

临床药师参与化疗后骨髓抑制的药物治疗1例

李瑞瑞^{1,2}, 赵晋³, 栗芳^{1,4*}

1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院 药剂科, 3. 妇科, 北京 100038; 2. 中国医科大学航空总医院 药学部, 北京 100012; 4. 临床合理用药评价北京市重点实验室, 北京 100038

【摘要】 通过1例卵巢癌化疗后粒细胞缺乏使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的病例,就G-CSF的预防及治疗性使用、用药时机及用药疗程进行分析。G-CSF的规范性使用主要包括4个方面:G-CSF与化疗药物至少应有24 h的时间窗;根据化疗方案及患者情况决定G-CSF的预防或治疗;化疗过程中出现粒细胞缺乏,需在后续化疗时预防性使用G-CSF;使用G-CSF 1~2 d后出现的中性粒细胞峰值是骨髓增生引起,应继续用药至出现第2个峰值。G-CSF的规范性使用对于保证化疗进行发挥着重要作用,临床药师应辅助医师把控G-CSF的合理性应用,从而保证肿瘤患者化疗方案的顺利进行。

【关键词】 粒细胞集落刺激因子;中性粒细胞减少;卵巢癌;化疗;规范使用

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)11-0072-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.11.017

A case of clinical pharmacist participating in the treatment of myelosuppression after chemotherapy

LI Rui-rui^{1,2}, ZHAO Jin³, LI Fang^{1,4*}

1. Department of Pharmacy, 3. Department of Gynaecology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Department of Pharmacy, Aviation General Hospital of China Medical University, Beijing 100012, China; 4. Beijing Key Laboratory of Bio-characteristic Profiling for Evaluation of Rational Drug Use, Beijing 100038, China

化疗是卵巢癌术后一线治疗方案,化疗药在杀死肿瘤细胞的同时,对人体正常细胞也有杀伤作用,粒细胞缺乏时有发生,然而指南^[1-2]中对粒细胞缺乏的预防及治疗使用推荐偏繁杂,一定程度上影响了药物规范使用。本文通过分析1例化疗后发生粒细胞缺乏患者使用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)的情况,将临床工作中的心得体会与临床工作者分享,探讨G-CSF的规范使用,为临床合理用药提供参考。

1 病例简介

患者,女,65岁,身高150 cm,体重50 kg,体质指数(body mass index, BMI) 22.22 kg/m²,体表面积1.44 m²。患者2016年10月因盆腔肿瘤手术,术后

诊断卵巢高级别浆液性癌。术后行4个疗程紫杉醇210 mg+卡铂400 mg静脉化疗,2个疗程多西他赛80 mg+卡铂400 mg静脉化疗,化疗顺利,无明显血象改变。2019年3月卵巢癌复发,2019年4月行紫杉醇脂质体240 mg静脉化疗+卡铂450 mg腹腔化疗(术后第1次化疗),化疗过程顺利,化疗6 d后出现Ⅳ度骨髓抑制[白细胞(white blood cell, WBC) 1.23×10⁹/L,中性粒细胞(neutrophil, NE)0.4×10⁹/L]。2019年5月化疗药物减量(术后第2次化疗),化疗7 d后,再次出现Ⅳ度骨髓抑制入院。既往化疗方案均为3周方案,每21天给药1次。

入院诊断:化疗后骨髓抑制、恶性肿瘤术后化疗、高血压3级、中性粒细胞减少症。

基金项目:临床合理用药评价北京市重点实验室开放研究课题(项目编号:2019-KF08)

*通信作者:栗芳, E-mail: libetty@139.com

2 治疗经过

2.1 化疗经过

患者入院诊断明确,完善相关检查后,排除化疗禁忌。考虑到第1、2次化疗后出现Ⅳ度骨髓抑制,患者瘦弱、不能耐受,第3次化疗方案改为每周1次,即紫杉醇脂质体80 mg/m²联合卡铂200 mg静脉化疗,于入院第16天进行,同时给予止吐、水化、预防过敏等处理。此后分别于入院第23、30、37天行紫杉醇脂质体80 mg联合卡铂150 mg每周1次。入院第44天,行紫杉醇脂质体80 mg化疗。入院第47天,患者出现粒细胞缺乏伴发热,终止后续化疗。

2.2 粒细胞缺乏的治疗及G-CSF的使用过程

入院第1天,WBC 0.63×10⁹/L,NE 0.1×10⁹/L,患者Ⅳ度骨髓抑制,分别于11:56与15:55给予G-CSF 300 μg皮下注射,床旁隔离,避免感染。入院第2天NE 0.0×10⁹/L,当天08:38给予G-CSF 150 μg。第3天晨起WBC 0.85×10⁹/L,NE 0.1×10⁹/L,当天09:12给予G-CSF 150 μg,下午监测血常规仍Ⅳ度骨髓抑制。

入院第4、5天分别给予G-CSF 150 μg,第6天WBC 31.23×10⁹/L,NE 25.9×10⁹/L,医师未给予G-CSF。药师认为目前峰值不是刺激粒细胞集落产生的峰值,建议医师继续给予G-CSF,医师拒绝,表示目前白细胞与中性粒细胞已经显著升高,无需再给药。

入院第8天WBC 7.6×10⁹/L,NE 5.3×10⁹/L,粒细胞计数显著下降。入院第9天至第11天NE维持在3.4×10⁹/L~3.9×10⁹/L;入院第12~15天NE下降,在1.8×10⁹/L~2.9×10⁹/L之间。入院第18天(术后第3次化疗后第2天)WBC 2.57×10⁹/L,Ⅱ度骨髓抑制,当日12:11给予G-CSF 100 μg。随后2 d WBC和NE有了一定程度的回升,未给予G-CSF。第22天晨再次出现Ⅱ度骨髓抑制,于09:15给予G-CSF 100 μg皮下注射,至下一次化疗未再给予G-CSF。

入院第27天(术后第4次化疗后第4天)出现Ⅳ度骨髓抑制,当日10:24给予G-CSF 100 μg。入院第28天WBC和NE有一定回升,当日09:30再次给予G-CSF 100 μg。入院第29天WBC及NE恢复正常后进行第5次化疗,化疗后第1天(入院第31天)出

现Ⅲ度骨髓抑制(NE 0.9×10⁹/L),当日12:54给予G-CSF 100 μg。第35天出现Ⅳ度骨髓抑制,当日09:09给予G-CSF 100 μg,下午Ⅰ度骨髓抑制(WBC 3.04×10⁹/L,NE 2.0×10⁹/L)。

入院第38天(术后第6次化疗后第1天)出现Ⅲ度骨髓抑制,08:23给予G-CSF 100 μg。监测血常规,骨髓抑制持续,第40天08:22予G-CSF皮下注射。入院第41天血象好转为Ⅰ度骨髓抑制。入院第44天行第7次化疗,化疗后1 d再次出现Ⅳ度骨髓抑制(NE 0.5×10⁹/L),入院第46天14:42给予G-CSF 200 μg,第47天08:44给予G-CSF 100 μg,血象仍为Ⅲ度抑制。

患者出现体温升高,最高至39.5℃,考虑粒细胞缺乏伴发热,恐不能耐受后续化疗,遂终止后续化疗方案。

3 讨论

3.1 中性粒细胞峰值及G-CSF应用

骨髓中成熟中性粒细胞储备量为外周血的12~20倍^[1]。严重的中性粒细胞减少(NE<0.1×10⁹/L)可能引起粒细胞缺乏伴发热和严重感染^[3-4]。

该病例在入院第4、5天给予G-CSF 150 μg后,第6天出现明显的NE峰值,该峰值非G-CSF作用于祖细胞产生,而是粒细胞储库中的中性粒细胞释放入血引起。该峰通常很快下降,继续用药约1周后会出现第2个峰,此峰才是骨髓增生峰值。而在临床实际应用中,医师往往在用药1~2 d后出现第1个峰值停药,而NE很快降低,待出现严重的粒细胞缺乏再继续使用G-CSF。药师可以在出现第1个峰值时提醒医师继续用药直至第2个峰值出现。

3.2 G-CSF的预防性使用

粒细胞缺乏一级预防指首次使用具有骨髓抑制的化疗药物后24 h预防性使用G-CSF治疗,以预防整个化疗周期中性粒细胞减少的并发症^[5],一级预防与化疗方案、患者情况及合并症等有关^[6]。二级预防指既往化疗周期中发生粒细胞缺乏,后续周期给予G-CSF以维持化疗剂量^[1]。该患者以化疗后骨髓抑制入院,行后续化疗方案应给予二级预防。且入院第16天给予紫杉醇联合卡铂方案化疗后未给予G-CSF

预防性使用,直至术后第3次化疗后2 d出现Ⅱ度骨髓抑制给予G-CSF。患者术后第4、5、7次化疗后亦未给予二级预防,分别在NE $0.2 \times 10^9/L$ (第4次化疗后第4天)、NE $0.9 \times 10^9/L$ (第5次化疗后第1天)和NE $0.5 \times 10^9/L$ (第7次化疗后第1天)出现Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制时才给予G-CSF,且用药时间短,未持续使用至粒细胞恢复至出现第2个峰值。掌握G-CSF的预防性使用时机并提出建议,是药师可发挥作用之处。

3.3 粒细胞集落刺激因子的治疗性使用

化疗后已发生严重粒细胞减少不伴发热者,G-CSF仅可略减少住院时间,不建议使用^[7]。粒细胞缺乏伴发热者,不同指南推荐不同。Mhaskar等^[8]认为G-CSF并未改善总体死亡率。美国感染病学会不建议已确诊发热伴中性粒细胞减少者使用G-CSF^[9]。美国临床肿瘤学会指南建议不常规使用,但在感染相关并发症风险高或临床预后差时可考虑使用^[10]。中国临床肿瘤学会建议接受预防使用者可继续使用,未预防使用而存在感染相关并发症风险时可考虑使用^[11]。该患者入院时为第2次化疗后第7天,Ⅳ度骨髓抑制,粒细胞缺乏病史,且存在高血压合并症,为保证下次化疗方案顺利进行,可治疗性应用G-CSF。

3.4 粒细胞集落刺激因子的剂量及使用时机

G-CSF预防一般采用每日3~5 $\mu g/kg$,治疗性应用通常建议每日5~7 $\mu g/kg$ ^[12]。该病例中给药剂量为150~300 μg 。在给予化疗药物前24 h及给药后24 h应避免使用本药,否则易引起更严重的骨髓抑制^[13]。该病例入院第30天晚上结束化疗,第31天08:23给予G-CSF。给药时机距离化疗时间差不足,这可能是导致患者骨髓抑制逐渐加重的原因之一。且患者入院第1天分别于11:56及15:55给予G-CSF 300 μg ,给药频次及给药剂量超过1 d建议量,不仅不利于缓解骨髓抑制,还可能增加不良反应。

综上,本文分析了1例卵巢癌术后化疗致粒细胞缺乏使用G-CSF的病例,讨论了药物治疗过程中G-CSF的使用不规范情况。肿瘤患者化疗前后血象和心肾功能变化大,血象变化尤为复杂。因此G-CSF的使用需要临床医师持续监测和反复评估,存在一定的难度。且临床操作中异质性大,使用中存在的问题

相对普遍。探究其深层原因,本文认为有2点:一是医师对化疗后患者需要更多的精力思考与决策;二是医师对G-CSF的使用方法、一级预防、二级预防及治疗使用指征把握不够准确。本文认为临床药师可以利用自身专业特长弥补这一缺憾。

【参考文献】

- [1] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(17): 876-882.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 肿瘤放疗化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(11): 868-877.
- [3] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医学分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353-359.
- [4] Crawford J, Dale D C, Lyman G H. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management[J]. Cancer, 2004, 100(2): 228-237.
- [5] Wang L, Baser O, Kutikova L, et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(11): 3131-3140.
- [6] Lyman G H, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2014, 90(3): 190-199.
- [7] Hartmann L C, Tschetter L K, Habermann T M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia[J]. N Engl J Med, 1997, 336(25): 1776-1780.
- [8] Mhaskar R, Clark O A, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 10: 3039.
- [9] Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 56-93.
- [10] Smith T J, Bohlke K, Lyman G H, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(28): 3199-3212.
- [11] 中国临床肿瘤学会指导工作委员会. 肿瘤放疗化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(11): 868-878.
- [12] 吴鸣. 协和妇科肿瘤手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 176.
- [13] Machaclo M, Leitao M, Sousa M F, et al. A new era in the adjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma[J]. J Cancer Therapy, 2019, 10(2): 3257-3266.

收稿日期: 2020-01-20

本文编辑: 郭美晨