肿瘤患者由于骨髓抑制治疗和/或潜在的恶性肿瘤引起的免疫抑制严重，其感染并发症风险增加
- ✓ 支持治疗措施通过减少毒性、提高耐受性、保障化疗及时按计划实施，可使患者得到最大获益

NCCN National Comprehensive Cancer Network®
NCCN Guidelines Version Myeloid Growth Factors

Supportive Care

Supportive care remains an important component of managing patients with NHL, particularly during active therapy. Supportive care measures for NHL may include (but are not limited to) management of infectious complications, management of tumor lysis syndrome, and use of myeloid growth factors or blood product transfusions. These measures may help to maximize the benefit of NHL therapy for patients by enhancing tolerability, reducing treatment-related toxicities, and ensuring timely delivery of planned treatment courses. Patients with hematologic malignancies are at increased risk for infectious complications due to profound immunosuppression stemming from myelosuppressive therapy and/or the underlying malignancy. For example, reactivation of latent viruses may occur in the setting of significant immunosuppression in patients with NHL.





高强度化疗骨髓抑制的防治



治疗前评估考虑的因素



化疗方案是评估FN发生风险首要考虑的因素

中国医学科学院肿瘤医院
中国医学科学院肿瘤医院



- **发生中性粒细胞减少伴发热的风险与化疗方案显著相关**，包括**化疗药物的选择、联合或是序贯、剂量强度与剂量密度**等，化疗方案是化疗所致FN最重要的预测因子。

高

高风险方案定义为对于化疗初治患者的FN发生率高于20%的化疗方案

中

中等风险方案定义为FN发生率介于10%-20%的化疗方案

低

低风险方案为FN发生率低于10%的化疗方案

淋巴瘤常见化疗方案的FN风险评估

肿瘤种类	FN发生风险	化疗方案
HL	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)
NHL	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 Hyper CVAD ± 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	

增加中性粒细胞减少症发生风险的个体化因素



年龄

年龄>65岁是发生FN非常重要的独立危险因素

体能状况

老年患者的生理年龄或是其虚弱性比其实际年龄对于FN风险的预测更为准确

合并症

肾病、心脏病、高血压、慢阻肺、肺炎、真菌感染、脓毒血症等合并症也已证明具有增加严重中性粒细胞减少症的风险。

发生过FN

一次FN后，尤其是经历过一次严重且持续时间较长的中性粒细胞减少后，患者发生后续风险事件的概率非常高。

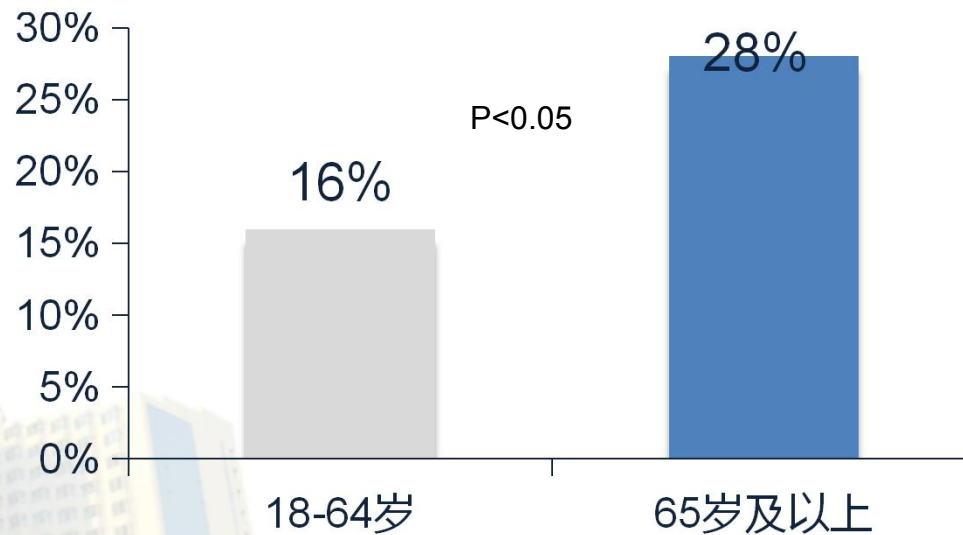
疾病特异性风险因素

由于肿瘤本身的特性及化疗方案的不同，不同肿瘤发生FN的风险也有所区别。恶性血液学疾病、晚期疾病和不可控的癌症是发生严重的中性粒细胞减少症包的显著预测因子。

老年NHL患者因FN导致的住院率比年轻人高75%

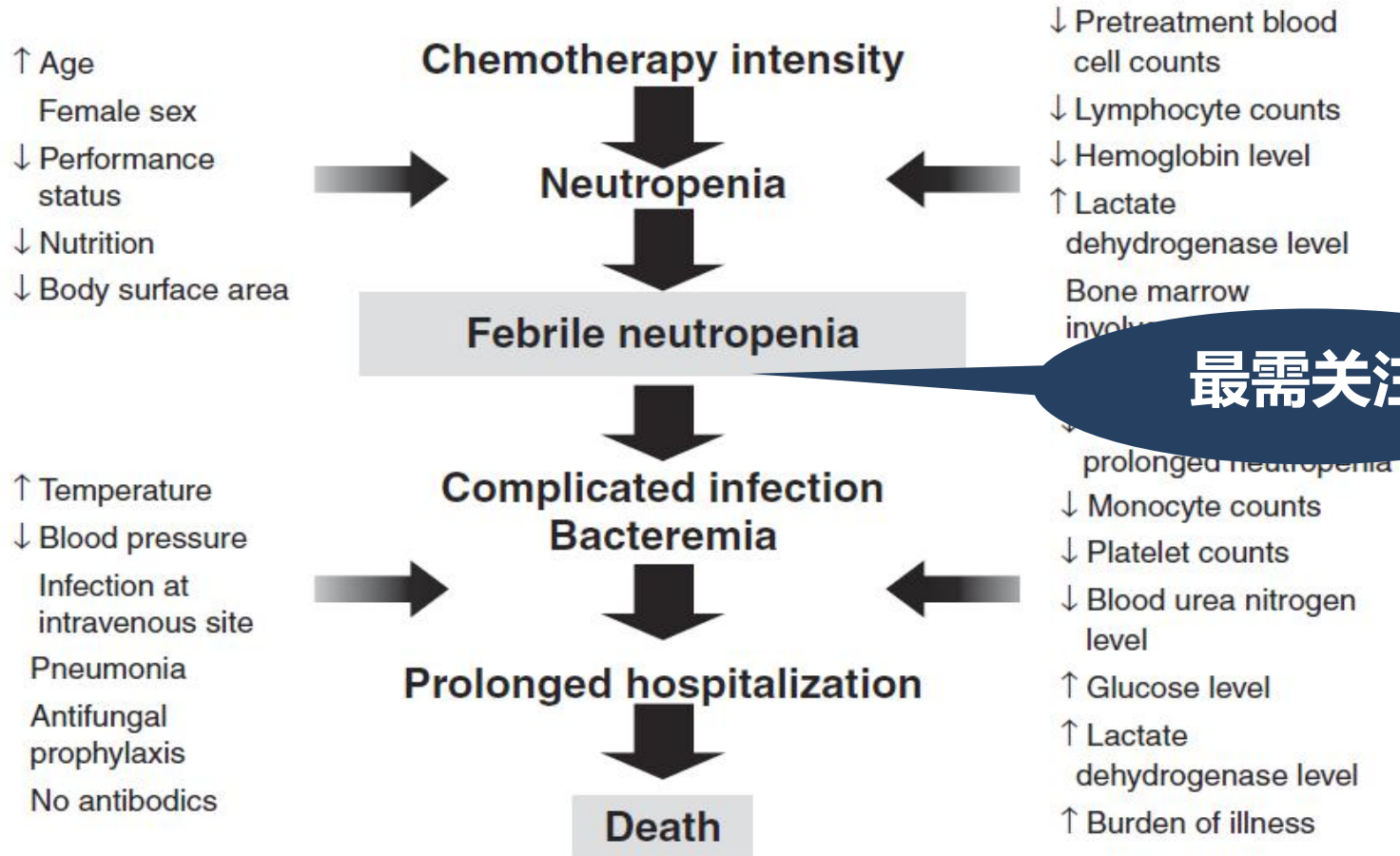


tices. Medical records of 930 NHL patients not enrolled on clinical trial protocols were reviewed. We reported on 577 of the study patients (62%) who received initial CHOP chemotherapy. Median age of the patients was 65.1 years. Older patients (age ≥ 65 years) had more hospitalizations for febrile neutropenia (28% vs. 16%; $P < 0.05$) than younger patients (age, 18-64 years). In patients with advanced-stage NHL (stage III/IV), older patients received fewer cycles of CHOP (< 6 cycles, 35% vs. 22%; $P < 0.05$) than younger patients. Older patients were planned for lower average relative dose intensity (ARDI $\leq 80\%$; $P < 0.05$) and had more heart disease and comorbid conditions ($P < 0.05$) than younger patients. Multiple logistic regression models showed that older patients were more likely to receive a lower dose



老年人群与年轻人群FN导致的住院率

骨髓抑制的最需要关注的是FN



FN对淋巴瘤患者引发的潜在临床后果？



湖南省肿瘤医院
中南大学附属湘雅医院肿瘤专科医院



- 淋巴瘤治疗中常用的糖皮质激素和利妥昔单抗进一步加重了FN的风险

¹Kuderer NM, et al. *Cancer*. 2006;106:2258-2266

²Leonard RCF, et al. *Br J Cancer*. 2003;89:2062-2068

³Bonadonna G, et al. *N Engl J Med*. 1995;332:901-906

根据FN发生风险指南建议预防性使用G-CSF

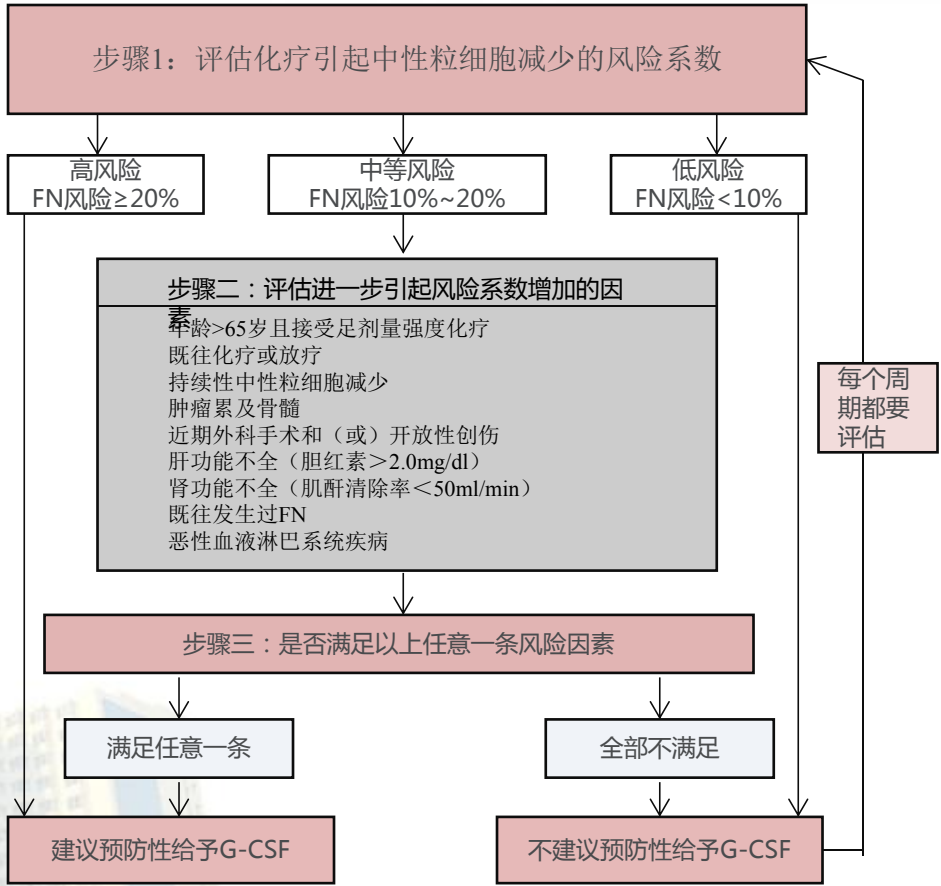
湖南省肿瘤医院
中南大学附属湘雅医院



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CSF。

如果患者在与当前治疗周期剂量和时间安排相同的既往治疗周期中曾出现FN或剂量限制性中性粒细胞减少事件，则此患者从现在开始属于高风险分类

一级预防 →



NCCN指南关于G-CSF的使用

NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2018
Myeloid Growth Factors

个体化预防与治疗 FN

预防

一级预防

二级预防

治疗

治疗使用

患者发生了粒细胞减少性发热后的治疗

初级预防(NCCN2018指南)

初次化疗周期前的评价

对成人实体
瘤和非髓性
肿瘤化疗后
发生发热性
中性粒细胞
减少的风险
进行评价

发热性中性粒细胞减少的风险评估

- 疾病
- 化疗方案
 - 高剂量化疗
 - 剂量密集化疗
 - 标准剂量化疗
- 患者风险因素
- 治疗目的（根治性vs.姑息性）

预防性使用G-CSF (根治/辅助或者姑息治疗)

高
(> 20%)

粒细胞刺激因子
(G-CSF)

中
(10-20%)

考虑使用G-CSF.基于患者危险因素

低
(< 10%)

不使用G-CSF

评估患者发生FN的风险:

发生FN风险 > 20%:预防性使用 ;

发生FN风险10%-20%:评估患者其他风险因素后考虑使用 ;

次级预防(NCCN2018指南)

评估先前化疗周期和 随后化疗周期

次级预防

评估先前化疗
周期和随后化
疗周期

发生发热性中性粒细胞
减少和剂量限制性中性
粒细胞减少事件^{c,j}

先前使用G-CSF^d

考虑降低化疗剂量
或者更换治疗方案

没有使用G-CSF^d

考虑使用G-CSF
(见风险评估和预
防应用MGF-1)

没有发生发热性中性粒
细胞减少或剂量限制性
中性粒细胞减少事件ⁱ

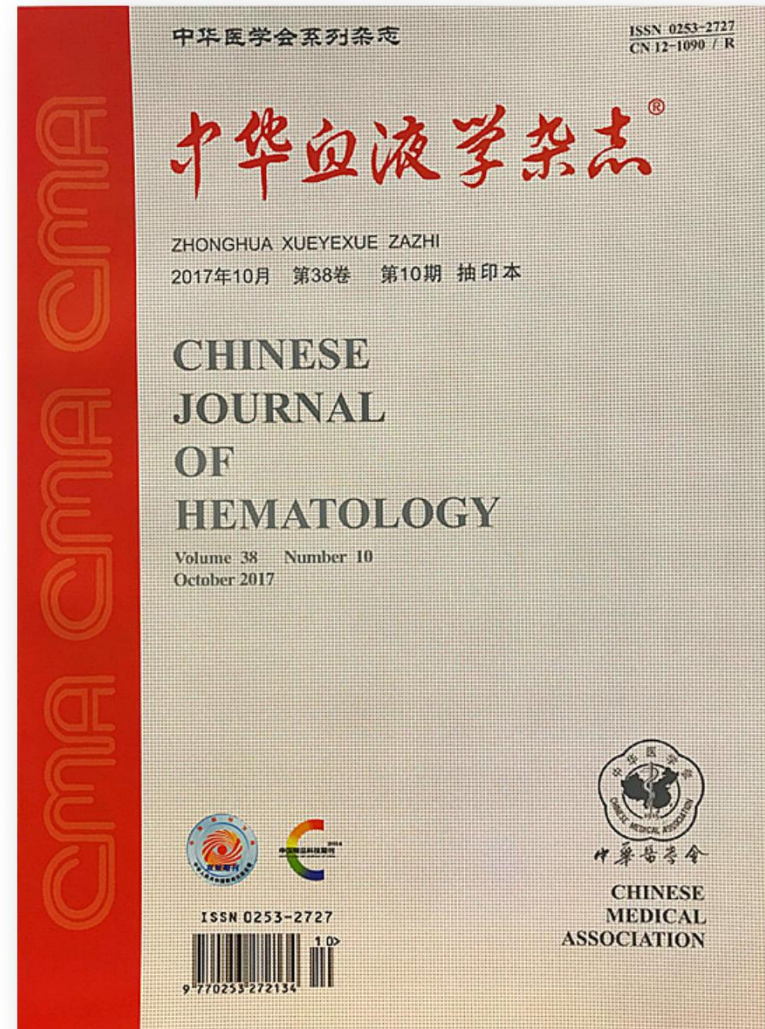
评估后续化疗周期

对先前化疗周期进行评估，如果前一周期患者发生FN或剂量限制性中性粒细胞减少事件，则下一周期预防性使用G-CSF。

PEG-rhG-CSF在初级预防的临床试验



- 应用聚乙二醇化重组人G-CSF预防淋巴瘤患者化疗后中性粒细胞减少：一项前瞻、多中心、开放性临床研究
- 本研究共入组淋巴瘤患者410例。



多中心、开放、单臂IV期临床研究

需多周期化疗的
淋巴瘤患者
N=410

首次化疗
前评估

FN风险评估：

- 1、疾病
 - 2、化疗方案
 - 3、患者危险因素
- 治疗目的

FN风险
>20%

初级预防

PEG-rhG-CSF
多个化疗周期

第一个疗程后发生III-IV度
重型粒细胞减少

次级预防

PEG-rhG-CSF
多个化疗周期

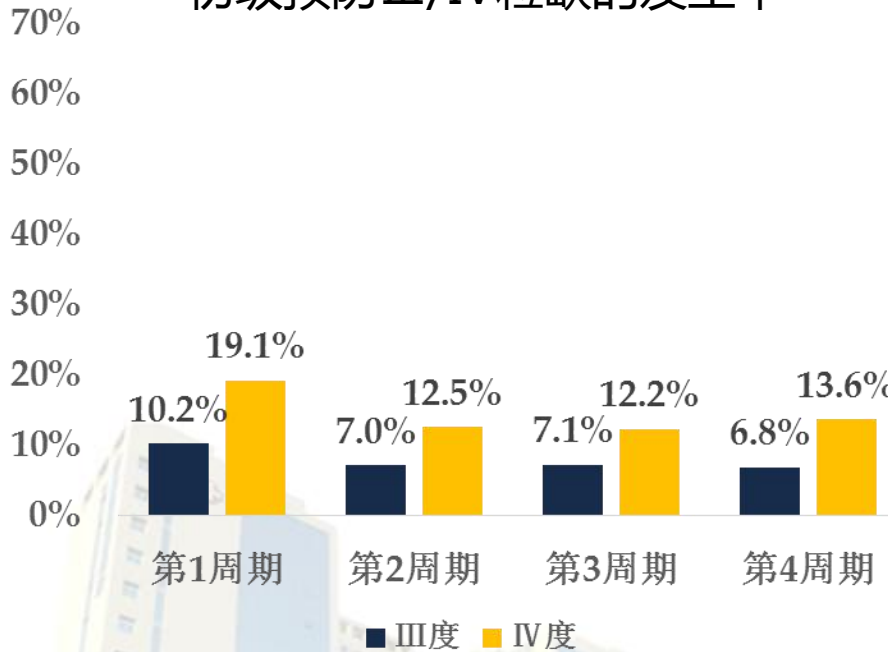
津优力使用方法：化疗结束后48小时皮下注射津优力， $\geq 45\text{kg}$ 者6mg/次， $< 45\text{kg}$ 者3mg/次，每个化疗周期注射一次。

预防性使用PEG有效降低Ⅲ/Ⅳ粒缺的发生率

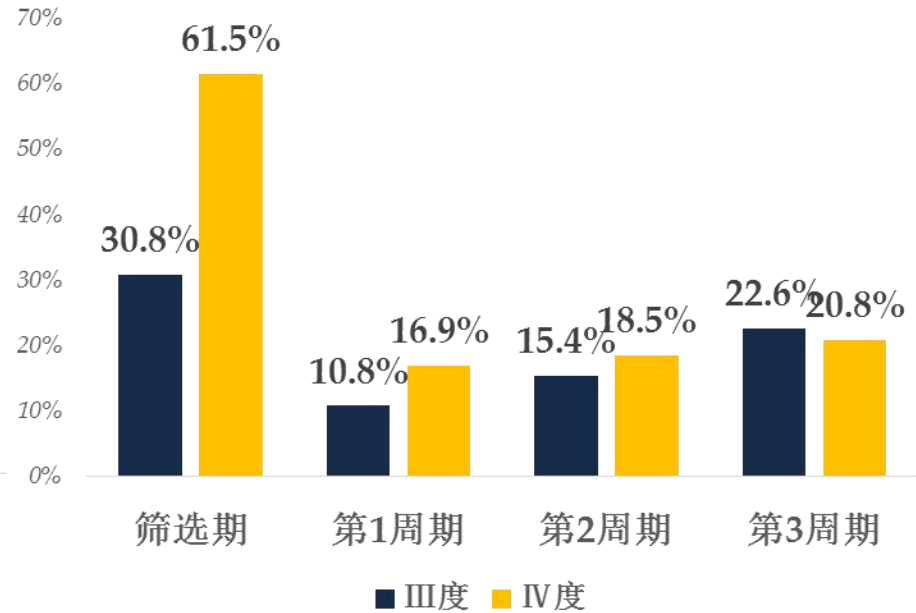
湖南省肿瘤医院
中南大学附属湘雅医院



初级预防Ⅲ/Ⅳ粒缺的发生率



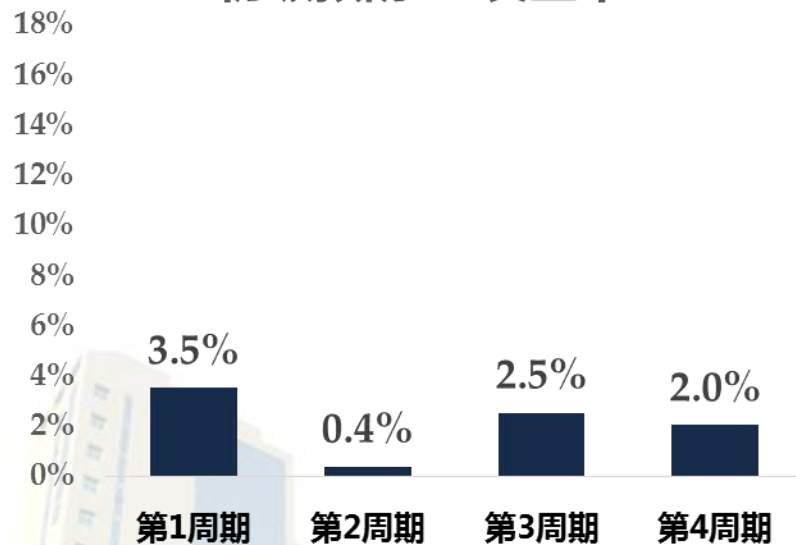
次级预防Ⅲ/Ⅳ粒缺的发生率



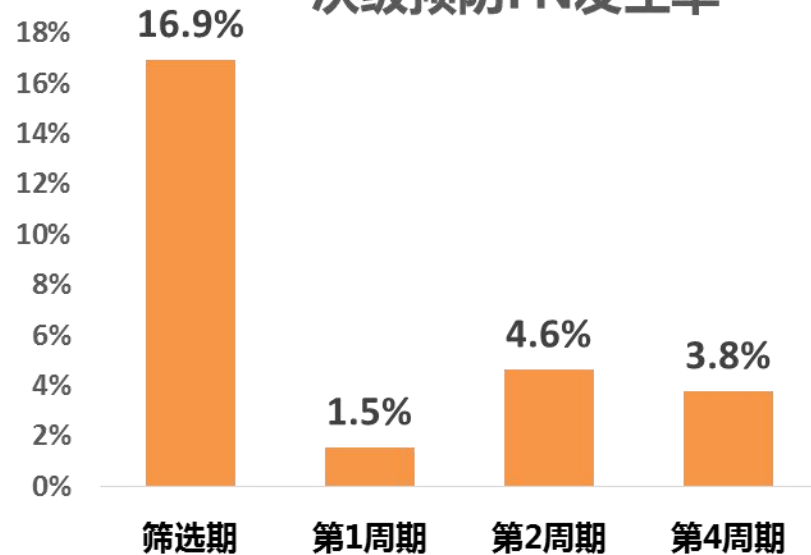
- ◆ 预防性使用PEG-rhG-CSF能够有效降低淋巴瘤化疗患者IV / Ⅲ度中性粒细胞减少症的发生率，
- ◆ 且初级预防的疗效优于次级预防

预防性使用PEG有效降低FN发生率

初级预防FN发生率



次级预防FN发生率



- ◆ 多周期使用PEG-rhG-CSF，后续治疗周期FN发生率都显著降低
- ◆ 初级预防使用PEG-rhG-CSF，FN发生率低于次级预防(3.5% vs 16.9%)

PEG-rhG-CSF一级预防应用优于医生决策

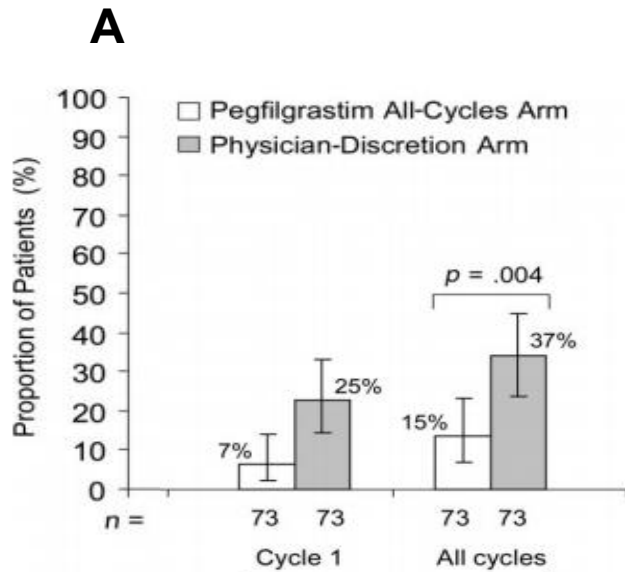
老年NHL患者于化疗第一周期预防应用PEG-rhG-CSF具有更好的临床疗效

- 146例老年NHL患者(≥ 65 岁)
- PEG-rhG-CSF预防应用：73例
PEG-rhG-CSF医生决策应用：73例
- 采用CHOP、CHOP+利妥昔单抗或EPOCH化疗方案
- 评价FN风险、化疗剂量减量、剂量延迟、住院、抗生素应用等指标。

Table 1. Chemotherapy regimens administered

Regimen, <i>n</i> (%)	NHL patients	
	Pegfilgrastim all cycles (<i>n</i> = 73)	Physician discretion (<i>n</i> = 73)
CHOP (cyclophosphamide, 750 mg/m ² day 1; doxorubicin, 50 mg/m ² day 1; vincristine, 1.4 mg/m ² day 1; prednisone, 100 mg/day days 1–5)	10 (14)	14 (19)
CHOP + rituximab	61 (84)	59 (81)
EPOCH (etoposide, 50 mg/m ² CIV days 1–4; doxorubicin, 10 mg/m ² CIV days 1–4; vincristine, 0.4 mg/m ² CIV days 1–4; cyclophosphamide, 750 mg/m ² i.v. day 5; prednisone, 60 mg/m ² orally days 1–5)	2 (2.7)	0 (0)

PEG-rhG-CSF一级预防应用优于医生决策



NHL patients

Figure A. Incidence of FN in cycle 1 and across all cycles in patients with NHL. Error bars represent 95% CI.

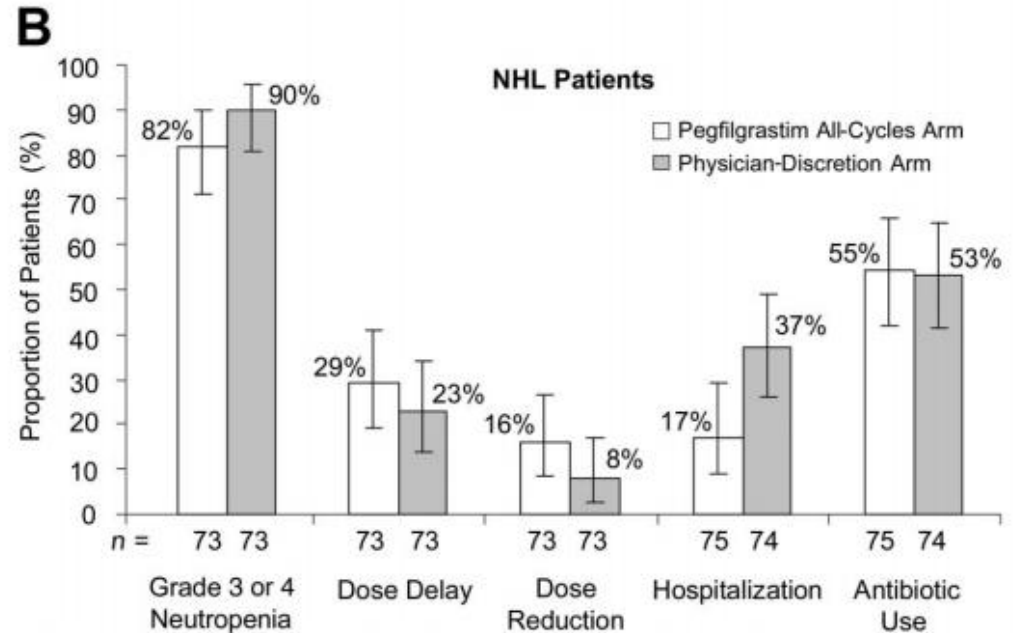


Figure B. Incidence of grade 3 or 4 neutropenia, dose delay, dose reduction hospitalization and antibiotic use over all cycles for NHL. Error bars represent 95% CI.

PEG-rhG-CSF一级预防降低FN发生率低于二级预防

1072例患者应用PEG-rhG-CSF后，平均每周期FN发生率为5%，
一级预防后FN发生率为3%，二级预防后FN发生率为13%

Table 3 Incidence of febrile neutropenia

Category	Any cycle				First cycle			
	N	Incidence of febrile neutropenia			N	Incidence of febrile neutropenia		
		n	%	(95% CI)		n	%	(95% CI)
All patients	1072	51	5	(4, 6)	1072	26	2	(2, 4)
Pegfilgrastim primary prophylaxis	875	28	3	(2, 5)	875	9	1	(1, 2)
Pegfilgrastim secondary prophylaxis	142	19	13	(9, 20)	142	15	11	(7, 17)
<i>FN risk of chemotherapy* (%)</i>								
<10	33	2	6	(2, 20)	18	0	0	(0, 18)
10-19	288	16	6	(3, 9)	249	8	3	(2, 6)
≥20	787	33	4	(3, 6)	779	18	2	(1, 4)
Not assessed	28	1	4	(1, 18)	26	0	0	(0, 13)
<i>Cancer type</i>								
Breast	536	18	3	(2, 5)	536	10	2	(1, 3)
Lymphoma	258	19	7	(5, 11)	258	7	3	(1, 5)
Gastric	38	2	5	(2, 17)	38	1	3	(1, 13)
Ovarian	113	4	4	(1, 9)	113	4	4	(1, 9)
Lung	127	8	6	(3, 12)	127	4	3	(1, 8)

*N values for FN risk of chemotherapy reflect the number of assessments. For "first cycle" data, this is equivalent to the number of patients; for "any cycle" data, some patients were assessed more than once (e.g. in the case of sequential chemotherapy regimens)

乳腺癌、淋巴瘤、卵巢癌以及肺癌
患者在应用PEG-rhG-CSF预防后
FN发生率低，其中，乳腺癌PEG-
rhG-CSF一级预防后FN发生率为
2%，淋巴瘤PEG-rhG-CSF一级
预防后FN发生率为7%

Mądry R, Popławska L, Haslbauer F, et al. Results of a prospective dose intensity and neutropenia prophylaxis evaluation programme (DIEPP) in cancer patients at risk of febrile neutropenia due to myelosuppressive chemotherapy[J]. Wiener klinische Wochenschrift, 2016, 128(7-8): 238-247.

PEG-rhG-CSF一级预防保障化疗足剂量足周期完成

Table 4 Patients achieving full dose chemotherapy on schedule

Category	Overall				Primary prophylaxis				Secondary prophylaxis			
	N	Full dose on schedule			N	Full dose on schedule			N	Full dose on schedule		
		n	%	(95% CI)		n	%	(95% CI)		n	%	(95% CI)
All patients	1072	428	40	(37, 43)	875	369	42	(39, 46)	142	46	32	(25, 41)
<i>Cancer type</i>												
Breast	536	280	52	(48, 56)	445	247	56	(51, 60)	83	32	39	(29, 49)
Lymphoma	258	48	19	(14, 24)	225	45	20	(15, 26)	18	0	0	(0, 18)
Gastric	38	10	26	(15, 42)	29	8	28	(15, 46)	5	0	0	(0, 43)
Ovarian	113	57	50	(41, 60)	92	50	54	(44, 64)	15	5	33	(10, 70)
Lung	127	33	26	(19, 34)	84	19	23	(15, 33)	21	9	43	(25, 64)

**PEG-rhG-CSF一级预防下，45%的淋巴瘤患者完成了足量足周期化疗，
二级预防无患者完成足量足周期化疗**

淋巴瘤剂量密集方案使用G-CSF一级预防 降低患者死亡风险

研究设计

方法学	在已有系统文献包括RCT、meta分析（1990年1月——2009年8月）更新至2012年8月，从Medline、Cochrane Library、ASCO及ASH会议纪要中检索符合有无G-CSF一级预防支持化疗、全因死亡率、2年以上随访期的RCT进行分析
研究目的	研究应用G-CSF支持化疗对于剂量强度与生存获益的影响
病例数	共纳入59项RCT，近25000例实体瘤或淋巴瘤患者，其中16项研究共计5488例淋巴瘤患者
研究指标	<p>① G-CSF支持化疗VS对照组的RDI分析；</p> <p>② 相同化疗剂量周期RCT、剂量密集化疗RCT、剂量增加化疗RCT以及对照组增加/替代不多于一种化疗药物RCT的亚组分析。</p>

G-CSF一级预防可保障相对剂量强度，降低患者死亡风险

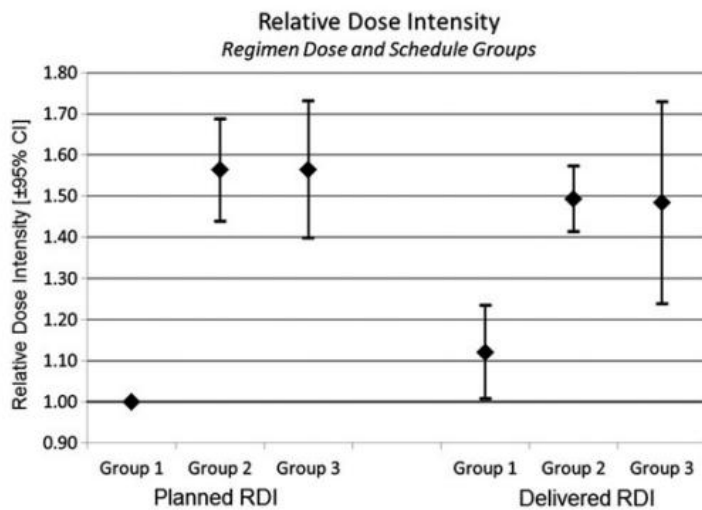


Figure 5. Displays of the mean \pm 95% CI for both planned and delivered RDI with G-CSF-supported chemotherapy versus control by the chemotherapy dose and schedule group.

Group1: 与原计划相同化疗剂量周期;
Group2: G-CSF支持的剂量密集化疗;
Group3: G-CSF支持的剂量增强化疗.

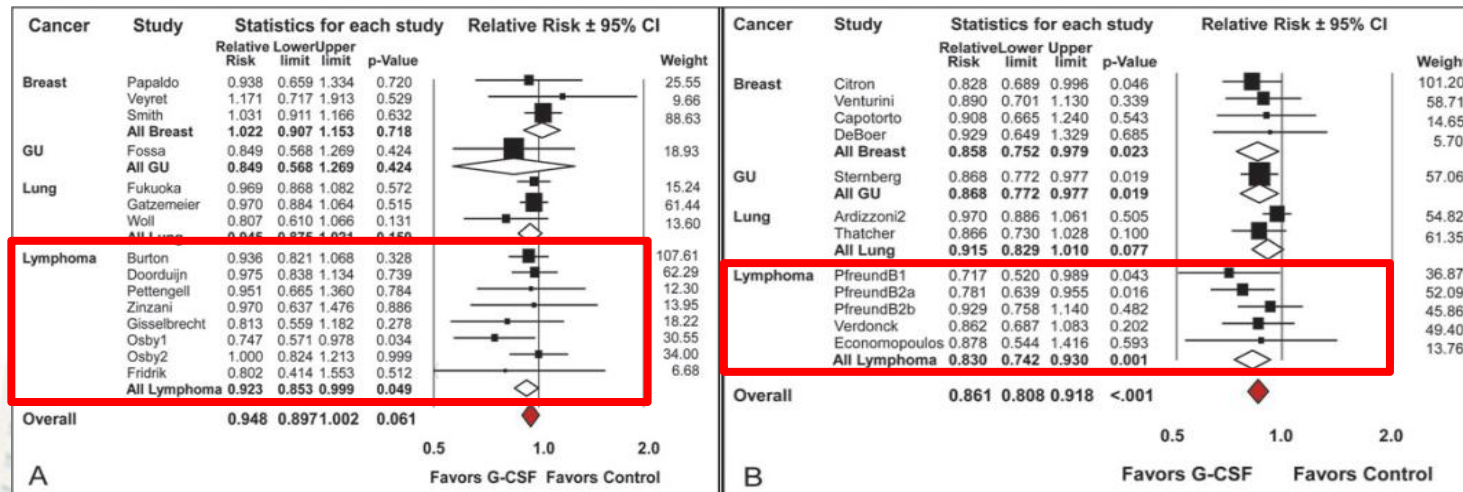
研究结果

- 三组的计划中位RDI分别为1.00，1.50，1.58
- 三组实际中位RDI分别为1.05，1.48，1.56
- 在31项化疗药物相同的研究中，G-CSF支持组中位RDI为1.21（1.14），对照组为0.92（0.95）
- 研究指出，G-CSF支持的RDI增加可显著降低死亡率， $p=0.0043$

G-CSF一级预防支持下的化疗降低淋巴瘤患者的死亡风险

标准间隔化疗

剂量密集化疗

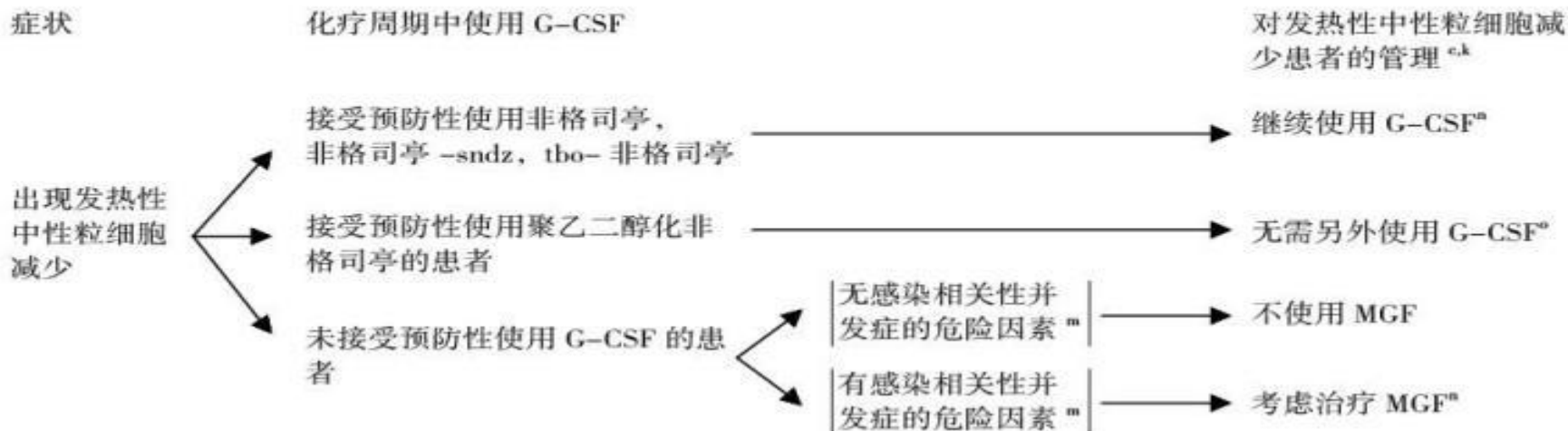


- 接受G-CSF支持标准间隔化疗的淋巴瘤患者，其死亡风险显著下降，RR=0.92 (0.85-0.99) ，ARD=-4.2 (-8.5-0) ，P=0.049
- 接受G-CSF支持剂量密集化疗的淋巴瘤患者具有类似的趋势，RR=0.83 (0.74-0.93) ，ARD=-6.2% (-10.0 to -2.5) ，P=0.001

FN的治疗

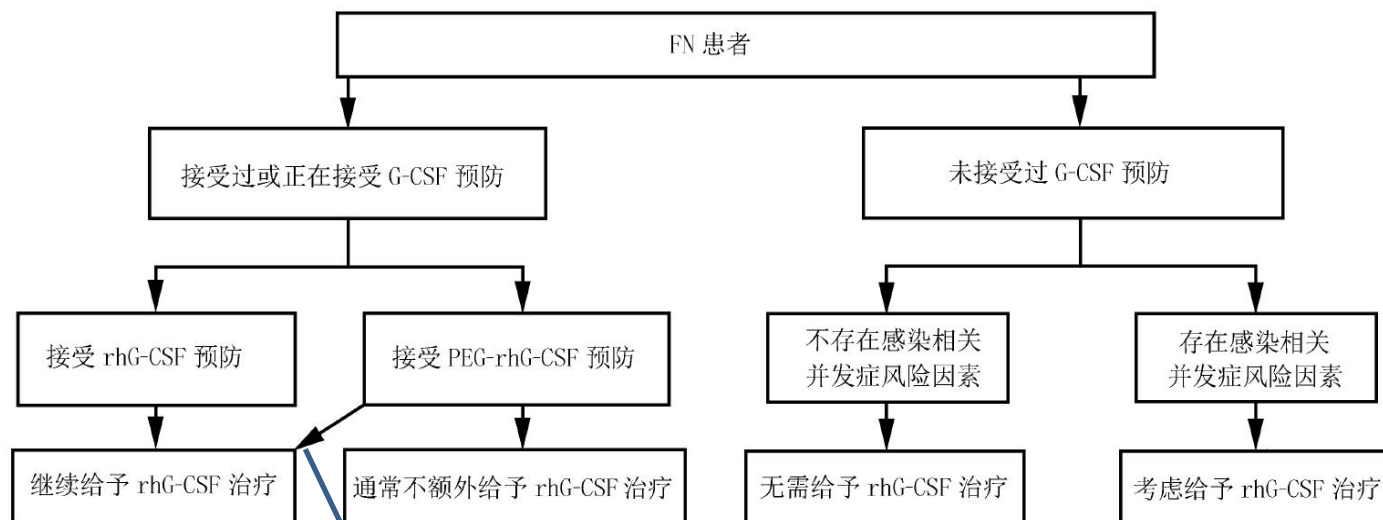
NCCN Guidelines Version 1.2018 Myeloid Growth Factors

G-CSF 用于发热性中性粒细胞减少的治疗^{e,k,l}



- 正在接受预防性CSF伴随FN的患者继续接受相同的CSF的治疗
- 已经接受PEG-G-CSF预防的患者不应该再给予其它CSF治疗
- 尚未接受预防性CSF的患者，建议评估感染相关并发症或临床结果不佳的风险因素。

发生FN后的治疗



注：FN：中性粒细胞减少伴发热；G-CSF：粒细胞集落刺激因子；rhG-CSF：重组人粒细胞集落刺激因子；PEG-rhG-CSF：聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子

图4 FN患者治疗性使用G-CSF的路径

补救治疗
如果ANC $<0.5 \times 10^9/L$ 且持续时间 ≥ 3 天
，考虑使用rhG-CSF进行补救治疗

rhG-CSF的使用方法



NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2018
Myeloid Growth Factors

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

- **PEG-G-CSF 6mg固定剂量，化疗结束后D2-D4用药一次；适用于2周及3周化疗方案**
- **G-CSF 5 μ g/kg，每日一次，直到ANC数量越过最低值恢复到正常水平或接近正常水平**

2017年《肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南》指出：

临床应用G-CSF的时间不足，在一定程度上影响了预防效果

建议：在非特殊情况下，建议预防用药时使用更为便捷的PEG-G-CSF，每化疗周期仅需使用1次，提高了患者依从性。

预防FN发生的化疗方案调整原则

- 不同肿瘤类型的生物学特点不同，对化疗的敏感性也有所差异。根据肿瘤对化疗的敏感性和预后，决定是否需要使用G-CSF或是进行方案调整。

化疗敏感性肿瘤

对于某些增殖快的肿瘤，如某些高度恶性的**淋巴瘤**、妇科肿瘤、小细胞肺癌、睾丸精原细胞瘤、绒毛膜癌等，肿瘤生长迅速、对化疗药物非常敏感。

给予足剂量、高密度的化疗，以得到最佳治疗效果。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，这时候建议使用G-CSF确保原有方案的顺利进行。



患者教育与门诊管理



FN管理的成功需要及时识别并给予处理，因此患者教育及患者当地监测至关重要。

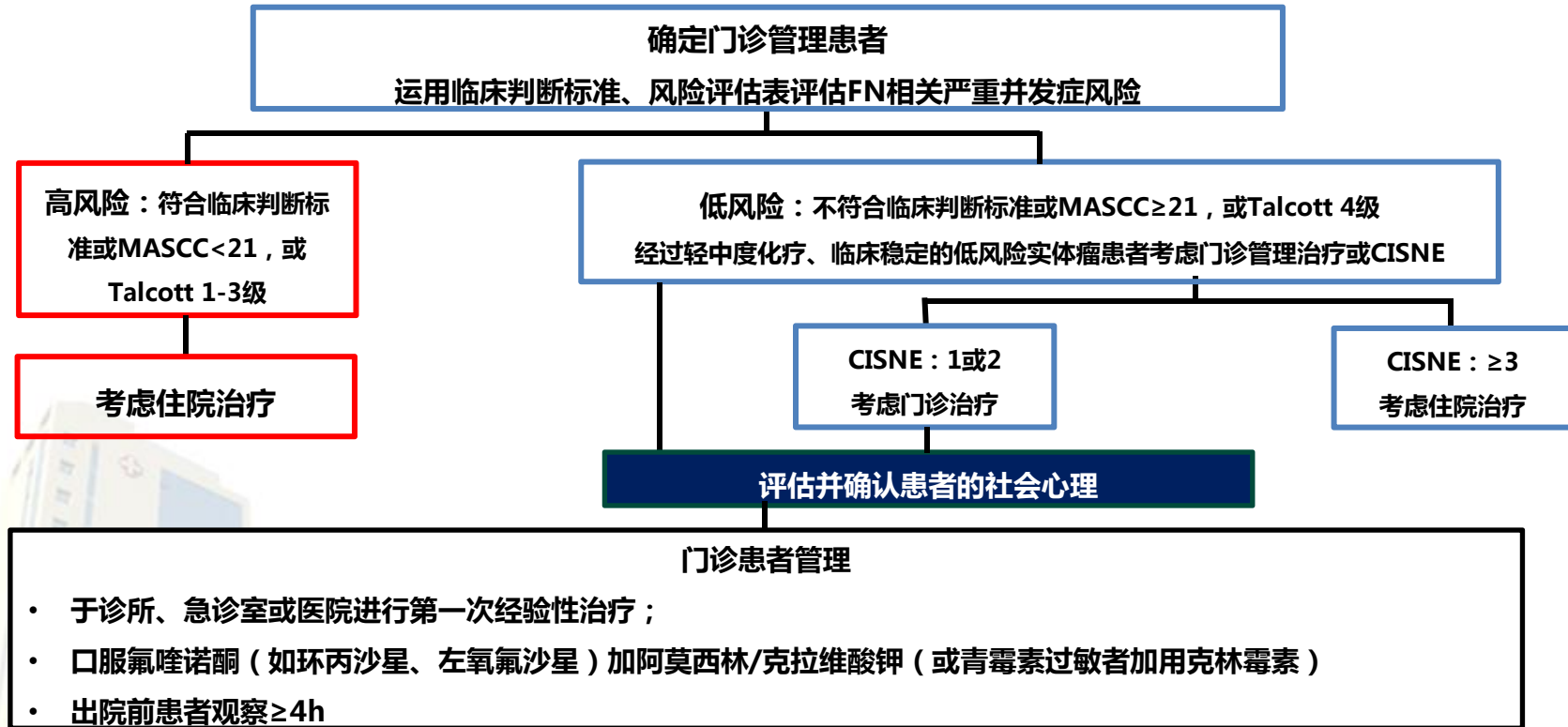
- 化疗期间，患者应每周复查1~2次血常规，检测白细胞与中性粒细胞的情况；
- 应告知患者化疗后7-14天自行测量体温进行监测，如发现FN症状需在当地门诊或入院进行治疗

由于粒细胞的减少，肿瘤患者多有免疫功能受损，当患者出现发热性中性粒细胞减少症时，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。
- 对于四度白细胞减少的患者需要预防性隔离，每日对房间进行空气消毒。

2018 ASCO : 恶性肿瘤患者FN门诊管理治疗推荐

湖南省肿瘤医院
中南大学附属湘雅医院附属肿瘤医院



CISNE : Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia 中性粒细胞减少伴发热稳定的临床指标
MASCC: 癌症支持疗法多国学会评分

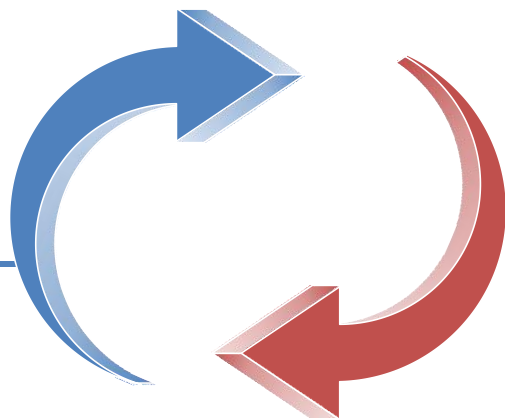
门诊管理FN患者的适当干预措施

- 1 门诊管理的FN患者记录发热、抽血采样后，于门诊进行首次经验性治疗；
- 2 经验性抗生素治疗推荐口服氟喹诺酮加阿莫西林/克拉维酸；
- 3 住院的低FN风险患者对经验性抗生素治疗敏感且临床稳定，可过渡到门诊治疗
- 4 门诊管理FN患者应评估社会心理与后期随访
- 5 低风险的FN患者经过初始经验性广谱抗生素治疗2-3天后仍未退热，重新评估，并考虑住院治疗。

小结



**骨髓抑制全程管理
有效保障患者化疗安全**



**降低淋巴瘤患者FN风险
有效保障化疗剂量增加生存获益**



质量 安全 和谐 循规 努力



湖南省肿瘤医院
中南大学湘雅医院附属肿瘤医院



湖南省肿瘤医院
中南大学湘雅医院附属肿瘤医院





湖南省肿瘤医院
中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院



谢谢