

## 小细胞肺癌化疗相关骨髓抑制的研究进展

吴育锋<sup>1</sup>, 余利蒙<sup>2</sup>, 赵玉华<sup>1</sup>, 王启鸣<sup>1</sup>

(1 郑州大学附属肿瘤医院呼吸内科, 郑州 450008; 2 郑州市骨科医院重症医学科, 郑州 450015)

**[摘要]** 肺癌是全球最常见的癌症之一。2020 年研究数据表明, 全球新发肺癌病例约 220 万, 占所有新发恶性肿瘤的 11.4%。2020 年, 全球肺癌死亡人数约 180 万, 约占恶性肿瘤相关死亡的 18%。在中国, 肺癌仍是发病率和死亡率第一的癌症。尽管免疫治疗及靶向治疗日益普及, 化疗目前仍然是肺癌(特别是小细胞肺癌)最主要的治疗方式之一。然而, 目前临床常用的化疗药物缺乏特异性, 在杀死肿瘤细胞的同时也会杀伤正常细胞, 特别是对增殖或代谢比较活跃的细胞。化疗引起的骨髓抑制是最常见的化疗非特异性毒性, 也是影响化疗疗程及剂量的关键因素, 接近 90% 的化疗药物可出现骨髓抑制情况。骨髓抑制是肿瘤化疗的最大障碍, 骨髓抑制严重影响了肿瘤患者的生活质量, 降低患者的依从性, 延迟治疗, 甚至会威胁患者的生命, 应得到临床充分的重视。目前, 针对化疗后骨髓抑制的治疗方法主要有促进中性粒细胞、红细胞、血小板生成药物及输血等。作为全球首个获批的具有全系骨髓保护作用的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6 抑制剂, 化疗前使用曲拉西利可从源头上有效降低化疗引起的骨髓抑制发生率。本综述拟通过探讨骨髓抑制相关机制、肺癌化疗后骨髓抑制的相关治疗措施等总结近年来的相关研究进展, 为后续临床应用、监测和管理化疗相关的骨髓抑制提供进一步的思路和临床依据。

**[关键词]** 肺癌; 骨髓抑制; 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子; 重组人血小板生成素; 重组人白介素 11; 曲拉西利

**[中图分类号]** R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)23-2347-07

## Research progresses and frontiers of chemotherapy-induced myelosuppression in small-cell lung cancer

WU Yu-feng<sup>1</sup>, YU Li-meng<sup>2</sup>, ZHAO Yu-hua<sup>1</sup>, WANG Qi-ming<sup>1</sup>

(1 Department of Respiratory Medicine, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; 2 Department of Critical Medicine, Zhengzhou Orthopedic Hospital, Zhengzhou 450015, China)

**[Abstract]** Lung cancer is one of the most common cancers worldwide. As reported in 2020, there were approximately 2.2 million new cases of lung cancer worldwide, accounting for 11.4% of newly diagnosed malignant tumors. Additionally, there were 1.8 million deaths resulting from lung cancer in 2020, representing about 18% of all cancer-related deaths globally. Lung cancer remains the leading cause of cancer-associated morbidity and mortality in China. Despite the increasing popularity of immunotherapy and targeted therapy, chemotherapy remains one of the most dominant treatment modalities for lung cancer (particularly for small-cell lung cancer). However, chemotherapeutic drugs in clinical practice lack specificity and kill normal cells while killing tumor cells, especially cells that are relatively active in proliferation or metabolism. Chemotherapy-induced myelosuppression (CIM) is the most common dose-limiting and potentially fatal complication in cancer therapy and a key factor affecting the course and dose of chemotherapy, and nearly 90% of chemotherapeutic drugs may be associated with myelosuppression. Myelosuppression is the biggest obstacle to cancer chemotherapy. Myelosuppression seriously affects the life quality of cancer patients,

**[基金项目]** 吴阶平医学基金会资助项目(320.6750.2022-17-24)

**[作者简介]** 吴育锋, 男, 副主任医师, 主要从事小细胞肺癌的诊断和治疗。E-mail: yufengwu@vip.qq.com。

**[通讯作者]** 王启鸣, 男, 主任医师, 主要从事难治性肺癌和小细胞肺癌的诊断和治疗。E-mail: qimingwang1006@126.com。

reduces patient compliance, delays treatment, and even threatens the lives of patients, which we should pay attention to in clinical practice. At present, the main treatment regimens for bone marrow suppression are those follows, such as drugs promoting neutrophils, red blood cells, thrombopoietic drugs and blood transfusion. As the world's first approved CDK4/6 inhibitor with full myeloprotection, the use of trilaciclib before chemotherapy is effective in reducing the incidences of CIM. This review aims to summarize the relevant research progress in recent years from the mechanism of bone marrow suppression, related treatment measures of bone marrow suppression after chemotherapy for lung cancer, and provides further ideas and clinical basis for clinical application, monitoring and management of CIM.

**[ Key words ]** lung cancer; myelosuppression; polyethylene glycol recombinant human granulocyte colony stimulating factor; recombinant human erythropoietin; recombinant human interleukin-11; trilaciclib

肺癌是世界范围内发病人数和死亡人数均位居首位的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,在世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)最新癌症统计数据中显示,肺癌在全球癌症中的发病率仅次于乳腺癌,约占新发癌症病例的11.4%,其中小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)约占肺癌总数的15%,然而大约70%的SCLC患者在确诊时已为广泛期(extensive-stage, ES)<sup>[2]</sup>。目前,含铂类药物的全身化疗仍然是广泛期小细胞肺癌(extensive-stage small-cell lung cancer, ES-SCLC)患者的主要治疗手段<sup>[3]</sup>。然而,在ES-SCLC的治疗中,化疗药物引起的骨髓抑制(chemotherapy-induced myelosuppression, CIM)较为常见。骨髓抑制是细胞毒性化疗药物的常见毒性,表现为中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、贫血和血小板减少,可导致包括感染、败血症、出血和疲劳等不良后果<sup>[4]</sup>。此外,发生骨髓抑制后可能需降低化疗药物剂量,从而限制治疗剂量,降低疗效。

目前,针对骨髓抑制的治疗策略均为对症治疗,主要药物有重组人粒细胞-集落细胞刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)、重组人血小板生成素(recombinant human erythropoietin, rhTPO)、重组人白介素11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)、血小板生成素(thrombopoietin, TPO)等。但是,这些药物仅仅针对单一谱系血细胞,用药持续时间长、起效慢,而且还可能导致骨髓耗竭,并且可能发生药物/输血相关不良反应的风险<sup>[5]</sup>。

曲拉西利(trilaciclib, G1T28)是一款首创的短效细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制剂,可通过抑制CDK4/6来帮助保护骨髓细胞免受化学疗法的损害。2021年2月12

日,曲拉西利经美国FDA批准上市,用于预防ES-SCLC成人患者因铂类/依托泊苷方案或拓扑替康化疗方案引起的骨髓抑制<sup>[5]</sup>。2022年7月13日,曲拉西利获得我国国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于既往未接受过系统性化疗的ES-SCLC患者,在接受含铂类药物联合依托泊苷方案治疗前给药,以降低化疗引起的骨髓抑制的发生率。此外,基于高质量循证医学证据及全系骨髓保护作用,曲拉西利获得2022年NCCN指南小细胞肺癌临床实践指南(2022.v2)的推荐。此外,中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌诊疗指南亦推荐曲拉西利在ES-SCLC患者接受一、二线化疗前应用。本文主要从促中性粒细胞生成、促血小板生成、促红细胞生成及骨髓保护药物等几个方面介绍关于肺癌化疗后骨髓抑制的相关治疗措施以及研究进展,并进行相互比较,供临床医生参考。

## 1 化疗相关的骨髓抑制机制

骨髓作为最主要的造血器官,包括造血细胞和造血微环境两大部分。造血细胞由造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)、造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)及各系前体细胞等组成。研究表明,化疗致骨髓抑制的关键机制就在于HSCs及其微环境受损<sup>[6-7]</sup>。

细胞毒类药物会损伤骨髓内的造血干/祖细胞(HSPCs),导致骨髓抑制。正常情况下,骨髓内细胞的增殖、成熟和释放与外周血液中性粒细胞的衰老死亡、破坏和排出呈相对恒定状态。某些肿瘤在其治疗过程中破坏了这种平衡,即出现白细胞减少甚至全血细胞减少。化疗是临床治疗恶性肿瘤的重要手段,其对增殖旺盛的细胞尤其是造血细胞有着与对抗肿瘤细胞的无差别杀伤作用,也是引起骨髓抑制的直接原因之一<sup>[8]</sup>。化疗相关骨髓抑制分急性

骨髓抑制和长期骨髓损伤 2 种<sup>[9]</sup>, 急性骨髓抑制的发生主要是化疗药物诱导的 HPCs 凋亡直至耗竭, 一般可通过粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)、TPO 等即刻恢复, 但部分急性骨髓抑制可转为慢性; 慢性骨髓抑制的发生机制是由于 HSCs 自我更新受损导致 HSCs 储备持续下降、造血微环境的损伤, 这类损伤是潜伏和持久的, 几乎无法逆转, 甚至在后期癌症巩固治疗中可能恶化为发育不良或骨髓异常综合征。

化疗通过诱导肿瘤细胞毒性或肿瘤细胞衰老来发挥抗癌作用, 主要涉及通路有 DNA 损伤或端粒缩短触发的 p53-p21 (Cip1/Waf1) 通路和 Ras-Raf-MEK Erk/p38 激活的 p16 (Ink4a)-Rb 通路。然而, 如果通路被过度激活或调节不当, 可导致干细胞衰竭或过早衰老, 造成骨髓抑制<sup>[10]</sup>。有研究表明活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 参与调节各种细胞功能, 包括增殖、分化、动员等。当细胞暴露于某些细胞毒性药物后, ROS 水平迅速升高并抑制 HSCs 自我更新过程, 诱导 HSCs 衰老。此外, ROS 也可通过 p53-p21, p38-p16 通路诱导 HSCs 衰老。同样, 化疗药物也参与影响着造血微环境中合成分泌的造血因子、干扰黏附分子及趋化因子的转录<sup>[11]</sup>。

## 2 化疗相关骨髓抑制的防治措施

### 2.1 促中性粒细胞生成

化疗导致的中性粒细胞减少 (chemotherapy induced neutropenia, CIN) 是指使用骨髓抑制性化疗药物后引发外周血中性粒细胞绝对值 (absolute neutrophil count, ANC) 的降低, 即基于实验室的血常规结果提示  $ANC < 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ <sup>[12-13]</sup>。而治疗 CIN 的常用药物主要为 rhG-CSF、重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (rhGM-CSF), 其治疗包括预防性应用与治疗性应用。

G-CSF 的预防使用可选择普通短效剂型 rhG-CSF 多次注射, 或者半衰期更长的聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液 (PEG-rhG-CSF) 单次注射。基于已有临床证据, PEG-rhG-CSF 可用于 3 周或 2 周化疗方案后 CIN 的预防, 每周化疗方案不推荐使用。Iida 等<sup>[14]</sup> 报道的临床研究回顾性选取 198 例肺癌患者, 按照预防 CIN 药物分为试验组 ( $n = 99$ ) 与对照组 ( $n = 99$ ), 两组均以 DDP 方案 (多西紫杉醇 + 顺铂) 化疗, 每周化疗结束 24 ~ 72 h 后, 试验组给予 PEG-rhG-CSF 治疗、对照组给予 rhG-CSF 治疗。结果显示试验组 III/IV 度 CIN 发生

率为 18.18%, 明显小于对照组 (18.18% vs 49.49%)。试验组白细胞减少发生率显著少于对照组 (71.71% vs 80.81%), 因此 PEG-rhG-CSF 可有效预防肺癌化疗 CIN 发生。

治疗性使用 G-CSF 是指对已经出现 CIN 的患者使用 G-CSF 治疗。与预防性使用 G-CSF 相比, 治疗性使用 G-CSF 的循证医学证据尚不充分。有研究报道, 严重 CIN 无发热的患者, 治疗性使用 G-CSF 与安慰剂相比, 轻微缩短了严重 CIN 的持续时间 (2 d vs 4 d), 但对住院率或培养阳性的感染数量没有影响<sup>[14]</sup>。另有研究报道, 对严重 CIN 伴有发热患者治疗性使用 G-CSF 可显著缩短重度 CIN 的持续时间、抗生素的使用时间和患者的住院日<sup>[15]</sup>。而化疗后已发生严重 CIN 的无发热患者, 治疗性使用 G-CSF 的价值尚不明确。

### 2.2 促血小板生成

肿瘤化疗所致血小板减少症 (chemotherapy induced thrombocytopenia, CIT) 是一种常见的化疗药物剂量限制性毒性反应, 它可能导致化疗药物剂量降低或化疗时间延迟, 甚至可能导致出血事件发生<sup>[16]</sup>。美国国家癌症研究所通用毒性标准 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) 定义的 CIT 为外周血的血小板计数  $< 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  的一种严重的抗肿瘤治疗并发症, 可增加患者出血风险, 且出血风险随着血小板计数减低而增加。

目前 NMPA 已批准的可用于治疗 CIT 的促血小板生长因子只有 2 种 (rh-TPO 和 rhIL-11)<sup>[17]</sup>, 两者都是高特异性的血小板刺激因子, 直接作用于骨髓造血干细胞, 对巨核细胞生成的各阶段均有刺激作用, 特异性升高血小板。Tsimberidou 等<sup>[18]</sup> 报道, rhIL-11 能有效治疗因各种原因诱发的骨髓巨核系造血功能不良或衰竭所致的血小板减少。恰当地使用 rhIL-11, 使血小板增殖高峰发生在化疗导致血小板减低的最低点, 可降低对减少化疗药物剂量、延迟化疗进程及血小板输注的需要<sup>[19]</sup>, 但可引起轻度水肿、心悸、发热、视力异常、恶心呕吐、结膜充血、关节肌肉疼痛、头晕及乏力、心律失常等不良反应。Hassan 等<sup>[20]</sup> 报道的临床研究证实, rh-TPO 在改善血小板最低值、提高血小板最高值、缩短血小板  $\leq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  的持续时间、缩短血小板恢复至  $\geq 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  及恢复至  $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  的时间方面均优于 rhIL-11, 且输注比例及不良反应发生率更低, 患者可耐受。但二者都由于价格昂贵而受到限制。

重组人改构白介素 11 (mIL-11) 是新近研究发现的 rhIL-11 的一种突变形式, 已有试验证明其稳定性较 rhIL-11 高<sup>[21]</sup>。Josefsson 等<sup>[22]</sup> 的 II 期临床研究中, 比较了 mIL-11 和 rhIL-11 的有效性和安全性。在接受不同化疗方案的不同肿瘤患者中, mIL-11 以更低的剂量产生了更好的促血小板生成效应 (即产生相同效应, mIL-11 用量只需 rhIL-11 临床用量的 1/3), 且安全性更高, 表明 mIL-11 对治疗化疗导致的血小板减低有着巨大潜能。聚乙二醇化重组人改构白介素 11 (PEG-mIL-11) 是将改构的 mIL-11 进行 PEG 修饰后而形成的一种新型的长效白介素 11, 拟用于临床化疗所致血小板减少症的治疗<sup>[23-24]</sup>。马杉珊等<sup>[25]</sup> 通过对骨髓抑制的小鼠皮下注射 PEG-mLL-11 和 mIL-11, 通过不同给药次数和给药剂量的研究实验观察对血小板减少症的治疗作用, 结果证明 PEG-mLL-11 对骨髓抑制小鼠血小板减少症有明显的治疗作用, 而且与 mLL-11 相比, 可以减少给药次数, 提高治疗的顺应性, 是一种有前途的治疗血小板减少症的药物<sup>[26]</sup>。

**2.3 促红细胞生成** 肿瘤相关性贫血是肿瘤在发生、发展和临床治疗的过程中伴随的常见并发症之一, 肿瘤治疗前其发病率约为 30% ~ 50%, 患者接受肿瘤治疗后其发病率可达 70% ~ 90%<sup>[27-28]</sup>。该病临床治疗药物主要为重组人促红细胞生成素 (rhEPO) 与铁剂。

唐小万等<sup>[29]</sup> 报道的临床研究选择 80 例肿瘤相关性贫血患者, 随机分为两组 ( $n = 40$ ), 对照组采用静脉滴注蔗糖铁治疗, 而观察组给予皮下注射 rh-EPO 治疗, 结果显示观察组各血液学指标改善情

况明显优于对照组, 治疗后观察组有效率明显高于对照组 (95.0% vs 47.5%), 观察组总不良反应发生率显著低于对照组 (12.50% vs 37.50%)。对于铁剂和 rh-EPO 治疗的疗效, 有研究发现 rhEPO 治疗总有效率高于蔗糖铁 (94.44% vs 72.22%)<sup>[30]</sup>, 与治疗前相比, 治疗后蔗糖铁和 rhEPO 患者的血红蛋白 (Hb)、血细胞比容 (Hct)、网织红细胞计数 (Ret) 均明显升高, 但 rhEPO 治疗后患者的 Hb, Hct, Ret 水平均明显优于蔗糖铁治疗患者 ( $t = 7.348, P < 0.001$ ;  $t = 11.338, P < 0.001$ ;  $t = 63.065, P < 0.001$ )。因此 rhEPO 治疗肿瘤化疗相关贫血 (CIA) 疗效确切, 能显著提高患者血红蛋白水平。

**2.4 骨髓保护** 作为全球首个获批的骨髓保护药, 曲拉西利能够把免疫细胞、造血干细胞和祖细胞暂时停滞在细胞周期的 G1 期, 通过减少其损伤和死亡而增强免疫反应和降低化疗诱导的骨髓抑制 (见图 1)。曲拉西利的临床前研究发现, G1T28 作为一种新的强效和选择性 CDK4/6 抑制剂, 可以瞬时和可逆地调节小鼠和犬骨髓 HSPCs 的增殖, 并提供多谱系保护, 免受化疗的血液毒性<sup>[31]</sup>。G1T28 主要通过抑制 RB 的磷酸化并诱导排他性、可逆的 G1 期阻滞。在体外和体内, G1T28 保护 RB 感受态细胞免受化疗损伤, 如  $\gamma$ -H2AX 可抑制 H2AX 的磷酸化, 从而促进通过胱天蛋白酶 3/7 通路激活的细胞凋亡。在体内, G1T28 以可逆剂量和时间依赖方式调节小鼠和犬骨髓中 HSPCs 的增殖。用 G1T28 预处理小鼠可以使化疗后的全血细胞计数 (CBC) 更快地恢复。此外, G1T28 并不能保护 RB 缺陷型肿瘤免受化疗的影响, 相反, 它增加了抗肿瘤效果。

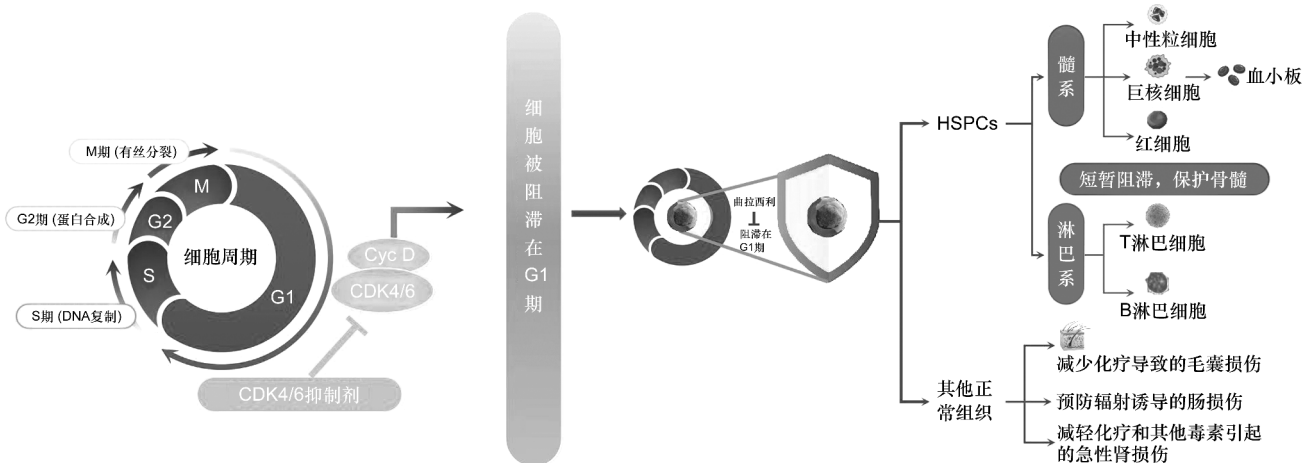


图 1 曲拉西利作用机制图

一项 I b 期和 II 期临床试验 NCT02499770, 旨在评估曲拉西利的合适剂量及其对 ES-SCLC 化疗患者的骨髓保护作用<sup>[32]</sup>。此项研究包括剂量探索阶段和扩展阶段。所有患者接受依托泊苷联合卡铂 (etoposide/carboplatin, E/P) 方案 (E:  $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d 1~3, P: AUC = 5, d 1; 21 d 为一治疗周期) 化疗, 化疗前给予患者静脉应用曲拉西利或安慰剂。剂量探索研究阶段共纳入 19 例患者, 10 例接受  $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  曲拉西利输注 (A 组), 9 例接受  $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  曲拉西利输注 (B 组)。结果发现, 相较于 A 组, B 组患者的 G-CSF 使用率 (33.3% vs 50.0%)、促红细胞生成药物使用率 (0% vs 20.0%)、红细胞输注率 (11.1% vs 40.0%)、血小板输注率 (0% vs 10%)、严重感染发生率 (11.1% vs 0.0%) 及静脉抗菌药物使用率 (11.1% vs 40.0%) 均较低。另外, B 组和 A 组患者的肿瘤客观缓解率 (overall response rate, ORR) 分别为 100% 和 80%, 中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 分别为 6.3 和 5.3 个月, 中位总生存期 (median overall survival, mOS) 分别为 12.8 和 10.6 个月。鉴于此, 研究者将曲拉西利后期研究的推荐剂量确定为  $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。扩展研究阶段 (随机双盲安慰剂对照的 II 期临床试验) 纳入 75 例患者, 37 例接受安慰剂输注 (C 组), 38 例接受  $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  曲拉西利输注 (D 组)。结果显示, D 组患者的化疗药物 (E/P) 平均相对剂量强度 (实际使用剂量/计划使用剂量) 分别为 91.8% 和 95%, C 组患者的化疗药物 (E/P) 平均相对剂量强度分别为 89.3% 和 90.4%; 化疗周期延迟率分别为 39.5% 和 67.6% ( $P = 0.0170$ ); 患者降低化疗药物剂量治疗的比率分别为 7.9% 和 35.1%。另外, 相较于 C 组患者, D 组患者化疗第一周期的严重 (4 级) 中性粒细胞减少持续时间明显较短 (0 d vs 3 d,  $P = 0.0003$ ); 严重 (4 级) 中性粒细胞减少的发生率 (5.3% vs 43.2%,  $P = 0.0001$ ) 及 G-CSF 使用率 (10.5% vs 64.9%,  $P < 0.0001$ ) 均明显降低<sup>[33]</sup>。由此可见, 曲拉西利可以改善 ES-SCLC 患者 E/P 方案化疗的耐受性、患者降低化疗药物剂量治疗的比率及化疗周期的延迟率。

一项评估曲拉西利安全性及有效性的 II 期临床试验 (NCT02514447) 中, 纳入 ES-SCLC 患者, 随机分为曲拉西利组 ( $n = 32$ , 拓扑替康治疗前静脉注射曲拉西利  $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) 或安慰剂组 ( $n = 29$ , 拓扑替康治疗前静脉注射安慰剂  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ), 在

21 d 治疗周期的 d 1~d 5 给药<sup>[34]</sup>。结果显示, 两组抗肿瘤疗效相当。与安慰剂组相比, 曲拉西利组可使严重中性粒细胞减少持续时间明显降低 (7 d vs 2 d,  $P < 0.0001$ ), 严重中性粒细胞减少的发生率明显降低 (75.9% vs 40.6%,  $P = 0.016$ ), 并观察到中性粒细胞、红细胞和血小板数量明显增加。曲拉西利组发生  $\geq 3$  级血液学不良事件发生比例明显低于安慰剂组, 尤其是中性粒细胞减少 (75.0% vs 85.7%) 和贫血 (28.1% vs 60.7%)。该研究提示, 与安慰剂相比, 在拓扑替康治疗 ES-SCLC 患者前加用曲拉西利可改善患者接受化疗的耐受性, 如化疗诱导的骨髓抑制、安全性提高、生活质量提高, 且对抗肿瘤疗效无不良影响。

NCT03041311 是一项全球多中心 II 期临床研究<sup>[35]</sup>, 该研究共纳入 105 例既往未接受过系统治疗的 ES-SCLC 成年患者, 评估了新诊断为 ES-SCLC 患者给予卡铂、依托泊苷和阿特珠单抗 (E/P/A) 治疗前加用曲拉西利的疗效。所有患者给予 E/P/A 治疗前加用曲拉西利 ( $n = 52$ ) 或联合安慰剂治疗 ( $n = 53$ )。与安慰剂组相比, 曲拉西利组可显著减少治疗第 1 周期的严重中性粒细胞减少平均持续时间 (4 d vs 0 d,  $P < 0.0001$ ) 和严重中性粒细胞发生率 (49.1% vs 1.9%,  $P < 0.0001$ ), 并能改善红细胞和血小板指标以及健康相关生活质量。曲拉西利联合化疗组耐受性良好, 抗肿瘤疗效结果两组间无显著差异。

NCT04902885 (TRACES 研究) 是中国首个注册临床关键性研究。TRACES 研究评估了在接受依托泊苷/卡铂或拓扑替康治疗的 ES-SCLC 患者中使用曲拉西利进行骨髓保护的一项随机双盲安慰剂对照的 III 期临床研究。该研究分为 2 部分: 第一部分为安全导入期, 该研究共入组 95 例中国 ES-SCLC 患者, 其中 12 例患者进行安全性及药动学评价, 结果证实曲拉西利在中国 ES-SCLC 患者的药动学特征、安全性及骨髓保护作用与西方人群的临床数据相当, 因此选用  $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  剂量进入随机双盲安慰剂对照的第二部分; 第二部分研究共纳入 83 例 ES-SCLC 患者, ES-SCLC 患者在每个化疗周期的开始前给予  $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  的曲拉西利或安慰剂静脉滴注。与安慰剂组相比, 化疗前使用曲拉西利可显著缩短第 1 周期严重中性粒细胞减少持续时间 (0 d vs 2 d,  $P = 0.0003$ )。此外, 曲拉西利还显著降低严重中性粒细胞减少 (SN) 的发生率 (7.3% vs 45.2%,  $P < 0.0001$ )、发热性中性粒细胞降低 (FN) 的发生率

(2.4% vs 16.7%,  $P = 0.0267$ ) 以及 3/4 级血液学毒性的发生率(53.7% vs 88.1%,  $P = 0.0005$ )。该研究结果表明:曲拉西利 240 mg·m<sup>-2</sup> 在中国患者人群中耐受性较好,药动学特征与西方人群相似。

正是上述临床试验(NCT02499770, NCT02514447, NCT03041311 和 NCT04902885)良好的研究成果促进了曲拉西利的成功获批(见表1),使其成为具有全新适应证的 CDK4/6 抑制剂。

表1 曲拉西利用于 ES-SCLC 骨髓保护的临床研究

研究注册号	研究类型	患者类型	治疗方案	样本量	研究结果	发表文献 (PMID)
NCT02499770	I b 期和 II 期临床试验(随机双盲安慰剂对照)	一线 ES-SCLC 患者	曲拉西利/安慰剂 + E/P	122	ORR(66.7% vs 56.8%); PFS(6.2 个月 vs 5.0 个月); OS(10.9 个月 vs 10.6 个月);	6857609
NCT02514447	II 期临床试验(随机双盲安慰剂对照)	一线 ES-SCLC 患者	曲拉西利/安慰剂 + 拓扑替康	61	DSN(2 d vs 7 d); SN(40.6% vs 75.9%);	33123968
NCT03041311	II 期临床试验(随机双盲安慰剂对照)	一线 ES-SCLC 患者	曲拉西利/安慰剂 + E/P/A	105	成本(99 919 美元 vs 118 759 美元); QALY(0.150 年 vs 0.145 年);	34873975
NCT04902885	III 期临床试验(随机双盲安慰剂对照)	一线 ES-SCLC 患者	曲拉西利/安慰剂 + EC/T	92	DSN(0 d vs 2 d); SN(7.3% vs 45.2%);	—

DSN:严重中性粒细胞减少; QALY:质量调整生命年

### 3 总结与展望

骨髓抑制是肿瘤化疗中常见的毒副作用,部分患者常因白细胞值过低而被迫延长化疗的间歇时间或降低化疗的强度甚至因此放弃化疗,治疗计划不能按期完成,使肿瘤不能得到及时控制而加重病情或复发,严重时甚至导致患者死亡。

对于治疗骨髓抑制的 PEG-rhG-CSF/rhG-CSF, rhTPO, rhIL-11, ESA 药物及输血的局限性:① 大部分药物仅针对单一谱系血细胞,且用药持续时间长、起效慢,在 CIN 方面不管是长效粒细胞集落细胞刺激因子还是短效粒细胞集落细胞刺激因子,都是在化疗结束 24~48 h 给药。② 反复动员骨髓造血干细胞可导致骨髓耗竭。黎莉等<sup>[36]</sup> 研究指出,反复使用 G-CSF 可能导致骨髓耗竭;停用 TPO,红细胞的活性受到抑制,红细胞 40 d 时仅是对照组的一半,红细胞生成出现一定程度衰竭。③ 有发生药物/输血相关不良反应的风险,例如:在治疗 CIT 时 rhIL-11 对于老年患者心脏病史患者、肾功能受损患者慎用。在治疗 CIA 时 EPO 对大约 1/3 患者无效,且有血栓和可能的肿瘤进展风险,影响长期生存。

而骨髓保护药物曲拉西利则具有高效、选择性、短暂可逆的特点。高效是相对于其他长效 CDK4/6 抑制剂的,与长效 CDK4/6 抑制剂相比,曲拉西利的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)值最小,表示曲拉西利对 CDK4/6 有更强的抑制活性;选择性是跟其他 CDK

对比,CDK4/6 的 IC<sub>50</sub> 值是其他的 1 000 倍以上,也就是说对 CDK4/6 有高度的选择性;在研究中正常的健康人群使用不同剂量曲拉西利之后,短时间内开始起效,给药 32 h 之后被阻滞的骨髓细胞逐渐恢复增殖,即具有短效可逆的作用。作为 CDK4/6 抑制剂,可保护造血干细胞和祖细胞以及免疫系统功能免受化疗诱导的损伤(骨髓保护),临床试验数据显示曲拉西利能改善患者生活质量,且不会影响化疗药物的抗肿瘤活性。但曲拉西利在其他肿瘤如乳腺癌、膀胱癌等的临床应用还需进一步验证。

在临床患者中,我们不难发现骨髓抑制的严重程度越高、持续时间越长,则发生感染甚至死亡的概率也越大。如能在化疗前量化发生骨髓抑制的风险,根据治疗前因素预测哪些患者的风险因素更大,并进行前瞻性试验来确定治疗方案和患者特异性预后因素,无疑能为临床治疗和制定预防骨髓抑制的护理措施提供参考依据。

目前曲拉西利在化疗所致的骨髓抑制保护方面已显现出良好的疗效,对于放疗或放化疗等其他治疗措施导致骨髓抑制方面,曲拉西利也有着良好的治疗前景。另外对于化疗联合 PD-1/PD-L1 在对免疫治疗敏感的肿瘤中探索增强免疫疗效方面也有一定作用,相关验证都有待于进一步探索。

### [ 参 考 文 献 ]

[1] BADE BC, DELA CRUZ CS. Lung cancer 2020: epidemiology,

- etiology, and prevention [J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 1–24.
- [2] CALLES A, AGUADO G, SANDOVAL C, *et al.* The role of immunotherapy in small cell lung cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(8): 961–976.
- [3] KALEMKERIAN GP, SCHNEIDER BJ. Advances in small cell lung cancer [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017, 31(1): 143–156.
- [4] EPSTEIN RS, AAPRO MS, BASU ROY UK, *et al.* Patient burden and real-world management of chemotherapy-induced myelosuppression: results from an online survey of patients with solid tumors [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(8): 3606–3618.
- [5] DHILLON S. Trilaciclib: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(7): 867–874.
- [6] KRITSILIS M, RIZOU SV, KOUTSOUDAKI P, *et al.* Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2937.
- [7] HAN JH, XIA J, ZHANG LX, *et al.* Studies of the effects and mechanisms of ginsenoside Re and Rk3 on myelosuppression induced by cyclophosphamide [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(4): 618–624.
- [8] ZHANG LP, YANG X, ZHENG W, *et al.* Exploration of chemotherapy-free regimen after multi-line chemotherapy-induced renal impairment in recurrent ovarian cancer: case report and literature review [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1031045.
- [9] PAUL DA, LA PBD, ABASSZADE JH. Splenomegaly mimicking splenomegaly in a patient with synchronous herpes simplex 1 viremia and myelosuppression [J]. *Clin Case Rep*, 2022, 10(11): e6616.
- [10] JENSEN MR, STOLTZE U, HANSEN TVO, *et al.* 9p21.3 Microdeletion involving CDKN2A/2B in a young patient with multiple primary cancers and review of the literature [J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2022, 8(4): a006164.
- [11] QIN C, LI Y, WANG K. Functional mechanism of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of animal models with Alzheimer's disease: inhibition of neuroinflammation [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 4761–4775.
- [12] CUCUZZA ME, GAROZZO MT, COCO M, *et al.* Brucellosis: a rare cause of febrile neutropenia in a child [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(10): e430–e433.
- [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.
- [14] IIDA K, HONDA Y, HOMMA Y. Granulocyte colony-stimulating factor-induced aortitis with temporal arteritis and monoarthritis [J]. *BMJ Case Rep*, 2023, 16(2): e251216.
- [15] KHODAMORADI K, DULLEA A, GOLAN R, *et al.* Platelet Rich Plasma (PRP) Growth Factor Concentration Varies in Men With Erectile Dysfunction [J]. *The journal of sexual medicine*, 2022, 19(9): 1488–1493.
- [16] HITRON A, STEINKE D, SUTPHIN S, *et al.* Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2011, 17(4): 312–319.
- [17] KUTER DJ, BUSSEL JB, NEWLAND A, *et al.* Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(3): 411–423.
- [18] TSIMBERIDOU AM, GILES FJ, KHOURI I, *et al.* Low-dose interleukin-11 in patients with bone marrow failure: update of the M. D. Anderson Cancer Center experience [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(1): 139–145.
- [19] 冯继锋. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 (2019 版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2020, 12(1): 51–58.
- [20] HASSAN MN, WALLER EK. Treating chemotherapy-induced thrombocytopenia: is it time for oncologists to use thrombopoietin agonists? [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2015, 29(4): 295–296.
- [21] MITCHELL WB, BUSSEL JB. Thrombopoietin receptor agonists: a critical review [J]. *Semin Hematol*, 2015, 52(1): 46–52.
- [22] JOSEFSSON EC, JAMES C, HENLEY KJ, *et al.* Megakaryocytes possess a functional intrinsic apoptosis pathway that must be restrained to survive and produce platelets [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 2017–2031.
- [23] JUNG Y, AHN H, KIM DS, *et al.* Improvement of biological and pharmacokinetic features of human interleukin-11 by site-directed mutagenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405(3): 399–404.
- [24] WU SK, ZHANG Y, XU LY, *et al.* Multicenter, randomized study of genetically modified recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in cancer patients receiving chemotherapy [J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(8): 1875–1884.
- [25] 马杉珊, 胡成炫, 王洪领, 等. 聚乙二醇化重组人白介素 11 对骨髓抑制的小鼠促血小板生成作用的评价 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(5): 1511–1517.
- [26] MA SS, HO SH, MA SY, *et al.* The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of site-specific pegylated genetically modified recombinant human interleukin-11 in normal and thrombocytopenic monkeys [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 119: 185–191.
- [27] HARDANG IM, LILLEHOLT K, HAGVE TA. Anemi ved kronisk sykdom [Anemia of chronic disease] [J]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening*, 2017, 137(17): 1–6.
- [28] BERMEJO F, GARCÍA-LÓPEZ S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(37): 4638–4643.
- [29] 唐小万, 雷金华, 李建华, 等. 促红细胞生成素治疗肿瘤相关性慢性贫血患者的疗效 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(10): 1722–1724.
- [30] 闫春梅, 白忠旭. 重组人促红细胞生成素联合蔗糖铁治疗肿瘤相关性贫血的临床疗效 [J]. 肿瘤基础与临床, 2021, 34(5): 389–392.
- [31] BISI JE, SORRENTINO JA, ROBERTS PJ, *et al.* Preclinical characterization of G1T28: a novel CDK4/6 inhibitor for reduction of chemotherapy-induced myelosuppression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(5): 783–793.
- [32] HE SH, ROBERTS PJ, SORRENTINO JA, *et al.* Transient CDK4/6 inhibition protects hematopoietic stem cells from chemotherapy-induced exhaustion [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(387): eal3986.
- [33] WEISS JM, CSOSZI T, MAGLAKELIDZE M, *et al.* Myelopreservation with the CDK4/6 inhibitor trilaciclib in patients with small-cell lung cancer receiving first-line chemotherapy: a phase Ib/randomized phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1613–1621.
- [34] HART LL, FERRAROTTO R, ANDRIC ZG, *et al.* Myelopreservation with trilaciclib in patients receiving topotecan for small cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 350–365.
- [35] DANIEL D, KUCHAVA V, BONDARENKO I, *et al.* Trilaciclib prior to chemotherapy and atezolizumab in patients with newly diagnosed extensive-stage small cell lung cancer: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled Phase II trial [J]. *Int J Cancer*, 2020, 148(10): 2557–2570.
- [36] 黎莉, 李明, 曲敬祥. G-CSF 在肺癌联合化疗中对骨髓的保护作用 [J]. 山东医药, 2000, 40(4): 16–17.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023-11-23