

重组人红细胞生成素治疗晚期乳腺癌化疗相关贫血疗效观察

陈占红, 黄健, 曹文明, 邵喜英, 黄平, 蔡菊芬, 楼彩金, 叶魏武, 王晓稼
(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 观察重组人红细胞生成素(rhEPO)对晚期乳腺癌化疗所致贫血的防治疗效。[方法] 选择60例以多西紫杉醇为主的联合或单药化疗方案所致晚期乳腺癌贫血的患者(血红蛋白Hb \leq 110g/L,或化疗后Hb降低 \geq 20g/L),随机分为两组,治疗组30例原方案化疗结束后48h皮下注射rhEPO 4 0000 IU/周,连用8周。对照组30例不给予rhEPO治疗,均服生血宁片2片/次,3次/d,连续8周。[结果] 对照组随化疗周期贫血程度上升,而EPO治疗可以明显减少化疗所致的各项血液学指标下降程度($P<0.05$)。8周内EPO治疗组完成化疗总周期数为78个周期,对照组为64个周期,化疗完成率分别为86.7%和73.6%,两组差异有统计学意义($P=0.003$);EPO治疗组有3.3%(1/30)患者需要输血,对照组有27.6%(8/29)患者需要输血,两组之间差异有统计学意义($\chi^2=4.96, P=0.026$)。[结论] EPO对以多西紫杉醇为主的联合或单药化疗方案所致晚期乳腺癌贫血有一定疗效,维持Hb水平,减少输血要求,为顺利完成化疗提供有力的保障。

关键词: 重组人促红细胞生成素;乳腺癌;贫血;化疗

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2013)04-0299-05

Efficacy of Recombinant Human Erythropoietin for Chemotherapy-induced Anemia in Patients with Advanced Breast Cancer

CHEN Zhan-hong, HUANG Jian, CAO Wen-ming, et al.
(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy of recombinant human erythropoietin (rhEPO) therapy for chemotherapy-induced anemia in patients with advanced breast cancer. [Methods] A total of 60 patients with advanced breast cancer who treated with docetaxel-based combination or single-agent chemotherapy-induced anemia (hemoglobin \leq 110g/L, or reduced after chemotherapy \geq 20g/L) were collected in this study. Thirty patients were treated with rhEPO (rhEPO 4 0000 IU subcutaneous injection, 48h after the end of the chemotherapy/per week, totally 8 weeks), 30 patients were treated with Shengxuening (2 tablets tid for 8 weeks) as control group. [Results] There were significant difference in the degree of chemotherapy-induced hematological between the rhEPO group and control group ($P<0.05$). The total chemotherapy cycle within 8 weeks was 78 cycles in rhEPO group and 64 cycles in control group respectively. The rate of chemotherapy completion was 86.7% and 73.6% in the rhEPO group and control group, respectively ($P=0.003$). The proportion of transfusion in rhEPO group was lower than that in control group (3.3% vs 27.6%, $P=0.026$). [Conclusions] The efficacy of rhEPO on the docetaxel-based combination or single-agent chemotherapy-induced anemia in patients with advanced breast cancer is positive, especially in maintaining the Hb level, reducing transfusion requirements, and providing effective protection for the completion of chemotherapy.

Key words: recombinant human erythropoietin; breast cancer; anemia; chemotherapy

贫血是乳腺癌患者常见的并发症,其发生率约为62%,可由多方面因素造成^[1]。化疗是晚期乳腺癌的主要治疗手段,化疗对骨髓造血系统的抑制会加重肿瘤患者的贫血状态。贫血所致的疲乏、食欲下

降、呼吸困难以及循环系统症状等影响患者的生活质量,降低抗肿瘤药物的疗效和耐受性,降低患者长期生存率^[2]。目前国际上已有一些针对肿瘤相关性贫血的治疗指南或共识,对于晚期肿瘤姑息性治疗的患者,可以首先考虑促红细胞生成素(ESAs)治疗,其次是输血^[3]。重组人红细胞生成素(recombinant human

收稿日期:2012-09-12;修回日期:2013-02-22
通讯作者:王晓稼, E-mail:wxj88851@yahoo.com.cn

erythropoietin, rhEPO)可纠正贫血,减少对异体输血的需求,改善患者生活质量^[4]。我们对2010年1月至2011年12月30例晚期乳腺癌化疗后贫血患者应用rhEPO,取得明显疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将60例经病理组织学或细胞学检查确诊为晚期乳腺癌的女性一线化疗患者随机分为rhEPO治疗组和对照组各30例,两组的一般情况无统计学差异(Table 1)。全部患者入组前均经1个周期以上的化疗,化疗后检查外周血Hb \leq 110g/L或Hb降低 \geq 20g/L,入组前100g/L \leq Hb \leq 120g/L;预计生存期 \geq 6个月;KPS评分 \geq 70分;治疗前4周内未输血或未使用过EPO治疗。排除标准:其他原因贫血(铁、叶酸、B12缺乏、慢性失血及代谢障碍)或伴有血液系统疾病;骨髓转移者;应用EPO出现过敏反应者;并发未控制的严重感染者;未控制的高血压和心血管疾病者。

Table 1 Comparison of characteristics between both groups

Characteristics	rhEpo group (n=30)	Control group (n=30)
Age (year)		
Median	45.6	47.8
Range	28~72	30~75
Metastatic status		
Bone	19	18
Visceral	23	24
Metastases number	2.9	2.6
Receptor status		
ER and/or PR positive	18	20
Her-2 positive	7	6
Chemotherapy regimen		
DE regimen	5	6
DP regimen	6	7
DH regimen	7	6
DX regimen	6	5
D regimen	6	6
Cycle number	1.6	1.5
Hb(g/L)	108 \pm 10.3	109 \pm 9.6

1.2 化疗方案

对所有患者以多西紫杉醇为主的联合或单药化疗方案进行治疗。每次化疗前检查外周血Hb \geq 100g/L。①初治及既往未用过蒽环类治疗者:表阿霉素75mg/m²静脉滴注,d₁;多西紫杉醇75mg/m²静脉

滴注,d₁,每3周1次。②既往用过蒽环类治疗者:多西紫杉醇75mg/m²静脉滴注,d₁,顺铂75mg/m²静脉滴注,d₁,常规水化、利尿;或多西紫杉醇75mg/m²静脉滴注,d₁,希罗达950mg/m²口服,2次/d,d₁₋₁₄;或多西紫杉醇75mg/m²静脉滴注,d₁,赫赛汀6mg/kg(首次8mg/kg),d₁(Her-2阳性患者),每3周1次。③单用多西紫杉醇75mg/m²静脉滴注,d₁,每3周1次。应用多西紫杉醇前1d开始口服地塞米松,16mg/d,连服3d,适当使用止吐药,并根据病情使用G-CSF。

1.3 EPO治疗

治疗组30例均接受沈阳三生制药股份有限公司生产的rhEPO,化疗结束后48h皮下注射40000 IU/周,连用8周。对照组30例均口服生血宁2粒/次,3次/d,连续8周。治疗过程中患者Hb \leq 80g/L,可考虑输血。两组患者治疗前及治疗后至少每周检查红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)及红细胞压积值(HCT)。记录8周内两组完成化疗周期数以及需要输血的例数。

1.4 统计学处理

数学分析采用SPSS11.0软件,RBC、Hb和HCT的变化进行t检验,计数资料采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组完成化疗周期数及需要输血例数比较

8周内EPO治疗组完成化疗总周期数为78个周期,平均每例患者完成2.6个周期,与原计划完成3个周期相比,化疗完成率为86.7%;而对照组可评价病例29例,1例患者因化疗时发生多西紫杉醇过敏反应而退组,完成化疗总周期数为64个周期,平均每例患者完成2.2个周期,化疗完成率为73.6%。治疗组与对照组完成化疗周期数比较差异有统计学意义($P=0.003$)。EPO治疗组有3.3%(1/30)患者需要输血,而对照组有27.6%(8/29)患者需要输血(Table 2),差异有统计学意义($\chi^2=4.96, P=0.026$)。

2.2 血液学指标

59例晚期乳腺癌患者化疗前各项血液指标均符合化疗条件,其中EPO治疗组化疗前Hb为108 \pm 10.3g/L,HCT为35 \pm 4.1%,RBC为3.6 \times 10¹² \pm 0.3 \times 10¹²/L;对照组Hb为109 \pm 9.6g/L,HCT为34 \pm 3.9%,RBC为

Table 2 Comparison of chemotherapy cycle and transfusion rate in both groups

Group	N	The average number of chemotherapy cycle	Transfusion ratio(%)
rhEPO group	30	2.6(78/90)*	3.3(1/30)*
Control group	29	2.2(64/87)	27.6(8/29)

*:compared with control group, $P<0.05$.

$3.7 \times 10^{12} \pm 0.3 \times 10^{12}/L$, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。化疗后患者均出现不同程度的贫血,各项血液学指标均有不同程度的下降,对照组随化疗进行贫血程度逐渐上升,而 EPO 治疗可以减少化疗所致的各项血液学指标下降程度(Table 3)。4 周后和对照组相比各项血液学指标差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.3 不良反应

两组患者均出现白细胞减少、血小板减少、乏力、头晕、恶心、呕吐等症状,考虑与化疗有关,经对症处理后均好转。全部患者中共有 5 例出现静脉血栓,其中治疗组 3 例,对照组 2 例,两组之间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.002, P=0.968$),治疗组中 2 例出现局部注射部位疼痛及硬结,未经处理症状自行缓解。

3 讨论

乳腺癌患者初诊时已有部分患者发生贫血,接受治疗后贫血发生率更高。欧洲癌症贫血调查组(ECAS)对 15 367 例肿瘤患者进行研究发现乳腺癌患者贫血发生率为 62.0%^[1],也有一些研究结果发现乳腺癌患者初诊时贫血发生率为 25.0%,治疗前后贫血总的发生率为 42.9%^[5]。癌性贫血严重影响肿瘤患者的生存质量和预后。2008 年 Dubsky 等^[6]一项 III 期临床试验报道,辅助化疗期间若发生贫血,则局部复发转移发生率显著性增加。刘长民等^[7]的研究

结果也表明贫血可降低乳腺癌患者辅助化疗的疗效,是影响预后的独立因素。因此,正确认识和及时治疗乳腺癌患者化疗后伴发的贫血症状,对改善乳腺癌患者的生存质量和预后有着重要意义。

引起癌性贫血的原因有很多,如出血、营养不良和造血原料的缺乏等,但更重要的原因可能是肿瘤本身相关因素。研究表明,肿瘤患者骨髓对血清促红细胞生成素(EPO)反应性降低;一些细胞因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素 1、干扰素是抑制红细胞生成的特异性细胞因子,这些细胞因子能使 EPO 失效,进而加重贫血。自 rhEPO 研制成功以来, rhEPO 以其高特异性、安全性的特点在临床广泛应用。EPO 是红细胞生成素的重组体形式,是重要的人体生长因子,对于红细胞素原始细胞的生存和增殖起促进作用。国外将 rhEPO 作为治疗肿瘤化疗相关性贫血的重要选择,并且在治疗和预防肿瘤化疗相关贫血上取得了很好的临床效果。

rhEPO 在早期乳腺癌中的应用存在较多争议。NCCN 癌症和化疗所致贫血的临床实践指南认为对于有治愈希望的骨髓抑制性化疗,如早期乳腺癌、何杰金淋巴瘤、非何杰金淋巴瘤、睾丸癌、早期非小细胞肺癌等不建议使用促红细胞生成素。本组患者均为晚期乳腺癌化疗所致的贫血患者, rhEPO 治疗组给予皮下注射 rhEPO,结果显示对照组随化疗周期贫血程度逐渐上升,而 EPO 治疗可以减少化疗所致的各项血液学指标下降程度,说明 rhEPO 治疗对晚期乳腺癌化疗所致的贫血具有较好的预防和治疗作用,其研究结果与以往文献报道结果相似^[8]。本研究中 8 周内 EPO 治疗组完成化疗总周期数为 78 个周期,而对照组为 64 个周期,化疗完成率分别为 86.7% 和 73.6% ($P=0.003$); EPO 治疗组有 3.3%(1/30) 患者需要输血,而对照组有 27.6%(8/29) 患者需要输血

Table 3 Change of hematology index after treatment in both groups

Haematological index	Group	Before treatment	After treatment			
			2 weeks	4 weeks	6 weeks	8 weeks
Hb(g/L)	rhEPO group	108.0±10.3	96.0±8.3	104.0±10.2*	102.0±8.7*	106.0±11.2*
	Control group	109.0±9.6	99.0±7.9	97.0±8.8	94.0±9.4	88.0±10.6
	P	0.419	0.104	<0.001	<0.001	<0.001
HCT(%)	rhEPO group	35.0±4.1	27.0±5.3	30.0±6.1*	31.0±4.8*	34.0±4.8*
	Control group	34.0±3.9	26.0±5.8	25.0±5.4	24.0±4.6	25.0±5.8
	P	0.128	0.320	<0.001	<0.001	<0.001
RBC($10^{12}/L$)	rhEPO group	3.6±0.3	2.9±0.4	3.2±0.3*	3.4±0.3*	3.6±0.4*
	Control group	3.7±0.3	3.0±0.3	2.9±0.4	2.8±0.3	2.7±0.3
	P	0.130	0.331	0.007	<0.001	<0.001

*:compared with control group, $P<0.05$.

($\chi^2=4.96, P=0.026$)。本研究对照组需要输血患者比例为 27.6%, 与国内报道 30%^[9]相似, 而 EPO 治疗组需要输血患者比例为 3.3%, 可能与 EPO 的用法有关, 这一点我们可以从王宏羽等^[10]报道的临床研究中得出结论: rhEPO 36 000 IU, 1 次/周与 rhEPO 10 000 IU, 3 次/周相比较, 两组治疗期间输血比例分别为 2.9% 和 8.7%。我们的研究结果表明早期使用 rhEPO 可减少晚期乳腺癌患者以多西紫杉醇为主的联合化疗所致的贫血, 减少因为贫血而导致的输血需求, 保证化疗的顺利进行。

关于促红细胞生成素在肿瘤相关性贫血中的应用, 国外已有血栓性合并症的荟萃分析, 证实了使用促红细胞生成类药物的肿瘤患者中, 血栓栓塞性风险增加^[11]。本研究中共有 5 例出现静脉血栓, 其中治疗组 3 例, 对照组 2 例, 两组之间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.002, P=0.968$)。本研究与国内文献不一, 其原因可能与选择的患者有关。本研究所选患者均经 1 个周期以上的一线化疗, 化疗后外周血 Hb ≤ 110 g/L, 或 Hb 降低 ≥ 20 g/L, 入组前 100 g/L \leq Hb ≤ 120 g/L, 即本研究 rhEPO 都是在 Hb ≤ 120 g/L 的情况下使用的, 并且患者在前次化疗期间出现贫血。rhEPO 的使用属于二级预防, 未观察到 rhEPO 对血栓栓塞有影响。这与 Glaspy 等^[12]报道的结果一致, 针对阿法达贝泊汀的 6 个试验研究进行的联合分析发现, Hb > 12 g/dl 的患者 (RR=1.66, 95%CI: 0.90~3.04) 或 14d 内 Hb 增加超过 1g/dl 的患者 (RR=1.67, 95%CI: 0.96~2.88), 血栓栓塞的风险增加。

总之, 本研究结果表明晚期乳腺癌患者化疗同时使用 rhEPO 可预防血红蛋白水平的下降, 保证化疗顺利进行, 减少因贫血而导致的输血需求, 克服输血带来的某些危险, 改善生存质量。rhEPO 在晚期乳腺癌治疗中安全有效, 具有重要的临床应用价值。国外研究分析发现, 接受促红细胞生成类药物以纠正贫血和 Hb > 12 g/dl 的癌症患者生存期缩短^[13,14]。所以我们不主张肿瘤患者 Hb > 12 g/dl 时或未行化疗时使用 EPO。同时, 我们也将进一步研究 EPO 对于患者生存期、肿瘤无进展时间和肿瘤发展等影响。

参考文献:

[1] Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational,

prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(15):2293-2306.

- [2] Cortesi E, Gascón P, Henry D, et al. Standard of care for cancer-related anemia: improving hemoglobin levels and quality of life[J]. *Oncology*, 2005, 68(Suppl):22-32.
- [3] Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KI, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(1): 132-149.
- [4] Reinhardt U, Tulusan A, Angermund R, et al. Increased hemoglobin levels and improved quality-of-life assessments during epoetin alfa treatment in anemic cancer patients: results of a prospective, multi-center German trial [J]. *Oncologist*, 2005, 10(3): 225-237.
- [5] Lu Y, Pan XT, Cheng X, et al. Analysis of anemia incidence for 280 patients with breast cancer[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2008, 13(11):1005-1007. [陆晔, 潘湘涛, 程旭, 等. 280 例乳腺癌患者贫血情况临床分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(11):1005-1007.]
- [6] Dubsky P, Sevela P, Jakesz R, et al. Anemia is a significant prognostic factor in local relapse-free survival of premenopausal primary breast cancer patients receiving adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(7):2082-2087.
- [7] Liu CM, Yuan SX, Xu H, et al. Effects of anemia on the efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2009, 24(2):162-164. [刘长民, 袁苏徐, 徐红, 等. 贫血对乳腺癌辅助化疗疗效和预后的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2009, 24(2):162-164.]
- [8] Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5960-5972.
- [9] Xu ZJ, Ding CZ, Zhou GZ, et al. Clinical application of epo in common malignant patients receiving chemotherapy[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2007, 34(6): 451-453. [徐朝久, 丁纯志, 周观珍, 等. 促红细胞生成素在接受化疗的肿瘤患者中的临床应用[J]. *肿瘤防治研究*, 2007, 34(6): 451-453.]
- [10] Wang HY, Zhang XR, Sun Y, et al. A multicenter randomly clinical trial to evaluate the efficacy and safety of rhEPO

- (36000IU) in the treatment of cancer chemotherapy-related anemia[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2009, 16(3):222-226. [王宏羽, 张湘茹, 孙燕, 等. 多中心随机对照评价重组人红细胞生成素注射液 2 种给药方法治疗肿瘤化疗相关贫血的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2009, 16(3):222-226.]
- [11] Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia[J]. JAMA, 2008, 299(8):914-924.
- [12] Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes[J]. Br J Cancer, 2010, 102(2):301-315.
- [13] Smith RE Jr, Aapro MS, Ludwig H, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(7):1040-1050.
- [14] Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(2):317-325.

2013 海峡两岸血液肿瘤高峰论坛暨第九届全国难治性白血病学术研讨会、 第五届全国难治性淋巴瘤学术研讨会、第五届全国多发性骨髓瘤学术研讨会 (全国血液肿瘤诊治继续医学教育学习班)

征文通知

由海峡两岸医药卫生交流协会血液学专业委员会、中华医学会白血病·淋巴瘤杂志社、福建省漳州市医院主办的“海峡两岸血液肿瘤高峰论坛暨第九届全国难治性白血病学术研讨会、第五届全国难治性淋巴瘤学术研讨会、第五届全国多发性骨髓瘤学术研讨会(全国血液肿瘤诊治继续医学教育学习班)”拟于 2013 年 10 月在福建省漳州市召开。会议将邀请海峡两岸知名学者就白血病、淋巴瘤及其他血液肿瘤目前国际上最为关注的问题进行专题报告,并开展学术交流,以加强两岸学者的沟通及学科资源共享,促进两岸血液肿瘤诊治领域的交流与合作。会议被列入国家级继续医学教育项目【项目编号:2013-03-04-087(国)】,与会代表将获得国家级 I 类学分 10 分。现征集有关白血病及其他血液肿瘤的基础研究、临床治疗、病理诊断、调查报告以及护理等方面的论文。

征文请按正式发表论文格式撰写,附 500~1000 字摘要(按结构式撰写),论文须未公开发表过。论文请注明作者姓名、通讯地址、工作单位、邮政编码、联系电话、电子邮箱等。论文请一律通过互联网提交,统一采用 word 文档,注明“2013 会议征文”,以附件形式发送 E-mail 至编辑部邮箱 bxblbl@163.com。征文恕不退稿,请自留底稿。

截稿日期:2013 年 9 月 20 日

联系人:吕晶丽、郎华

收稿地址:山西省太原市职工新街 3 号《白血病·淋巴瘤》编辑部

邮编:030013

联系电话:0351-4650386、4650389

传真:0351-4651415

E-mail:bxblbl@163.com

网址:www.bxblbl.com.cn