

乳腺癌患者化疗所致发热性中性粒细胞减少症的预防和治疗进展

刘丹丽^{1,2}, 邵喜英², 罗奇^{1,2}, 王晓稼²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: 发热性中性粒细胞减少症是化疗所致的严重不良反应之一, 使患者住院治疗周期延长, 住院费用显著增加, 同时影响化疗疗效。本文主要对乳腺癌患者化疗所致的发热性中性粒细胞减少症的风险评估、影响因素, 以及集落刺激因子及抗菌药物的预防和治疗作一综述。

关键词: 乳腺癌; 发热性中性粒细胞减少症; 集落刺激因子

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2015)09-0779-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.09.A015

Progress in Prevention and Treatment of Chemotherapy-induced Febrile Neutropenia in Patients with Breast Cancer

LIU Dan-li^{1,2}, SHAO Xi-ying², LUO Qi^{1,2}, et al.

(1. Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China;

2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Febrile neutropenia was one of the most serious adverse reactions caused by chemotherapy, which extended the hospitalization period and significantly increased hospitalization expenses, reduced the efficacy of chemotherapy. This review focused on making a brief description and prospect of the risk evaluation, influence factors, prevention and treatment of colony stimulating factors and antibacterials of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with breast cancer.

Key words: breast cancer; febrile neutropenia; colony stimulating factors

化疗是乳腺癌综合治疗的主要手段之一, 术后辅助化疗已成为其标准治疗的重要部分, 可明显降低乳腺癌患者的复发率, 并使死亡危险减少 15% 以上, 其中剂量密集型与剂量强度型化疗方案可使辅助化疗的临床获益更多, 显著提高患者的无病生存期和总生存期。近年来的 Meta 分析也表明, 在乳腺癌术后辅助化疗方案实施中, 只有按期与足量的方案才能保证疗效, 如果方案延期超过 15 天 (或者 2 周) 以及剂量降低到预定剂量的 85% 以下, 则辅助化疗疗效明显降低。但在乳腺癌辅助化疗强调剂量强度和剂量密度的同时, 也增加了患者骨髓抑制的发生率与严重程度, 大多数患者会出现 III~IV 度白细胞降低, 甚至发热性中性粒细胞减少症 (febrile neutropenia, FN), 其中 FN 是化疗所致粒细胞减少症的严重后果, 可导致化疗药物剂量降低和周期延长, 住

院治疗时间延长, 甚至危及生命的感染率增加, 最终使死亡范围从 4% 增加到 21%。因此, 2013 年起美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南将两个剂量密度的序贯方案作为乳腺癌术后辅助化疗优先方案的同时强调给予粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 支持治疗。临床上应用 G-CSF 和抗生素可加速中性粒细胞的恢复, 缩短抗生素的治疗和住院时间, 从而改善患者生存。

1 发热性中性粒细胞减少症的危险因素及评估

化疗所致中性粒细胞减少症是化疗药物常见的剂量限制性毒性, 常表现为中性粒细胞绝对值 (absolute neutrophil count, ANC) 的下降, 甚至中性粒细胞缺乏症, 使患者易出现发热等炎症反应, 是导致肿

收稿日期: 2014-11-27; 修回日期: 2015-04-02

基金项目: 浙江省中医药重点研究项目 (2015ZZ004)

通讯作者: 王晓稼, wxiaojia0803@163.com

瘤患者发生严重感染甚至死亡的重要原因之一。中性粒细胞减少症诊断标准为:中性粒细胞 $<2.0\times 10^9/L$,其中中性粒细胞 $<0.5\times 10^9/L$ 定义为中性粒细胞缺乏症。而 FN 定义为:单次口表体温 $\geq 38.3^{\circ}C$ 或 $\geq 38.0^{\circ}C$ 持续 1h 以上,同时 ANC $<500/mcl$ ($0.5\times 10^9/L$)或 ANC $<1000/mcl$ ($1.0\times 10^9/L$),但预计在随后的 48h 后将下降至 $\leq 500/mcl$ ($0.5\times 10^9/L$)。

接受化疗的肿瘤患者发生 FN 的风险分级为:高度:FN 风险 $>20\%$;中度:FN 风险 $10\%\sim 20\%$;低度:FN 风险 $<10\%$ 。FN 的危险因素主要有患者相关因素(年龄、体力状况、既往发生过 FN 等)、疾病相关因素(骨髓侵犯、肿瘤类型、骨髓抑制既往史等)和治疗相关因素(骨髓放疗、治疗方案、治疗目的等)。评估 FN 的危险因素有助于针对高危患者预防性应用 CSFs 并可减少 FN 的发生率。20%的 FN 风险界定被美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)和欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)作为初级预防性应用集落刺激因子(CSFs)的一种可接受的、具有成本效益的指征。

肿瘤患者在每个化疗周期之前均应参照 2014 版 NCCN 骨髓生长因子指南中 FN 的风险评估标准重新评估 FN 的风险。FN 风险评估主要是依据临床治疗方案和个人的风险因素,在大多数患者中个人的风险因素可能被用来确定 FN 风险是否大于 20% ^[1]。在高风险患者中有针对性地采用 CSFs 的预防策略可能有助于降低严重的治疗相关并发症的频率,中度风险的患者应根据患者自身相关因素,决定是否使用 CSFs,低危患者应尽量减少不必要的 CSFs 支持治疗,以降低医疗成本。在计划制定方案的时候需要特别注意 FN 风险因素或其他影响预后的因素^[2,3]。FN 的死亡风险随着患者特征、肿瘤类型、合并症的数目和感染并发症等因素的增多而增加。我们还需要大规模的前瞻性临床试验来观察发生 FN 的真正风险因素,并提供最佳的初级预防性应用 G-CSF^[4]策略。

2 乳腺癌化疗相关的发热性中性粒细胞减少症

乳腺癌患者化疗后发生骨髓抑制的主要危险因

素有年龄(≥ 65 岁)、BMI(BMI $<23\text{ kg/m}^2$ FN 风险增加 4.4 倍)、骨髓侵犯、化疗方案/剂量、肿瘤分期等。来自加拿大的一项回顾性分析表明,接受辅助化疗的早期乳腺癌患者中,化疗方案是化疗所致 FN 最重要的预测因子^[5]。与 FN 风险相关的化疗方案主要有以下几类:(1)高度风险:多西他赛+赫赛汀(转移或复发性乳腺癌)、剂量密集型 AC-T 辅助化疗(“多柔比星+环磷酰胺”序贯每周或双周紫杉醇)、TAC 辅助化疗(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺)、TC 辅助化疗(多西他赛+环磷酰胺)等;(2)中度风险:单药多西他赛 3 周方案、传统的辅助 CMF(环磷酰胺+甲氨蝶呤+5-氟尿嘧啶)、AC-T 辅助化疗(三周方案“多柔比星+环磷酰胺”序贯多西他赛)、AC-TH 辅助化疗(三周方案“多柔比星+环磷酰胺”序贯“多西他赛+赫赛汀”)、FEC-T(三周方案“多柔比星+环磷酰胺+5-氟尿嘧啶”序贯多西他赛)等。若两个不同的化疗方案对患者有相同的疗效,则应选择 FN 风险较低的方案。若应用 FN 的风险较大的化疗方案,患者大多数情况下需要住院治疗,G-CSF 和抗生素的预防性应用应根据患者具体情况而定^[6,7]。年龄是一个重要且独立的发生 FN 的患者自身相关因素,表明老年乳腺癌患者在开始化疗时 FN 的风险更高。在老年乳腺癌患者中,序贯治疗比联合治疗耐受性好,在 G-CSF 的支持下剂量密集型的序贯治疗也有很好的耐受性^[8]。

剂量密度型 AC-T 的乳腺癌辅助化疗方案、发生 FN 风险 $>20\%$ 。在局部晚期乳腺癌中应用紫杉类化疗药物可明显改善患者预后,但是重度骨髓抑制的发生率高达 71.4% ^[9]。即使白蛋白结合型紫杉醇治疗后出现 III~IV 度中性粒细胞减少的发生率达到 47.8% ,经 G-CSF 支持治疗后可继续完成治疗,因此可作为晚期复治乳腺癌的解救化疗方案^[10]。对早期乳腺癌患者的两项研究表明,新加坡国立癌症中心接受 AC 方案化疗的患者中 FN 的发生率为 13.8% ,其中有 65% 的患者 FN 发生在化疗的第一周期。马来西亚大学医学中心以紫杉类为基础的辅助化疗,其 FN 的发生率 $>10\%$ 。因两方案中 FN 发生风险均 $<20\%$,临床指南并不推荐初级预防性应用 G-CSF,但若患者有任何其他 FN 的风险因素时,均应该考虑初级预防性应用 G-CSF^[11,12]。Sara 等对 211 例成年乳腺癌患者进行的一项单中心、回顾性研究表明,

约20%的患者在化疗的第1个周期发生中性粒细胞减少。约60%的新辅助化疗患者在化疗的第1个周期发生FN。如果患者继续接受全剂量化疗而不加支持治疗,化疗1个周期后中性粒细胞减少事件的风险并不会减少^[13]。一些乳腺癌高风险亚组,如阳性淋巴结超过10个、年轻或者绝经前、三阴性(ER、PR、Her-2均阴性),常常需要应用高剂量或密度化疗方案改善无病生存(disease-free survival,DFS)和总生存(overall survival,OS),但应及时预防性应用G-CSF支持治疗。对于已发生过严重中性粒细胞减少症的乳腺癌患者,在辅助化疗时更需要及时应用G-CSF的支持并严密监测血象^[14]。有下列慢性合并症的乳腺癌患者,如充血性心力衰竭、风湿性疾病、甲状腺疾病、既往患有癌症、曾有中性粒细胞减少症和肝肾功能不全等发生FN风险明显增加,所以即使其FN风险评估在10%~20%之间,也应接受G-CSF预防性支持治疗^[15]。

3 集落刺激因子的应用

3.1 临床上常用的集落刺激因子

CSFs是一种细胞因子,通常作用于骨髓微环境,刺激骨髓细胞重建和造血干细胞动员,选择性促进中性粒细胞祖细胞的生长和成熟,同时可增加骨髓血细胞的抗感染能力,在临床上被广泛应用于造血系统的修复。此外,G-CSF的应用能确保淋巴结阳性的乳腺癌患者剂量密集型方案辅助化疗的按期完成,进一步提高患者的DFS和OS。临床上常用于治疗非髓性恶性肿瘤患者的G-CSF主要有重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte-colony stimulating factor,rhG-CSF,如Filgrastim,FIL等)和聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(polyethylene glycol-recombinant human granulocyte-colony stimulating factor,PEG-rhG-CSF,如Pegfilgrastim,PEG等),其使用方法可参照NCCN骨髓生长因子指南,但G-CSF的应用应基于医生的经验和对患者的评估选择最合适的治疗^[16]。其中FIL为短效制剂,需每日给药,PEG为长效制剂,通过连接一个20kDa的聚乙二醇分子到FIL蛋白的N末端而制成,具有独特的药代动力学和药效特点:①较长的血浆半衰期;②更强的体内活性和稳定性;③较高的生

物利用度;④具有长效型制剂的应用潜力。PEG可以简化治疗方案,提高患者治疗效果的剂量和依从性^[17]。Ⅱ~Ⅲ期临床研究表明,在疗效与副反应相似的前提下,优先选择PEG,其每个周期只需用药一次,即可较好地预防化疗引起的中性粒细胞减少症,并通过确保其足量应用来减少血液学毒性的持续和发生率^[18,19]。研究数据表明PEG-rhG-CSF与每日rhG-CSF相比,均能够有效降低接受化疗的实体瘤患者中性粒细胞减少症及中性粒细胞减少症事件的发生率,PEG固定6mg的剂量为接受剂量密集型化疗的乳腺癌患者提供了足够的中性粒细胞支持^[20,21]。Weycker等进行的回顾性研究表明,在接受骨髓毒性化疗的患者中,短疗程(<7天)rhG-CSF的预防性应用与长疗程(≥7天)相比,增加了化疗所致中性粒细胞减少症的风险,因此预后更差^[22]。

3.2 集落刺激因子的预防性应用

临床研究证实,CSFs预防性应用可使剂量密集型和剂量强度型化疗方案,非髓性恶性肿瘤患者化疗期间中性粒细胞减少症及FN的发生率明显降低,并可减少与FN相关的住院率及高风险FN患者的死亡率。CSFs预防性应用需在化疗后48~72h开始使用。CSFs的预防性应用包括初级预防和二级预防,应基于各种风险因素的综合评估。大多数国际指南(American Society of Clinical Oncology,National Comprehensive Cancer Network,and Cancer Care Ontario)推荐在化疗第1周期FN风险评估≥20%的患者应初级预防性应用CSFs,对于FN风险较低但在后续化疗中发生FN事件或剂量限制性中性粒细胞减少性事件的患者,在后续的化疗中应作为高风险因素来考虑并可二级预防性应用CSFs,可有效控制化疗所致的骨髓抑制,以维持化疗剂量密度,防止化疗方案延期,并减少中性粒细胞减少相关的并发症,同时对血红蛋白和血小板水平无影响,最终控制感染发生,节约治疗费用^[23-24]。

来自加拿大的回顾性分析提示,在初级预防中rhG-CSF和PEG-rhG-CSF的应用均占42%,在二级预防中分别占37%和41%,但两者的使用比例会随着肿瘤的类型和化疗方案的不同而存在差异。有18%患者在接受rhG-CSF期间至少会发生1次FN事件,而这些患者中有90%会出现与FN有关的住院^[25]。与rhG-CSF相比,PEG-rhG-CSF的初级预防可

进一步降低 1/3 的 FN 发生率,减少静脉应用抗生素并可以节省费用,从而降低死亡率^[26]。因此,临床上对于中度或高度 FN 风险的乳腺癌患者,于化疗的第 1 周期即给予初级预防性应用 PEG-rhG-CSF,可使患者剂量减少 $\geq 15\%$ 的发生率和 FN 相关的住院率显著降低^[27]。Younis 和 Assi 等的研究表明,乳腺癌患者使用多西他赛为基础的辅助化疗方案(如 TC、FEC-D)与 FN 高风险相关,未使用与使用初级 G-CSF 预防 FN 的发生率分别为 29%~31%和 7%~9%,使用 G-CSF 可使 FN 发生率整体减少 74%,所以在应用 TC、FEC-D 辅助化疗时应初级预防性应用 G-CSF^[28,31]。Aarts 等^[32,33]进行的开放、随机、III 期研究发现对于 FN 风险 $>20\%$ 乳腺癌患者,如果 G-CSF 的初级预防仅用于化疗前 2 个周期时, FN 的发生率是应用于全部化疗周期的 3 倍,因此对于任何具有 FN 高风险因素的患者,若在一开始初级预防性应用 G-CSF,只要化疗方案不变,应持续应用于所有化疗周期。

3.3 集落刺激因子的治疗性应用

治疗性 G-CSF 应用是指患者发生 III~IV 度中性粒细胞减少症或 FN 事件时应用 G-CSF,以帮助恢复骨髓造血功能,动员外周血干细胞收获,最终缩短 FN 的持续时间并改善感染的结局。Sveikata 等^[34]的研究表明,在接受联合化疗方案治疗的转移性乳腺癌患者中, G-CSF 有很好的耐受性,可有效地降低 FN 的风险及 FN 相关的并发症。对于已发生 FN 且使用广谱抗生素治疗的患者, CSFs 治疗性应用可显著缩短 FN 的持续时间,并降低感染的严重程度,进而减少感染相关的死亡风险^[35,36]。来自新加坡国立癌症中心的一项单中心、前瞻性队列研究表明,与不接受 G-CSF 治疗的患者相比,接受 G-CSF 辅助治疗的实体瘤患者可明显降低中性粒细胞减少相关的死亡率(2.4% vs 8.4%)^[37]。

4 抗菌药物的应用

中性粒细胞减少是化疗后患者发生重度感染的主要原因之一,其机制为中性粒细胞的减少导致机体抗菌能力下降,使感染机会增加^[38]。患者化疗期间白细胞降至 $1.0 \times 10^9/L$ 以下并持续 5d 以上时,重度细菌、真菌或病毒感染的发生率高达 90%。临床上

主要表现为菌血症、泌尿道感染、胃肠道感染、蜂窝织炎、口咽部感染、肺炎和其他部位感染。中性粒细胞降低的程度及持续时间与继发感染的机会成正比。当 $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ 时,感染发生率呈比例增加; $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 时,败血症和播散性真菌感染的风险也相应增高;当 $ANC < 0.1 \times 10^9/L$ 连续 3 周可使所有患者发生感染,连续 6 周则可使感染的致死率达 80%。因此, FN 是乳腺癌辅助化疗最常见的潜在致死性并发症,其死亡率近 5%,若合并革兰阴性菌感染,死亡率可增至 18%。在我国医疗环境下, $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 时,感染发生率可达 95.3%~98.1%, 抗生素的预防性应用可减少感染的发生风险^[39,40]。

近期 ASCO 指南建议,仅在长期患有严重中性粒细胞减少症的患者中预防性应用抗生素。若患者预计 $ANC < 0.1 \times 10^9/L$ 的时间超过 7 天或者有其他严重的高风险症状,则应使用抗菌和抗真菌预防措施,优先选择的预防性抗菌药物是口服给药或者全身吸收的氟喹诺酮类药物,预防性抗真菌药物优先选择口服三唑类(如果有 $>6\%$ 侵入性的曲霉病则使用活动性的三唑类)^[41,42]。患者应在 FN 发生后 1 小时内接受初始剂量的经验性抗生素治疗,而且需要持续监测 4 小时以确定其稳定性。初始治疗 3~5 天后应再次评估,若患者持续发热或症状加重则需更换抗生素、加用美罗培南或者抗真菌治疗,抗菌治疗直到 ANC 恢复正常。众多研究表明,对于不明原因发热或微生物感染的患者,其治疗至少持续 7 天,其中至少有 4~5 天为无发热期。若患者 ≥ 48 小时无发热且血流动力学稳定,可选择在静脉应用经验性抗生素治疗 ≥ 72 小时后停止应用,而与中性粒细胞减少的预期持续时间无关^[43]。由于细菌培养假阴性的发生率较高,且致病菌和感染灶具有不确定性,因此,初始经验性抗菌药物的应用具有举足轻重的作用。

5 总结及展望

化疗在乳腺癌的综合治疗中起着不可替代的作用,目前预防性 G-CSF 支持的剂量密度型化疗方案已作为早期乳腺癌患者的标准治疗。但其骨髓抑制率也随之增加,尤其是 III~IV 度中性粒细胞减少症,成为感染的危险因素之一,使死亡率明显提高。医师

及早识别发生 FN 的个人风险因素,并制定合适的对抗 FN 的预防策略可最大限度地提高系统性化疗的目标。因此,预计发生 FN 风险>20%的乳腺癌患者应在化疗第 1 个周期初级预防性应用 CSFs,对于已发生 FN 的患者还需联合应用抗生素。长效 CSFs 疗效确切,可避免患者频繁采血,减轻患者痛苦,与短效制剂相比,能更有效地预防化疗所致的 FN,但由于其价格昂贵,在一定程度上限制了其临床应用。建议临床医师在患者有条件的情况下首选长效制剂。随着乳腺癌全程管理理念的提出与深化, FN 的管理将得到更多专家学者的关注,相信在不久的将来,我们会制定出更全面更合理的 FN 风险评估标准以指导临床医师在更合适的时机选用 CSFs。

参考文献:

- [1] Krzemieniecki K, Sevela P, Erdkamp F, et al. Neutropenia management and granulocyte colony-stimulating factor use in patients with solid tumours receiving myelotoxic chemotherapy-findings from clinical practice[J]. Support Care Cancer, 2014, 22(3): 667-677.
- [2] Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study[J]. Cancer Medicine, 2014, 3(2): 434-444.
- [3] Choi MR, Solid CA, Chia VM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) patterns of use in cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy[J]. Support Care Cancer, 2014, 22(6): 1619-1628.
- [4] Gilbar P, Sorour N, McPherson I. Risk of febrile neutropenia in patients receiving emerging chemotherapy regimens for breast cancer [J]. Support Care Cancer, 2015, 23(3): 619-620.
- [5] Chiarotto JA, Dranitsaris G. Full-dose chemotherapy in early stage breast cancer regardless of absolute neutrophil count and without G-CSF does not increase chemotherapy-induced febrile neutropenia [J]. Support Care Cancer, 2013, 21(10): 2727-2731.
- [6] Lee J, Ahn MH, Jang YH, et al. Toxicity and quality of life of Korean breast cancer patients treated with docetaxel-containing chemotherapy without primary G-CSF prophylaxis[J]. Breast Cancer, 2014, 21(6): 670-676.
- [7] Weycker D, Li X, Edelsberg J, et al. Risk of febrile neutropenia in patients receiving emerging chemotherapy regimens[J]. Support Care Cancer, 2014, 22(12): 3275-3285.
- [8] Reinisch M, von Minckwitz G, Harbeck N, et al. Side effects of standard adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens according to age groups in primary breast cancer [J]. Breast Care(Basel), 2013, 8(1): 60-66.
- [9] Yu J, Ren J, Di LJ, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells using regimen combining docetaxel with granulocyte colony-stimulating factor in breast cancer patients [J]. Chin J Cancer Res, 2011, 23(1): 49-53.
- [10] Chen C, Xu HX, Mei JF, et al. Clinical observation of albumin-bound paclitaxel in patients with advanced breast cancer retreatment [J]. Journal of Chinese Oncology, 2014, 20(12): 1027-1030.
- [11] Phua CE, Bustam AZ, Yusof MM, et al. Risk of treatment related death and febrile neutropaenia with taxane-based adjuvant chemotherapy for breast cancer in a middle income country outside a clinical trial setting[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(9): 4623-4626.
- [12] Chan A, Chen C, Chiang J, et al. Incidence of febrile neutropenia among early-stage breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy [J]. Support Care Cancer, 2012, 20(7): 1525-1532.
- [13] Baghlaf SS, Abulaban AA, Abrar MB, et al. Chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with breast cancer. A multivariate risk assessment model for first cycle chemotherapy[J]. Saudi Med J, 2014, 35 (6): 612-616.
- [14] Trus M, Dhamanaskar K, Potts J, et al. Adjuvant chemotherapy for breast cancer in a patient with primary autoimmune neutropenia[J]. Breast Cancer(Auckl), 2013, 7: 1-6.
- [15] Chia VM, Page JH, Rodriguez R, et al. Chronic comorbid conditions associated with risk of febrile neutropenia in breast cancer patients treated with chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(2): 621-631.
- [16] Falandry C, Krakowski I, Curé H, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor in elderly patients receiving chemotherapy for breast and gynaecological cancers: results of a French survey [J]. Anticancer Res, 2014, 34(9): 5007-5015.
- [17] Park KH, Sohn JH, Lee S, et al. A randomized, multi-center, open-label, phase II study of once-per-cycle DA-3031, a biosimilar pegylated G-CSF, compared with daily filgrastim in patients receiving TAC chemotherapy for early-stage breast cancer [J]. Invest New Drugs, 2013, 31 (5): 1300-1306.
- [18] Almenar D, Mayans J, Juan O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain - results of the LEARN Study[J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2009, 18(3): 280-286.
- [19] Liu P, Shi YK, Yang S, et al. Injection with polyethylene glycol recombinant human granulocyte colony stimulating factor I phase of clinical trials [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2012, 21(8): 895-898.
- [20] AlmenarCubells D, BoschRoig C, Jimenez Orozco E, et al. Effectiveness of daily versus non-daily granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumours undergoing chemotherapy: a multivariate analysis of data from

- current practice[J]. *Eur J Cancer Care(Engl)*, 2013, 22(3): 400–412.
- [21] Yang BB, Savin MA, Green M. Prevention of chemotherapy-induced neutropenia with pegfilgrastim: pharmacokinetics and patient outcomes [J]. *Chemotherapy*, 2012, 58(5): 387–398.
 - [22] Weycker D, Barron R, Edelsberg J, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim; the importance of duration of prophylaxis [J]. *BMC Health Serv Res*, 2014, 14: 189.
 - [23] Crawford J, Rodgers GM. Treatment strategies for myeloid growth factors and intravenous iron: when, what, and how? [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(5Suppl): 821–824.
 - [24] Shah J, Welsh SJ. The clinical use of granulocyte-colony stimulating factor [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2014, 75(2): 29–32.
 - [25] Fine S, Koo M, Gill T, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factors in a Canadian outpatient setting [J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(2): e229–e240.
 - [26] Naeim A, Henk HJ, Becker L, et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 11.
 - [27] von Minckwitz G, Schwenkylens M, Skacel T, et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropenia management: results from an integrated analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(4): 608–617.
 - [28] Ngamphaiboon N, O'Connor TL, Advani PP, et al. Febrile neutropenia in adjuvant docetaxel and cyclophosphamide (TC) with prophylactic pegfilgrastim in breast cancer patients: a retrospective analysis [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1495–1501.
 - [29] Younis T, Rayson D, Thompson K. Primary G-CSF prophylaxis for adjuvant TC or FEC-D chemotherapy outside of clinical trial settings: a systematic review and meta-analysis [J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(10): 2523–2530.
 - [30] Assi H, Mrray J, Boyle L, et al. Incidence of febrile neutropenia in early stage breast cancer patients receiving adjuvant FEC-D treatment [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(12): 3227–3234.
 - [31] Mullard AP, Misra V, Sumra P, et al. Reducing febrile neutropenia rates in early breast cancer. Experience of two UK cancer centres [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(8): 2033–2037.
 - [32] Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(34): 4290–4296.
 - [33] Langeberg WJ, Siozon CC, Page JH, et al. Use of pegfilgrastim primary prophylaxis and risk of infection, by chemotherapy cycle and regimen, among patients with breast cancer or non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(8): 2167–2175.
 - [34] Sveikata A, Liutkauskienė S, Juozaitytė E, et al. An open-label multicenter safety, tolerability, and efficacy study of recombinant granulocyte colony-stimulating factor in the prevention of neutropenic complications in breast cancer patients [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2011, 47(8): 428–433.
 - [35] Renner P, Milazzo S, Liu JP, et al. Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD007913.
 - [36] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(1): 8–32.
 - [37] Chan A, Wong QX, Ali MK, et al. Clinical efficacy of adjunctive G-CSF on solid tumor and lymphoma patients with established febrile neutropenia [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(4): 1105–1112.
 - [38] Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(Suppl 1): S6–S10.
 - [39] Herbst C, Naumann F, Kruse EB, et al. Prophylactic antibiotics or G-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients undergoing chemotherapy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (1): CD007107.
 - [40] Cortés JA, Cuervo S, Gómez CA, et al. Febrile neutropenia in the tropics, A description of clinical and microbiological findings and their impact on inappropriate therapy currently used at an oncological reference center in Colombia [J]. *Biomedica*, 2013, 33(1): 70–77.
 - [41] Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(6): 794–810.
 - [42] Ahn S, Lee YS, Lim KS, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia [J]. *Hematol Oncol*, 2013, 31(4): 221–222.
 - [43] Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia [J]. *Haematologica*, 2013, 98(12): 1826–1835.