

【临床评价】

基于倾向性评分匹配的聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防宫颈癌同步放化疗中性粒细胞减少症效果分析

杨昊¹, 陈露², 孔天东³, 卢超⁴, 刘欢⁴, 胡月¹, 李红¹, 王润梅¹, 玉荣¹, 张荣繁¹, 张薇¹, 苏泽农⁵, 杨宏^{2*}

1. 北京大学肿瘤医院内蒙古医院(内蒙古医科大学附属肿瘤医院、内蒙古自治区肿瘤医院) 放射治疗中心, 内蒙古医科大学放射物理与放射生物重点实验室, 内蒙古 呼和浩特 010020

2. 内蒙古自治区人民医院 肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特 010017

3. 河南大学肿瘤医院(郑州市第三人民医院) 肿瘤内科, 河南 郑州 450000

4. 内蒙古医科大学 研究生院, 内蒙古 呼和浩特 010000

5. 包头医学院 研究生院, 内蒙古 包头 014040

摘要: **目的** 探讨聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)在宫颈癌同步放化疗中预防中性粒细胞减少的疗效及安全性。**方法** 按单中心单臂历史对照研究, 选取2019年6月—2021年1月32例符合入排条件, 拟行同步放化疗的宫颈癌患者组成试验组, 同时搜集2017年1月—2019年6月行同步放化疗且符合对照组治疗方案的宫颈癌患者病历资料, 按1:1倾向性评分匹配法组成对照组。试验组为前瞻性入组, 患者第1次化疗给药结束24 h后sc聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液, 每次6 mg, 每化疗周期1次, 共给药2次。若使用PEG-rhG-CSF预防后, 中性粒细胞计数(ANC)仍 $<1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 可给予短效重组人粒细胞刺激因子注射液 $5 \mu g \cdot kg^{-1}$, sc给药, 直至ANC $\geq 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。对照组患者采用倾向性评分匹配既往同步放化疗的宫颈癌患者, 初始不给予PEG-rhG-CSF, 当患者出现ANC $<1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 后sc给予重组人粒细胞刺激因子注射液, $5 \mu g \cdot kg^{-1}$, 持续使用, 每日1次, 直至ANC $\geq 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。记录两组患者3、4度中性粒细胞减少症发生率及持续时间; 粒细胞减少性发热(FN)发生率; 中性粒细胞减少导致化疗延迟和放疗中断发生率; 评价两组不良反应情况, 包括乏力、骨关节痛、发热、皮肤黏膜反应、恶心及呕吐等。**结果** 试验组与对照组各32例, 两组基线均衡。试验组中性粒细胞减少症发生率59.4%, 对照组为84.3%, 试验组显著低于对照组($P < 0.05$); 3、4度中性粒细胞减少症发生率试验组为31.3% (10/32), 对照组为56.3% (18/32), 试验组显著低于对照组($P < 0.05$)。3度中性粒细胞减少持续时间, 试验组中位时间为0 d (0~29 d), 显著低于对照组2 d (0~38 d); 4度中性粒细胞减少持续时间, 试验组中位时间为0 d (0~22 d), 显著低于对照组1 d (0~38 d)。两组FN发生率比较无明显差异, 但试验组有降低趋势。试验组放疗中断1例, 对照组2例, 两组比较无显著统计学差异($P > 0.05$); 试验组延迟化疗出现4例(12.5%), 对照组出现12例(37.5%), 两组比较差异显著($P < 0.05$)。两组不良反应主要包括乏力、骨关节痛、发热、皮肤黏膜反应、恶心及呕吐等, 组间比较, 差异不显著($P > 0.05$)。**结论** 宫颈癌同步放化疗过程中预防性应用PEG-rhG-CSF具有安全性、有效性, 可以降低中性粒细胞减少症发生率, 减少FN和不良反应, 避免治疗延迟。

关键词: 宫颈癌; 同步放化疗; 中性粒细胞减少症; 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子; 倾向性评分

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2023) 06-1279-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.06.015

收稿日期: 2023-01-15

基金项目: 中国临床肿瘤学会-CSCO基金(Y-QL2019-0137); 内蒙古自治区科技计划项目(2019GG039/086、2021GG0167); 内蒙古自然科学基金(2021MS08152/8154); 希思科-石药肿瘤研究基金项目(Y-SY201901-0008); 希思科-2019年度齐鲁肿瘤研究基金项目(Y-QL2019-0137); 三生TCP中青年科研基金(008); 北京医学奖励基金项目(YXJL-2020-0785-0315); 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202202017); 三生TCP中青年科研基金(011)

第一作者: 杨昊, 男, 副主任医师, 博士, 主要从事肿瘤放射治疗工作。E-mail: haoyang050201@163.com

***通信作者:** 杨宏, 女, 主任医师, 主要研究方向为肿瘤内科。E-mail: dryang20212021@163.com

Applied research of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in preventing radiochemotherapy-induced neutropenia of cervical cancer

YANG Hao¹, CHEN Lu², KONG Tiandong³, LU Chao⁴, LIU Huan⁴, HU Yue¹, LI Hong¹, WANG Runmei¹, YU Rong¹, ZHANG Rongfan¹, ZHANG Wei¹, SU Zenong⁵, YANG Hong²

1. Department of Radiation Oncology and Key Laboratory of Radiation Physics and Biology of Inner Mongolia Medical University, Peking University Cancer Hospital (Inner Mongolia Campus) & Affiliated Cancer Hospital of Inner Mongolia Medical University (Inner Mongolia Autonomous Region Cancer Hospital), Hohhot 010020, China

2. Department of Oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China

3. Department of Oncology, Cancer Hospital of Henan University (the Third People's Hospital of Zhengzhou), Zhengzhou 450000, China

4. Department of Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China

5. Department of Graduate School, Baotou Medical College, Baotou 014040, China

Abstract: **Objective** To explore effectiveness, safety and adverse reaction of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in preventing radiochemotherapy-induced neutropenia of cervical cancer. **Methods** From June 2019 to January 2021, 32 cervical cancer patients who met the inclusion criteria and planned to receive concurrent chemoradiotherapy were selected as the experimental group. At the same time, medical records of cervical cancer patients who received concurrent chemoradiotherapy and met the treatment plan of the control group from January 2017 to June 2019 were collected, and the control group was constituted according to 1:1 propensity score matching method. The experimental group was prospectively enrolled, and 24 h after the end of the first chemotherapy administration, the patients were injected with Polyethylene Glycol Recombinant Human Granulocyte Stimulating Factor Injection at a dose of 6 mg each time, once per chemotherapy cycle, and administered twice in total. If PEG-rhG-CSF is used for prevention, the neutrophil count (ANC) remains less than $1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, can be administered with short acting Recombinant Human Granulocyte Stimulating Factor Injection $5 \mu g \cdot kg^{-1}$, sc administered until $ANC \geq 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$. Patients in the control group were matched with cervical cancer patients who had previously undergone concurrent radiotherapy and chemotherapy using a propensity score, and initially did not receive PEG-rhG-CSF. When the patient showed $ANC < 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, administered with Recombinant Human Granulocyte Stimulating Factor Injection, $5 \mu g \cdot kg^{-1}$, continue to use once a day until $ANC \geq 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$. The incidence and duration of degree three and four neutropenia in two groups of patients, the incidence of granulocytopenic fever (FN), the incidence of delayed chemotherapy and interrupted radiotherapy due to neutropenia were recorded. The adverse reactions in both groups were evaluated, including fatigue, joint pain, fever, skin mucosal reactions, nausea, and vomiting. **Results** There were 32 cases in the experimental group and 32 cases in the control group, and the baseline of the two groups was balanced. The incidence of neutropenia was 59.4% in the experimental group and 84.3% in the control group, which was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of grade three neutropenia was 31.3% in the experimental group and 56.3% in the control group, which was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The median duration of grade three neutropenia in the experimental group was 0 d (0—29 d), which was significantly lower than 2 d (0—38 d) in the control group. The duration of grade four neutropenia in the experimental group was a median of 0 d (0—22 d), which was significantly lower than 1 d (0—38 d) in the control group. There was no significant difference in the incidence of granulocytopenia fever (FN) between the two groups, but there was a trend to decrease in the experimental group. There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Delayed chemotherapy occurred in four cases (12.5%) in the experimental group and 12 cases (37.5%) in the control group, and there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The adverse reactions mainly included fatigue, arthralgia, fever, skin and mucosa reaction, nausea and vomiting, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The prophylactic application of PEG-rhG-CSF in concurrent radiochemotherapy for cervical cancer was safe and effective, which can reduce the incidence of neutropenia, FN, adverse reactions and delayed chemotherapy cycles.

Key words: cervical cancer; radiochemotherapy; neutropenia; PEG-rhG-CSF; propensity score

近年来,宫颈癌已成为女性第4位高发肿瘤,也是20~39岁女性肿瘤患者死亡的第2大因素^[1]。既往III期临床试验证实以铂类为基础的同步放化疗在局部晚期宫颈癌治疗中的确切疗效,同步放化疗目前已成为无法手术切除的局部晚期宫颈癌患者的标准治疗模式^[2-5]。但同步放化疗最主要的不良反应是中、重度血液学系统不良反应,尤以中性粒细胞减少症最为常见^[5-6]。严重中性粒细胞减少症可导致化疗延迟、放疗暂停,甚至引起继发性感染及免疫功能下降,进而影响患者疗效及生存^[7]。

目前临床治疗及预防粒细胞减少症最常用的药物是重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF),但其半衰期很短,仅为3~6 h,导致疗效维持时间短,需每天应用^[8-9]。聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)为近年来国内批准上市的新型治疗粒细胞减少症的药物,其与造血细胞的表面受体结合后作用于造血细胞,促进细胞增殖、分化和活化,使rhG-CSF血浆清除率降低、半衰期延长,具有作用持久的特点^[10-13]。研究证实PEG-rhG-CSF在预防化疗、放疗引起的粒细胞减少症方面具有明显优势^[14-17]。基于此,本研究拟探讨PEG-rhG-CSF在宫颈癌同步放化疗期间预防中性粒细胞减少及粒细胞减少性发热(FN)的作用,为临床宫颈癌的治疗提供更合理的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为单中心单臂历史对照研究,试验组为前瞻性单臂入组患者(2019年6月—2021年1月),对照组基于北京大学肿瘤医院内蒙古医院(内蒙古医科大学附属医院肿瘤医院、内蒙古自治区肿瘤医院)历史治疗病例(2017年1月—2019年6月),采用倾向性评分匹配1:1入组,匹配条件为:年龄、分期、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分和治疗前中性粒细胞计数(ANC)。本研究经北京大学肿瘤医院内蒙

古医院(内蒙古医科大学附属医院肿瘤医院、内蒙古自治区肿瘤医院)伦理委员会批准(KY202117)。

1.2 入组及排除标准

1.2.1 入组标准 (1)活检证实的宫颈浸润性鳞癌;(2)年龄:18~75岁;(3)无明显心、肝、肾疾患;(4)治疗前1~2周内进行盆腔的电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、正电子发射计算机断层显像(PET)检查;(5)基于妇科检查及影像学检查确定分期IIB~III期[采用国际妇产科联盟(FIGO)2018临床分期标准];(6)患者无盆腔外远处转移证据;(7)一般状况评分(PS)为0~1分;(8)实验室检查白细胞计数(WBC) $\geq 3.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, ANC $\geq 1.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,血小板计数(PLT) $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;(9)患者接受或使用同步放化疗方案;(10)同步放化疗治疗期间,除PEG-rhG-CSF、rhG-CSF外,未使用其他任何升白细胞药物。

1.2.2 排除标准 (1)原有严重心脏病者,包括:充血性心力衰竭、不能控制的高危性心律失常、不稳定型心绞痛、心肌梗死、重度心瓣膜疾病以及顽固性高血压;(2)凝血功能异常,具有出血倾向者或正在接受溶栓或抗凝治疗的患者;(3)精神疾病患者;(4)合并无法控制的感染。

1.3 放化疗方案

化疗方案:顺铂 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,静脉滴注,第1天;多西他赛 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,静脉滴注,第1天;每3~4周重复,总计化疗2个周期。放疗治疗方案:外照射采用9野调强放射治疗(IMRT)或容积调强放射治疗(VMAT)技术盆腔照射处方剂量为计划靶区(PTV)照射50 Gy(25次),每次2 Gy;宫旁侵犯时,可局部加量10~14 Gy(5~7次);肿大的盆腔淋巴结局部加量14 Gy(7次)或12 Gy(5次)。近距离治疗放射源采用 ^{60}Co ,处方剂量给予高危临床靶区(HR-CT)的90%以上的体积,剂量为30 Gy(5次),每周治疗2次。方案示意图见图1。

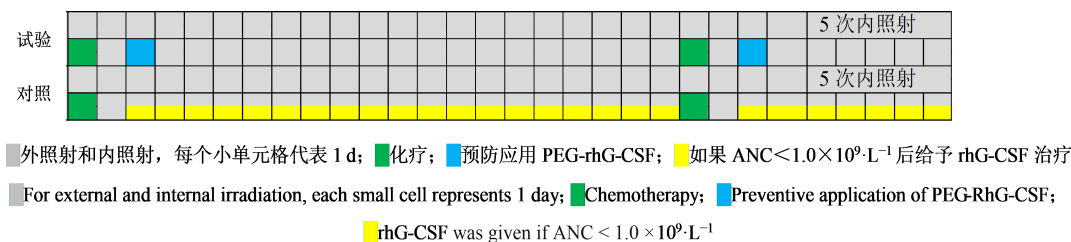


图1 入组患者同步放化疗方案
Fig. 1 Treatment plan of enrolled patients

1.4 升白细胞药物给药及监测方案

试验组为前瞻性入组,患者第1次化疗结束24 h后sc聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液[齐鲁制药有限公司,国药准字S20150013,规格:1.35×10⁸ IU (3.0 mg):1.0 mL(预装式注射器),生产批号:201906097KCB],每次6 mg,每化疗周期1次,共给药2次。若使用PEG-rhG-CSF预防后,ANC仍低于<1.0×10⁹·L⁻¹,可给予短效重组人粒细胞刺激因子注射液[齐鲁制药有限公司,国药准字S19990049;规格:6.0×10⁶ IU(100 μg):0.6 mL,生产批号:201902001KBE]5 μg·kg⁻¹,sc给药,直至ANC≥2.0×10⁹·L⁻¹。对照组患者采用倾向性评分匹配既往同步放化疗的宫颈癌患者,初始不给予PEG-rhG-CSF,当患者出现ANC<1.0×10⁹·L⁻¹后sc给予重组人粒细胞刺激因子注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字S19990049,规格:6.0×10⁶ IU(100 μg):0.6 mL,生产批号:201703007KCB),5 μg·kg⁻¹,持续使用,每日1次,直至ANC≥2.0×10⁹·L⁻¹,ANC正常参考值为2×10⁹~7×10⁹·L⁻¹。

1.5 疗效和安全性评价指标

1.5.1 疗效评价指标 各组患者3、4度中性粒细胞减少症发生率及持续时间;FN发生率;中性粒细胞减少导致化疗延迟和放疗中断发生率。

1.5.2 不良反应评价 采用NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0标准^[18]评价不良反应情况,包括乏力、骨关节痛、发热、皮肤黏膜反应、恶心及呕吐等。

1.6 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计学处理,计量资料符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,否则采用非参数检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验或校正公式。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征及基线资料

选取2019年6月—2021年1月符合入排条件且拟行同步放化疗的宫颈癌患者32例组成试验组,同时搜集2017年1月—2019年6月行同步放化疗且符合对照组治疗方案的宫颈癌患者病历资料,按1:1倾向性评分匹配法组成对照组。两组患者临床特征基本均衡,见表1。

2.2 疗效评价

2.2.1 两组患者中性粒细胞减少症发生率比较

表1 两组患者基线资料

Table 1 General data of two groups

基线资料	对照组 (<i>n</i> =32)	试验组 (<i>n</i> =32)	χ^2 或 <i>t</i> 值	<i>P</i>
年龄/例			0.567	0.451
>60岁	13	16		
≤60岁	19	16		
ECOG评分/例			0.068	0.794
0分	20	21		
1分	12	11		
宫颈癌分期/例			0.563	0.453
II期	14	17		
III期	18	15		
治疗前ANC值(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	3.65±1.31	3.86±1.52	0.592	0.556

所有患者中性粒细胞减少症发生率为73.4%(47/64),其中试验组中性粒细胞减少症发生率为59.4%(19/32),对照组为84.3%(27/32),试验组显著低于对照组($\chi^2=4.947$, $P=0.026$)。3、4度中性粒细胞减少症发生率试验组为31.3%(10/32),对照组为56.3%(18/32),试验组显著低于对照组($\chi^2=4.063$, $P=0.044$)。

2.2.2 3度及3度以上中性粒细胞减少持续时间 放化疗导致3度中性粒细胞减少症持续时间,试验组中位时间为0 d(范围0~29 d),显著低于对照组中位时间2 d(范围0~38 d),组间差异显著($P<0.05$)。放化疗导致4度中性粒细胞减少持续时间,试验组中位时间为0 d(范围0~22 d),显著短于对照组中位时间1 d(范围0~38 d),组间差异显著($P<0.05$)。

2.2.3 FN发生率 试验组出现1例FN(发生率3.1%),对照组出现4例FN(发生率12.5%),两组比较,差异不显著($P>0.05$),但试验组有降低趋势。

2.2.4 放疗中断和化疗延迟发生率 试验组放疗中断出现1例(发生率3.1%),对照组放疗中断出现2例(发生率6.3%),两组比较,差异不显著($P>0.05$)。试验组化疗延迟出现4例(发生率12.5%),对照组化疗延迟出现12例(发生率37.5%),两组比较,差异显著($\chi^2=5.333$, $P=0.021$)。

2.3 不良反应评价

两组不良反应主要包括乏力、骨关节痛、发热、皮肤黏膜反应、恶心及呕吐等,两组各不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 两组患者不良反应情况

Table 2 Adverse reactions between two groups

组别	n/例	乏力/例(占比/%)	骨关节痛/例(占比/%)	发热/例(占比/%)	皮肤黏膜反应/例(占比/%)	恶心及呕吐/例(占比/%)
对照	32	10(31.3)	10(31.3)	6(18.8)	6(18.8)	16(50.0)
试验	32	5(15.6)	7(21.9)	2(6.3)	5(15.6)	12(37.5)

3 讨论

宫颈癌是世界范围内女性常见的第3大恶性肿瘤。对于不能手术的中晚期宫颈癌患者同步放化疗是目前标准治疗手段。约60%的宫颈癌调强放疗同步化疗患者都会发生2度及以上中性粒细胞减少^[19-20]。2017年制定的《肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南》^[21]主要针对化疗药物导致的中性粒细胞减少的规范化管理,而在宫颈癌同步放化疗中规范化管理指南并不适用。主要因为一方面放疗同步化疗药物剂量较单纯放疗低,出现的骨髓抑制不良反应较标准化疗剂量偏低;另一方面骨盆是成人主要的造血部位,50%以上具有增殖性的骨髓位于骨盆及腰椎^[22],放疗对该区域影响较大。宫颈癌同步放化疗中无论是化疗药物强度,还是放疗对盆腔骨髓造血的影响,二者产生的骨髓抑制的机制及机率都与单纯化疗有所区别,因此探索适合于宫颈癌或盆腔肿瘤同步放化疗的中性粒细胞减少症治疗药物使用及管理规范,有助于宫颈癌患者顺利完成治疗。

研究表明早期预防应用 PEG-rhG-CSF 在同步放化疗中具有重要的作用。第一,早期预防应用 PEG-rhG-CSF 能明显降低3度以上中性粒细胞减少症发生率,从56.3%降低到31.3%。刘芳等^[23]研究也证实在预防性应用 PEG-rhG-CSF 和延迟应用 G-CSF 方面,尽早预防可以更好避免3~4度中性粒细胞减少症发生(3.85% vs 19.5%)。第二,早期预防应用 PEG-rhG-CSF 能降低 FN 发生,快速恢复 ANC。本研究结果显示,在宫颈癌同步放化疗中,预防应用 PEG-rhG-CSF 可使 FN 发生率从12.5%降低到3.1%,进而减少 FN 导致的治疗中断、化疗强度降低、抗生素使用、住院时间延长和治疗费用增加。第三,早期预防应用 PEG-rhG-CSF 可避免治疗中断,尤其是降低延迟化疗或放疗暂停的发生。白细胞和中性粒细胞减少是同步放化疗最常见的3~4级不良反应,可导致放化疗中断进而影响患者的局部控制和远期生存。第四,预防性应用 PEG-rhG-CSF 可提高患者治疗依从性,对患者生存事件和生

活质量具有改善作用,从成本-效果方面让患者获益^[24]。

宫颈癌患者同步放化疗过程中放疗总时间和化疗周期数影响患者的预后。研究表明预防性应用 PEG-rhG-CSF 不影响患者放疗总时间,并保障化疗周期正常进行,可能对预后产生一定的影响^[13,25]。相关研究也证实宫颈癌同步放化疗后中性粒细胞减少症可导致放化疗延迟,给予预防性应用 PEG-rhG-CSF 可明显降低中性粒细胞减少症发生(63.3% vs 23.3%, $P < 0.05$)^[14,26],有效地保证治疗的连续性。

预防性应用 PEG-rhG-CSF 不良反应方面,与治疗性 rhG-CSF 相比,无明显差异。主要包括乏力、骨关节痛、发热、皮肤黏膜反应、恶心及呕吐等^[27],但应用 PEG-rhG-CSF 患者仅需单次 sc 用药,不需要每天使用,能增加患者治疗的依从性,减少频繁的 sc 给药次数,避免相关性疼痛和感染率。

本研究结果表明,宫颈癌同步放化疗过程中预防性应用 PEG-rhG-CSF 具有安全性、有效性,可以降低3度以上中性粒细胞减少症发生率,减少 FN 发生,避免治疗延迟。本研究试验组为前瞻性单臂入组患者,对照组为历史对照,虽然采取了倾向性评分匹配方法,尽量使两组患者基线均衡,但仍不可避免存在选择偏倚。另外样本量较小,期待在今后开展前瞻性、多中心、随机对照研究,进一步明确预防性应用 PEG-rhG-CSF 的效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA A Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] Thomas G M. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: The new standard of care [J]. Semin Radiat Oncol, 2000, 10(1): 44-50.
- [3] Eifel P J. Concurrent chemotherapy and radiation therapy as the standard of care for cervical cancer [J]. Nat Clin Pract Oncol, 2006, 3(5): 248-255.

- [4] Petrelli F, Stefani A D, Francesco R. Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(1): 166-171.
- [5] Dueñas-González A, Zarbá J J, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1678-1685.
- [6] Wang C C, Chou H H, Yang L Y, et al. A randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with single-agent cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in patients with advanced cervical cancer: An Asian Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(3): 462-467.
- [7] 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]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2019, 11(12): 86-92.
- Chinese Anti-Cancer Association of the Society of Chemotherapy, China Anti-Cancer Association of Committee of Neoplastic Supportive-care (CONS). Consensus on the clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in China (2019 edition) [J]. *Chin J Front Med Sci Elect Vers*, 2019, 11(12): 86-92.
- [8] Zou D, Guo M, Zhou Q. A clinical study of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in preventing neutropenia during concurrent chemoradiotherapy of cervical cancer [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 661.
- [9] 周建红, 罗文萃, 张日光, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的临床应用进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(15): 3067-3072.
- Zhou J H, Luo W P, Zhang R G, et al. Progress in clinical application of pegylated recombinant human granulocyte-colony stimulating factor [J]. *Med Recapitul*, 2021, 27(15): 3067-3072.
- [10] Shimodaira R, Yanagisawa R, Koya T, et al. *In vivo* administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor increases the immune effectiveness of dendritic cell-based cancer vaccination [J]. *Vaccines*, 2019, 7(3): 120.
- [11] 卢德敏, 邓家德, 陈钊, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子调节 IL-27 和 IRF8 表达诱导供受者免疫耐受机制的初步研究 [J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(11): 1769-1772.
- Lu D M, Deng J D, Chen Z, et al. Mechanism of recombinant human G-CSF regulating the expressions of IL-27 and IRF₈ in inducing donor-recipient immune tolerance [J]. *Int Med Health Guid News*, 2019, 25(11): 1769-1772.
- [12] 黄晓光, 林灿峰, 林连兴, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液对癌症患者粒细胞的作用 [J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(7): 1166-1169.
- Huang X G, Lin C F, Lin L X, et al. PEG-recombinant human granulocyte stimulating factor injection effect on granulocytes in cancer patients [J]. *Pract J Cancer*, 2020, 35(7): 1166-1169.
- [13] 种肖宇, 高玲娜, 朱小丽, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防肺癌化疗中性粒细胞减少症的临床研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(8): 814-818.
- Zhong X Y, Gao L N, Zhu X L, et al. Clinical study of pegylated recombinant human granulocyte-stimulating factor preventing neutropenia in lung cancer chemotherapy [J]. *J Clin Exp Med*, 2022, 21(8): 814-818.
- [14] 马一鸣, 张明川, 张新慧, 等. 宫颈癌同步放化疗预防应用 PEG-rhG-CSF 的临床价值 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2020, 41(1): 44-47.
- Ma Y M, Zhang M C, Zhang X H, et al. Prevention value of PEG-rhG-CSF for cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy [J]. *Med J Wuhan Univ*, 2020, 41(1): 44-47.
- [15] Wu F P, Wang J, Wang H, et al. Clinical observation of the therapeutic effects of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with concurrent chemoradiotherapy-induced grade IV neutropenia [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 761-765.
- [16] 刘洋. 预防性应用聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子在妇科恶性肿瘤化疗中的临床效果 [J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(7): 31-33, 37.
- Liu Y. Clinical effect of preventive application of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in chemotherapy of gynecological malignant tumors [J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2022, 15(7): 31-33, 37.
- [17] 杨海龙, 王丁丁, 陈雨桐, 等. 低剂量聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子治疗食管癌化疗后中性粒细胞减少症的临床疗效 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(3): 634-640.
- Yang H L, Wang D D, Chen Y T, et al. Clinical efficacy of low dose polyethylene glycol-recombinant human granulocyte stimulating factor in treatment of neutropenia after chemotherapy for esophageal cancer [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(3): 634-640.
- [18] Dueck A C, Mendoza T R, Mitchell S A, et al. Validity and reliability of the U. S. National Cancer Institute's

- Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(8): 1051-1059.
- [19] Brixey C J, Roeske M D, Lujan A E, et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies [J]. Int J Radiat Oncol, 2002, 54(5): 1388-1396.
- [20] Kumar T, Schernberg A, Busato F, et al. Correlation between pelvic bone marrow radiation dose and acute hematological toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 6285-6297.
- [21] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 肿瘤放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.
- Guidelines Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines for standardized management of neutropenia induced by chemotherapy and radiotherapy [J]. Chin J Oncol, 2017, 39(11): 868-878.
- [22] James A, Hayman, M D M B A, et al. Distribution of proliferating bone marrow in adult cancer patients determined using FLT-PET imaging [J]. Int J Radiat Oncol, 2011, 79(3): 847-852.
- [23] 刘芳, 俞伟, 梁岚清, 等. 聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子预防头颈部肿瘤同步放化疗后中性粒细胞减少症的研究 [J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(4): 386-389.
- Liu F, Yu W, Liang L Q, et al. A clinical study of pegfilgrastim prevention neutropenia syndrome in patients with head and neck cancer after concurrent chemoradiotherapy [J]. Chin J Clin Healthc, 2015, 18(4): 386-389.
- [24] 夏雯, 王树森, 胡皓, 等. 中国早期乳腺癌患者化疗后接受聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子初级预防的成本效果分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 861-867.
- Xia W, Wang S S, Hu H, et al. Cost-effectiveness of primary prophylaxis with PEG-rhG-CSF in early-stage breast cancer patients receiving chemotherapy in China [J]. Chin J Oncol, 2020, 42(10): 861-867.
- [25] 贺晶晶. 老年晚期肺癌患者含铂双药化疗中应用聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子一级预防3度/4度中性粒细胞减少的临床价值研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.
- He J J. Clinical value of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor in primary prevention of 3/4 degree neutropenia in elderly patients with advanced lung cancer during platinum-containing dual-drug chemotherapy [D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2021.
- [26] 陈扬, 王巍, 张瑞平, 等. PEG-rhG-CSF初级预防同步放化疗后中性粒细胞减少的有效性观察 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(1): 66-70.
- Chen Y, Wang W, Zhang R P, et al. Efficacy of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor (PEG-rhG-CSF) therapy in the primary prevention of concurrent chemoradiotherapy-induced neutropenia [J]. Chin J Radiat Oncol, 2021, 30(1): 66-70.
- [27] 李晓燕, 潘莹, 魏雪, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子在日间化疗中心患者中的应用分析 [J]. 中国临床药学杂志, 2022, 31(1): 11-14.
- Li X Y, Pan Y, Wei X, et al. Application analysis of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for patients in day-time chemotherapy center [J]. Chin J Clin Pharm, 2022, 31(1): 11-14.

[责任编辑 刘东博]