

## 乳腺癌患者多西他赛稳态AUC与骨髓抑制相关性安全窗探索\*

徐云云<sup>1</sup>,曹璐娟<sup>2</sup>,谢冰雪<sup>3\*\*</sup>,姚 荧<sup>3</sup>,袁文博<sup>3</sup>,陆子红<sup>3</sup>,姜孙旻<sup>3</sup>,尹 弟<sup>3</sup>,汪东旭<sup>3</sup><sup>1</sup>江南大学附属医院 药学部,无锡 214000;<sup>2</sup>无锡市药品安全检验检测中心,无锡 214000;<sup>3</sup>江南大学附属妇产医院 药学部,无锡 214000

**摘要 目的:**多西他赛治疗窗窄,个体间药代动力学差异大,本课题拟通过前瞻性研究,明确多西他赛稳态药时曲线下面积(AUC)在乳腺癌患者中的安全窗及稳态AUC与骨髓抑制发生的相关性。**方法:**选择2019年6月~2021年6月经病理诊断为乳腺癌I~III期的辅助化疗或新辅助化疗患者101例,测定、计算并分析多西他赛稳态AUC。**结果:**多西他赛安全窗参考范围为稳态AUC 1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup>,此范围内并未发现严重骨髓抑制情况,I~II度骨髓抑制发生率为15.9%;当参考范围介于1.7~2.5 mg·h·L<sup>-1</sup>时,骨髓抑制发生率为21.4%,其中严重骨髓抑制发生率为14.2%;当参考范围介于2.6~3.0 mg·h·L<sup>-1</sup>时,骨髓抑制发生率为66.7%。多西他赛稳态AUC 1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup>的患者使用与未使用粒细胞刺激因子者之间骨髓抑制发生率并无显著差异(P>0.05)。**结论:**多西他赛安全窗参考范围为稳态AUC 1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup>,在此参考范围内,患者可考虑无需预防性使用粒细胞刺激因子。

**关键词** 多西他赛;曲线下面积;骨髓抑制;粒细胞刺激因子

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1673-7806(2023)05-425-05

DOI:10.13664/j.cnki.pcr.2023.05.004

乳腺癌是目前女性最常见的恶性肿瘤,严重影响患者生活质量,给生命安全带来严重威胁<sup>[1]</sup>。辅助化疗和新辅助化疗是乳腺癌治疗的重要环节<sup>[2]</sup>。多西他赛(docetaxel,DTX)作为紫杉醇衍生物,常用于乳腺癌辅助化疗以及新辅助化疗,在改善预后方面起到重要作用。然而,相对于其他紫杉醇类药物,DTX骨髓抑制不良反应更为严重。研究显示<sup>[3]</sup>,DTX无论联合用药或是单用均会引起中性粒细胞减少伴发热(febrile neutropenia, FN)。为预防FN的发生,临床上多采用粒细胞刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)进行一级或者二级预防,但G-CSF可引起发热、骨痛等不良反应,甚至增加血液系统肿瘤发生风险,国内外大量研究表明<sup>[4-6]</sup>,DTX稳态血药浓度曲线下面积(area under the curve, AUC)与其血液毒性密切相关。然而,基于AUC与DTX血液毒性的相关性研究众多,AUC的预测范围却不尽相同。亚洲人群与欧美人群在DTX药代动力学(pharmacokinetics, PK)上存在区别<sup>[7]</sup>,比如日本人群使用DTX 60 mg·m<sup>-2</sup>较欧美人群使用75~100 mg·m<sup>-2</sup>时血液学毒性更高。SUN N等<sup>[8]</sup>的

一项研究将DTX治疗实体肿瘤AUC的最适参考范围设定为1.7~2.5 mg·h·L<sup>-1</sup>,但同时指出亚洲患者稳态AUC的最佳参考范围并未明确,此范围为根据人群稳态AUC平均值的设定范围。因此,有必要对DTX最佳稳态AUC范围进行进一步的研究,而稳态AUC与骨髓抑制相关性可能为临床评估血液毒性发生风险提供参考。同时,本项目拟通过探讨稳态AUC较低的患者能否避免预防性使用G-CSF,以达到药物经济学以及减少不良反应的目的。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床材料

本研究经无锡市妇幼保健院医学伦理学审查批准,选取2019年6月~2021年6月江南大学附属医院女性乳腺癌患者101例。

病例筛选条件:①病理诊断为乳腺恶性肿瘤,乳腺癌术后I~III期接受辅助化疗或新辅助化疗患者;②化疗方案为A(E)C-T方案[多柔比星(表柔比星)联合环磷酰胺序贯DTX 100 mg·m<sup>-2</sup>]或TC(DTX 75 mg·m<sup>-2</sup>联合环磷酰胺)方案;③年龄20~80岁之间;④心、肾、肝、肺功能正常;⑤体力状况评分0~2分;⑥血常规结果取自于化疗后2~28 d,若多次复查,取最低一次作为骨髓抑制结果。

作者简介 徐云云,女,主管药师 E-mail: 1135580298@qq.com  
\*通信作者 谢冰雪,女,主管药师 E-mail: xiebingxue\_ok@126.com  
收稿日期 2023-03-24 修回日期 2023-08-03

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 患者均使用 A(E)C→T 或 TC 治疗方案一线化疗,每周第 1 天 DTX 静脉滴注 1 h; 21 天为 1 周期。

### 1.2.2 采血点的设计及治疗药物浓度监测

采血点的设计<sup>[4]</sup>:监测血样 1 于 DTX 滴注结束前 10 min~滴注结束采集;监测血样 2 于 DTX 滴注结束后 30~60 min 内采集。两份血样的采集量均为 2~3 mL,置于 EDTA 抗凝采血管中,3000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,取 200 μL 血浆置入离心管内,于 2~8℃ 冷藏待测。同时详细记录患者的采血时间点,用于稳态 AUC 计算。

实验方法:采用多西紫杉醇检测试剂盒[复兴诊断科技(泰州)有限公司]胶乳免疫比浊法测定患者静脉输注 DTX 后的血药浓度,采用 MyCare 药物暴露计算软件(Saladax 公司)计算 DTX 稳态 AUC。

**1.2.3 血液学毒性相关性评估** 化疗后骨髓抑制分级采用世界卫生组织抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准,即 0 级:白细胞计数  $\geq 4.0 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数  $\geq 2.0 \times 10^9/L$ ,血红蛋白  $\geq 110 g \cdot L^{-1}$ ,血小板计数  $\geq 100 \times 10^9/L$ ; I 级:白细胞计数  $(3.0 \sim 3.9) \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数  $(1.5 \sim 1.9) \times 10^9/L$ ,血红蛋白  $95 \sim 109 g \cdot L^{-1}$ ,血小板计数  $(75 \sim 99) \times 10^9/L$ ; II 级:白细胞计数  $(2.0 \sim 2.9) \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数  $(1.0 \sim 1.4) \times 10^9/L$ ,血红蛋白  $80 \sim 94 g \cdot L^{-1}$ ,血小板计数  $(50 \sim 74) \times 10^9/L$ ; III 级:白细胞计数  $(1.0 \sim 1.9) \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数  $(0.5 \sim 0.9) \times 10^9/L$ ,血红蛋白  $65 \sim 79 g \cdot L^{-1}$ ,血小板计数  $(25 \sim 49) \times 10^9/L$ ; IV 级:白细胞计数  $< 1.0 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数  $< 0.5 \times 10^9/L$ ,血红蛋白  $< 65 g \cdot L^{-1}$ ,血小板计数  $< 25 \times 10^9/L$ 。

对 101 例患者进行血液毒性进行统计分析,分析稳态 AUC 与血液毒性是否存在相关性。

**1.2.4 对于安全窗内患者进行是否使用粒细胞刺激因子进行评估** 评估在安全窗范围内,是否使用 G-CSF 者之间骨髓抑制发生率的差异。

## 1.3 统计学方法

数据说明:①若患者化疗前呈现骨髓抑制状态,则此次化疗后骨髓抑制程度认定为化疗后-化疗前骨髓抑制级别;②稳态 AUC 计算结果,对于血药浓度较低患者,低于计算限制下限数据无法计算出具体数值,标记为稳态 AUC  $< 1 mg \cdot h \cdot L^{-1}$ ,用于统计分析时,按 1 进行统计。

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析,计量资料用  $(\bar{x} \pm s)$  表示。服从正态分布的数据比较采用 *t*

检验,不服从正态分布的数据采用非参数检验,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况

共收集患者数据 101 例,平均年龄为  $(55.70 \pm 10.58)$  岁;A(E)C-T 56 例,TC 45 例;临床诊断为乳腺癌术后 I~III 期接受辅助化疗或新辅助化疗患者;化疗次数为 1~4 次[A(E)C-T 按 DTX 开始起计算];未预防性使用 G-CSF 患者 11 例,一级预防患者 83 例,二级预防患者 7 例。

### 2.2 DTX 稳态 AUC 分布情况

所有患者均完成了标准剂量的 DTX 静脉滴注。监测血样 1 浓度范围为 295~1300 ng·mL<sup>-1</sup>,监测血样 2 浓度范围为 34~345 ng·mL<sup>-1</sup>,经计算,患者稳态 AUC 范围为  $(<1.0 \sim 3.0) mg \cdot h \cdot L^{-1}$ ,平均值为  $(1.59 \pm 0.46) mg \cdot h \cdot L^{-1}$ ,个体间最大差距大于 3 倍,见图 1。患者间稳态 AUC 的变异系数 (coefficient of variation, CV%) 为 29%,可见基于体表面积给药的 DTX 血药浓度稳态 AUC 差异较大。

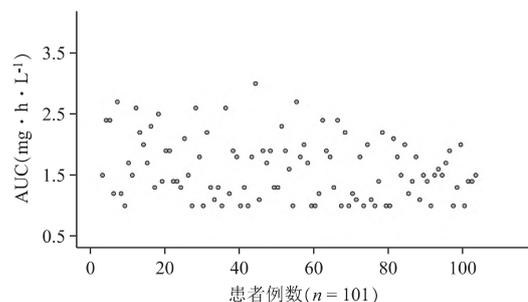


图 1 乳腺癌患者稳态 AUC 分布情况

### 2.3 骨髓抑制发生情况

本研究中 89% 的患者化疗后应用重组人粒细胞刺激因子 (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)  $2 \sim 5 \mu g \cdot kg^{-1}$  或聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子 (pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, PEG-rhG-CSF) 6 mg 进行一级或二级预防,其中,82.2% (83/101) 患者接受了一级预防,6.9% (7/101) 患者接受了二级预防。骨髓抑制发生率为 17.8% (18/101),严重骨髓抑制发生率为 5.9% (6/101)。0~II 度骨髓抑制与 III~IV 度骨髓抑制患者稳态 AUC 之间差异存在统计学意义 ( $P = 0.033$ ),0~II 度骨髓抑制患者稳态 AUC 为  $(1.56 \pm 0.46) mg \cdot h \cdot L^{-1}$ ,III~IV 度稳态 AUC 为  $(1.93 \pm 0.17) mg \cdot h \cdot L^{-1}$ ,不同程度骨髓抑制患者稳态 AUC 值见表 1。

表 1 不同程度骨髓抑制患者稳态 AUC 范围 (n = 101)

骨髓抑制程度	n	占比 (%)	稳态 AUC 范围(mg·h·L <sup>-1</sup> )
0 度	83	82.2	<1.0~2.4
I~II 度	12	11.9	1.3~2.6
III~IV 度	6	5.9	1.7~2.1

## 2.4 DTX 安全窗的推算

参照多西紫杉醇检测试剂盒[复兴诊断科技(泰州)有限公司]提供的 DTX 参考范围进行稳态 AUC 分组,该公司采用四分位法对来源于 25 家综合三甲医院和肿瘤专科医院的临床数据进行分析,将 DTX 分为<1 mg·h·L<sup>-1</sup>、1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup>、1.7~2.5 mg·h·L<sup>-1</sup>、2.6~3.0 mg·h·L<sup>-1</sup>及>3.0 mg·h·L<sup>-1</sup>组,由于本研究中并未出现>3.0 mg·h·L<sup>-1</sup>,因此将数据分为<1 mg·h·L<sup>-1</sup>、1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup>、1.7~2.5 mg·h·L<sup>-1</sup>、2.6~3.0 mg·h·L<sup>-1</sup>组进行分析。稳态 AUC 与骨髓抑制发生频率相关性见表 2。统计分析结果显示稳态 AUC ≤ 1.6 mg·h·L<sup>-1</sup> 与稳态 AUC ≥ 1.7 mg·h·L<sup>-1</sup> 严重骨髓抑制发生率差异存在统计学意义(P=0.017),不同稳态范围之间骨髓抑制的发生率差异存在统计学意义(P=0.006),因此,稳态 AUC ≤ 1.6 mg·h·L<sup>-1</sup> 患者出现严重血液毒性风险更低,但从治疗药物浓度监测的经验来讲,浓度过低有可能导致疗效不足,因此推荐稳态 AUC ≥ 1 mg·h·L<sup>-1</sup> 作为参考下限。综上所述,DTX 安全窗推荐范围为 1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup>。

表 2 AUC 与骨髓抑制发生频率相关性 (n = 101)

稳态 AUC 参考范围 (mg·h·L <sup>-1</sup> )	化疗人次	是否预防应用 G-CSF(n)		骨髓抑制发生率 (%)	严重骨髓抑制发生率 (%)
		是	否		
<1	12	11	1	0(0/12)	0(0/12)
1~1.6	44	37	7	15.9(7/44)	0(0/44)
1.7~2.5	42	39	3	21.4(9/42)	14.3(6/42)
2.6~3.0	3	3	0	66.7(2/3)	0(0/3)

## 2.5 对于 DTX 稳态 AUC 1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup> 时 G-CSF 的应用

本研究对 DTX 稳态 AUC 1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup> 的 44 例患者进行分析,其中 7 例未使用 G-CSF 患者中 1 例发生骨髓抑制现象,37 例使用 G-CSF 患者中 6 例出现骨髓抑制,卡方检验结果显示 P=0.693。

## 3 讨论

根据《CSCO 乳腺癌诊疗指南》(2020 年)<sup>[2]</sup>,A(E)C-T(1A)及 TC(1A)方案为乳腺癌术后常见辅助化疗方案,DTX 在改善患者预后方面起了重要作用。然而,DTX 血液毒性显著,研究报道<sup>[2]</sup>,23.4%的患者在 DTX 化疗中呈现出 IV 级毒副作用,并呈现剂

量限制性<sup>[4]</sup>。目前,针对 DTX 出现严重骨髓抑制的现象,可预防性应用 G-CSF,因此严重骨髓抑制发生率大大降低(1%~7%)<sup>[9-11]</sup>。根据《肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识》(2019 年),TC 方案及 AC-T 方案伴有高危因素患者可进行一级预防;而对于既往发生过 FN 患者可进行二级预防。本研究中 89% 的患者化疗后应用 rhG-CSF 或 PEG-rhG-CSF 进行一级或二级预防,其中,82.2%(83/101) 患者接受了一级预防,6.9%(7/101) 患者接受了二级预防。骨髓抑制患者发生率为 17.8%(18/101),严重骨髓抑制发生率为 5.9%(6/101),但与实际严重不良反应上报数据比较,此数据可能略高于临床实际情况,可能原因为临床医师开具治疗药物浓度监测时,多考虑为具有高危因素患者开具,因此发生率略高于正常数值。

基于体表面积(body surface area,BSA)制定的给药剂量由于患者个体差异可使其药代动力学表征药时稳态 AUC 差距最高可达到 7 倍,总体清除率(clearance,CL)差距最高可达到 10 倍<sup>[12]</sup>。本研究中个体间最大差距大于 3 倍,见图 1,由于数据中存在稳态 AUC < 1 mg·h·L<sup>-1</sup> 的情况,而这部分数据由于 DTX 血药浓度较低,低于计算限制下限数据无法计算出具体稳态 AUC 数值,因此只能得出个体间最大差距大于 3 倍的结论。本研究患者间稳态 AUC 的 CV% 大于 29%,可见基于 BSA 给药的 DTX 血药浓度稳态 AUC 差异较大。0~II 级骨髓抑制与 III~IV 级骨髓抑制的患者之间稳态 AUC 差异存在统计学意义。

基于 DTX 剂量与稳态 AUC 的相关性研究众多,但是稳态 AUC 的波动范围却不尽相同(见表 3)。目前,临床上应用的参考范围为试剂公司推荐的 1.7~2.5 mg·h·L<sup>-1</sup>,但此范围与临床实践存在一定的差异,从研究统计结果来看,乳腺癌患者 DTX 的稳态 AUC 参考范围相对较低,更符合临床工作实践。此外,此研究提供了每段参考范围骨髓抑制发生频率,医生可通过血液毒性发生频率对患者进行评估,从而作出更精准的预判。

对于稳态 AUC < 1 mg·h·L<sup>-1</sup> 的患者,并未发现骨髓抑制发生,但稳态 AUC 较低考虑可能影响疗效<sup>[8]</sup>。研究者接下来拟通过将新辅助化疗患者作为研究对象,新辅助化疗可更为直观地评估肿瘤缩小情况,进而分析稳态 AUC 与疗效之间的关联性。综合疗效及骨髓抑制发生率,本研究推荐乳腺癌患者 DTX 安全窗为 1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup>。

对于 DTX 稳态 AUC 介于 1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup> 的患

表 3 多西他赛稳态 AUC 范围值

文献	n	计量范围 (mg·m <sup>-2</sup> )	稳态 AUC (mg·h·L <sup>-1</sup> )	CL (L·h <sup>-1</sup> ·m <sup>2</sup> ) <sup>*</sup>	种族
EXTRA JM, et al <sup>[13]</sup>	65	100	5.93 ± 1.79	-	NA
BURRIS H, et al <sup>[14]</sup>	58	5~115	5.9 ± 1.9	18.3 ± 5.4	NA
TAGUCHI T, et al <sup>[15]</sup>	27	10~90	2.44 ± 0.83	-	Japanese
YAMAMOTO N, et al <sup>[16]</sup>	29	60	2.66 ± 0.91	24.5 ± 6.4	Japanese
ROSING H, et al <sup>[17]</sup>	24	100	3.1 ± 0.9	34.8 ± 9.3	NA
TEN TIJE AJ, et al <sup>[18]</sup>	51	75	6.01 ± 3.23	15.4 ± 6.94	White/ Black
MINAMI H, et al <sup>[9]</sup>	69	60	2.68	29.4	Jpanaese

注: \*MINAMI H, et al 试验项目 CL 单位为 L·h<sup>-1</sup>

者,临床药师研究分析能否避免采用 G-CSF 进行预防。指南指出对于高 FN 发生风险的患者, FN 发生风险超过 20%, 中 FN 发生风险患者, FN 发生率为 10%~20%, 因此仍有 80% 左右患者可能无需预防性应用 G-CSF。本研究对于 DTX 稳态 AUC 1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup> 的 44 例患者进行分析, 并未发现预防性应用 G-CSF 组与非预防使用组存在显著性差异, 然而, 研究病例数量有限, 研究者拟通过进一步扩大样本量以明确此观点。rhG-CSF 一定程度上增加了患者经济负担, 尤其是 PEG-rhG-CSF, 价格昂贵, 随着医保政策的更新, 降低患者平均费用成为一项重要的医疗评估指标, 若通过治疗药物监测的方法为患者节约医疗费用, 则有利于医保政策实施。同时, G-CSF 的应用可能增加不良反应发生风险。根据注射用重组人粒细胞刺激因子说明书, 9.6% 的患者可能发生不良反应, 其中以发热以及背痛、骨痛等为显著; 此外, 有研究认为乳腺癌患者应用 G-CSF 可能使治疗相关性血液系统肿瘤风险升高, 这些血液系统肿瘤包括急性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征以及急性淋巴细胞白血病/淋巴细胞淋巴瘤<sup>[9]</sup>, 若通过治疗药物监测方式避免患者非必要 G-CSF 应用, 则可降低此类严重不良事件发生风险。综上所述, 本研究认为 DTX 安全窗参考范围为稳态 AUC 1~1.6 mg·h·L<sup>-1</sup>, 在此参考范围内, 患者可考虑无需预防性应用粒细胞刺激因子, 此结论仍需进一步扩大样本量进行评估。

### 参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] 赫捷, 李进. 中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南[M]. 人民卫生出版社, 2020: 5.
- [3] 顾海娟, 倪美鑫, 卫榕, 等. 多西他赛治疗药物监测在晚期非小细胞肺癌化疗中的应用[J]. *药学与临床研*

究, 2017, 25(3): 253-6.

- [4] ENGELS FK, LOOS WJ, VAN DER BOL JM, et al. Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing: a randomized pharmacokinetic study [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(2): 353-62.
- [5] MINAMI H, KAWADA K, SASAKI Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of protein-unbound docetaxel in cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(3): 235-41.
- [6] GOH BC, LEE SC, WANG LZ, et al. Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(17): 3683-90.
- [7] BRUNO R, VIVIER N, VEYRAT-FOLLET C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel [J]. *Invest New Drugs*, 2001, 19(2): 163-9.
- [8] SUN N, SHEN B, ZHU J, et al. Clinical application of the AUC-guided dosage adjustment of docetaxel-based chemotherapy for patients with solid tumours: a single centre, prospective and randomised control study [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 226.
- [9] JABAGI MJ, VEY N, GONCALVES A, et al. Risk of secondary hematologic malignancies associated with breast cancer chemotherapy and G-CSF support: a nationwide population-based cohort[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(2): 375-84.
- [10] PAWLOSKI PA, LARSEN M, THORESEN A, et al. Pegfilgrastim use and bone pain: a cohort study of community-based cancer patients [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(3): 423-9.
- [11] MATTEO L, LUCIA DM, ANDREA B, et al. The five "Ws" for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs) [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(1): 112-28.
- [12] 毛英杰, 王亚兰, 张莹. 多西他赛用于三阴性乳腺癌的药代动力学及药效学研究 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2017, 4(30): 319-22.
- [13] EXTRA JM, ROUSSEAU F, BRUNO R, et al. Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) given as a short intravenous infusion[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(5): 1037-42.
- [14] BURRIS H, IRVIN R, KUHN J, et al. Phase I clinical trial of taxotere administered as either a 2-hour or 6-hour intravenous infusion[J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(5): 950-8.
- [15] TAGUCHI T, FURUE H, NIITANI H, et al. Phase I clinical trial of RP 56976 (docetaxel) a new anti-

- cancer drug [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1994, 21(12): 1997-2005.
- [16] YAMAMOTO N, TAMURA T, KAMIYA Y, et al. Correlation between docetaxel clearance and estimated cytochrome P450 activity by urinary metabolite of exogenous cortisol[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(11): 2301-8.
- [17] ROSING H, LUSTIG V, VAN WARMERDAM LJ, et al. Pharmacokinetics and metabolism of docetaxel administered as a 1-h intravenous infusion [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2000, 45(3): 213-8.
- [18] TEN TIJE AJ, VERWEIJ J, CARDUCCI MA, et al. Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6): 1070-7.

## Safety Window Study on Correlation Between Docetaxel Homeostasis AUC and Myelosuppression in Breast Cancer Patients

XU Yunyun<sup>1</sup>, CAO Lujian<sup>2</sup>, XIE Bingxue<sup>3\*</sup>, YAO Ying<sup>3</sup>, YUAN Wenbo<sup>3</sup>, LU Zihong<sup>3</sup>, JIANG Sunmin<sup>3</sup>, YIN Di<sup>3</sup>, WANG Dongxu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214000, China; <sup>2</sup>Wuxi Experimental Center for Drug, Wuxi 214000, China; <sup>3</sup>Department of Pharmacy, Wuxi Maternity and Child Health Care Hospital, Women's Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214002, China

**ABSTRACT** **Objective:** To determine the therapeutic window AUC in breast cancer patients and discuss on its correlation with myelosuppression through retrospective analysis. **Methods:** A total of 101 breast cancer patients pathologically diagnosed as stage I - III receiving adjuvant or neoadjuvant chemotherapy during June 2019 to June 2021 were selected. The AUC values of docetaxel were calculated by the Mycare software and statistically analyzed. **Results:** When the therapeutic window reference range was 1 - 1.6 mg·h·L<sup>-1</sup>, no severe myelosuppression was found and the incidence rate of I - II degree myelosuppression was 15.9%. When the reference range was 1.7 - 2.5 mg·h·L<sup>-1</sup>, the incidence of myelosuppression was 21.4%, with severe myelosuppression at 14.2%. When the reference range was 2.5 - 3.0 mg·h·L<sup>-1</sup>, the incidence of myelosuppression was 66.7%. In addition, there was no significant difference between the prophylactic administration of granulocyte stimulating factor and the non-prophylactic application for patients within the reference range of 1 - 1.6 mg·h·L<sup>-1</sup> ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The optimal treatment window reference range of docetaxel is 1 - 1.6 mg·h·L<sup>-1</sup>, within which patients need no prophylaxis with granulocyte-stimulating factor. **KEY WORDS** Docetaxel; Area under the curve; Myelosuppression; Granulocyte colony-stimulating factor

欢迎订阅 2024 年《药学与临床研究》期刊

欢迎广大受众向本刊赐稿  
欢迎企事业单位在本刊展登广告