

肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治 中国专家共识(2023 版)

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
通信作者:冯继锋,江苏省肿瘤医院 南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科,南京
210009,Email: jifeng_feng@163.com; 石远凯,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市
重点实验室,北京 100021,Email: syuankai@cicams.ac.cn; 沈波,江苏省肿瘤医院 南京
医科大学附属肿瘤医院日间治疗中心,南京 210009,Email: shenbo987@126.com

【摘要】 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少是化疗常见的血液学不良事件和剂量限制性不良反应。化疗导致的中性粒细胞减少有可能导致化学药物减量或延迟、粒细胞减少性发热和严重的感染,从而增加治疗费用、降低化疗效果、甚至会导致危及生命的并发症。因此,正确评估患者发生中性粒细胞减少的风险,早期识别粒细胞减少性发热和感染并进行合理的预防和治疗,对减少化疗所致中性粒细胞减少相关并发症、提高患者治疗安全及抗肿瘤化学治疗的疗效等方面具有重要意义。基于循证医学证据和专家共识,中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会和中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会制定了《中国肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2023 版)》,在《肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少的诊治专家共识(2019 版)》的基础上进行了更新,旨在为我国肿瘤学医师提供关于化疗导致的中性粒细胞减少诊断和治疗有效的建议与参考。

【关键词】 恶性肿瘤; 化疗导致的中性粒细胞减少; 粒细胞减少性发热; 重组人粒细胞集落刺激因子; 聚乙二醇化; 专家共识

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076

Consensus on clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in China (2023 edition)

China Anti-Cancer Association Tumor Clinical Chemotherapy Professional Committee, China Anti-Cancer Association Tumor Support Therapy Professional Committee

Corresponding authors: Feng Jifeng, Department of Oncology, the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University & Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China, Email: jifeng_feng@163.com; Shi Yuankai, Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, Beijing 100021, China, Email: syuankai@cicams.ac.cn; Shen Bo, Day Treatment Center, the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University & Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China, Email: shenbo987@126.com

【Abstract】 Chemotherapy-induced neutropenia (CIN) is a common hematological adverse events and dose-limiting toxicities of chemotherapy. CIN may lead to dose reduction and delay of chemotherapeutic agents, febrile neutropenia and severe infection, which results in increased treatment cost, reduced efficacy of chemotherapy, and even life-threatening morbidities. Assessment of risk of CIN, early detection of FN and infection, and proper prevention and treatment play a crucial role in reducing the occurrence of CIN-related morbidities, improving patient treatment safety and anticancer efficacy. Based on evidence and expert opinion, the expert committee of Chinese Anti-Cancer Association issued “the consensus on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced neutropenia in China (2023 edition)”, which is an update version of the 2019 edition, aiming to provide reference for the diagnosis and treatment of CIN for Chinese oncologists.

【Key words】 Malignant tumors; Chemotherapy-induced neutropenia; Febrile neutropenia; Recombinant human granulocyte colony stimulating factor; Polyethylene glycol; Expert consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076

中性粒细胞减少是应用化疗药物最常见的血液学不良事件和剂量限制性不良反应,中性粒细胞减少的程度和持续时间与化疗药物的种类、剂量、患者自身因素以及联合用药有关。化疗导致的中性粒细胞减少(chemotherapy-induced neutropenia, CIN)和粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)会增加侵袭性感染的发生风险,可能会引起治疗费用的增加、抗生素的使用、住院时间的延长、化学药物的减量或延迟,严重者可导致感染性休克、脓毒综合征等危及生命的并发症,甚至导致患者死亡。因此,正确评估患者发生中性粒细胞减少的风险,早期识别 FN 和感染并进行合理地预防和治疗,对减少 CIN 相关并发症、提高患者治疗安全及抗肿瘤化学治疗的疗效等方面具有重要意义。中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会和中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会经过多次讨论及反复修改,在《肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少的诊治专家共识(2019 版)》^[1]的基础上进行了内容的更新,具体更新内容如下:(1)将严重中性粒细胞降低的定义更新为中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC) $<0.5\times 10^9/L$ 或 $ANC<1.0\times 10^9/L$ 但预计在随后的 48 h 将下降至 $<0.5\times 10^9/L$ 。(2)更新了常见的可能引发 FN 的高危或中危化疗方案。(3)更新了影响 FN 发生风险的患者自身因素。(4)新增了预防性使用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)临床获益的支持数据,短效重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)和长效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)的机体清除途径及 PEG-rhG-CSF 的机制,并增加了 rhG-CSF 和 PEG-rhG-CSF 的疗效、安全性以及成本效益的比较,补充了 rhG-CSF 和 PEG-rhG-CSF 的用法和禁忌证。(5)增加了介绍中国已上市的 rhG-CSF 和 PEG-rhG-CSF 药物。(6)增加了 G-CSF 不良反应及处理原则。(7)增加了 MASCC 风险指数的内容和适用范围,并增加了稳定状态发热性中性粒细胞减少临床指数(clinical index of stable febrile neutropenia, CISNE)评分系统的内容和适用范围,以及具体抗生素选择的指南参考。通过结合文献以及新数据的支持,以期为我国肿瘤医师提供有效的临床建议与参考。

一、CIN 的诊断及分级

CIN 是指使用骨髓抑制性化疗药物后引发外周

血 ANC 的降低,即血常规结果中 $ANC<2.0\times 10^9/L$ 。根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 5.0 版将中性粒细胞减少分为 4 级:1 级: $ANC(1.5\sim<2.0)\times 10^9/L$;2 级: $ANC(1.0\sim<1.5)\times 10^9/L$;3 级: $ANC(0.5\sim<1.0)\times 10^9/L$;4 级: $ANC<0.5\times 10^9/L$ 。若对 1 次血常规检测结果存疑时建议多次复查血常规以避免检测方法带来的误差。CIN 的谷值通常出现在化疗后第 7~14 天。

二、CIN 的特点

1. 中性粒细胞发育成熟的生理过程:骨髓是人体主要的造血器官,造血干细胞是最原始的造血细胞,造血干细胞可进一步分化成各系造血祖细胞。原始粒细胞是目前最早可识别的中性粒细胞,随后原始粒细胞进一步分化发育为早幼粒、中幼粒和晚幼粒细胞,最终分化为成熟的中性粒细胞,并释放至外周血,中性粒细胞释放至外周血后的半衰期约为 8~12 h。从原始粒细胞发育分化至成熟中性粒细胞的整个过程约需 7~14 d。未受损的骨髓每天约可以产生 6×10^8 个至 4×10^9 个成熟中性粒细胞,骨髓中成熟中性粒细胞的储备量约为 2.5×10^{12} 个,是外周血成熟中性粒细胞总数目的 12~20 倍^[2]。

2. CIN 的机制及特点:化疗引起的骨髓抑制包括急性骨髓抑制和潜在骨髓损伤。当化疗药物导致造血祖细胞耗竭时,即出现急性骨髓抑制,此时造血干细胞启动自我更新并增殖分化成造血祖细胞以维持造血系统稳态。但当化学药物引起造血干细胞自我更新能力发生障碍时,将导致潜在骨髓损伤。

中性粒细胞降低的程度与使用化疗药物的种类和剂量有关。当使用氟尿嘧啶、吉西他滨、紫杉类等细胞周期特异性药物时,外周中性粒细胞的谷值一般出现在化疗后 7~14 d,于 14~21 d 逐渐恢复至正常值以上;当使用环磷酰胺、阿霉素等细胞周期非特异性药物时,中性粒细胞减少的谷值通常出现在化疗后的 10~14 d,于 21~24 d 逐渐恢复正常。当患者采用高剂量或密集方案化疗时,患者的外周血中性粒细胞更可能出现低于正常范围的长时间谷值。此外需注意的是,有一些药物比较特殊,例如卡铂单药治疗时中性粒细胞减少的谷值出现在化疗后 21 d;若为联合化疗,谷值可提前至第 15 天,通常用药后约 30 d 恢复;司莫司汀单药治疗时白细胞或血小板减少谷值出现在 4~6 周,持续约 5~10 d,通常用药后 6~8 周恢复。

三、FN 的定义和风险评估

1. FN 的定义:FN 是指严重中性粒细胞降低

合并发热。严重的中性粒细胞降低指 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ (4 级) 或 ANC 为 $(0.5 \sim < 1.0) \times 10^9/L$ (3 级) 但预计在随后的 48 h 将下降至 $< 0.5 \times 10^9/L$ ^[3]; 发热是指单次口腔温度测定 $\geq 38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $\geq 38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 持续超过 1 h。注意确诊中性粒细胞缺乏期间需避免经直肠测温或进行直肠检查, 以防止肠道定植微生物进入周围黏膜及软组织而引发感染^[4]。

2. FN 发生风险评估: FN 的发生风险与特定化疗药物的骨髓毒性、剂量强度、患者自身因素及联合用药有关。在第 1 个周期化疗前需要对患者进行 FN 发生风险的评估, 主要包括: (1) 疾病类型; (2) 化疗方案 (高剂量化疗、剂量密集型化疗和标准剂量化疗); (3) 患者自身因素; (4) 治疗目的 (根治性化疗、辅助化疗或姑息化疗)。并将化疗后 FN 的发生率以 10% 和 20% 为界将化疗方案分为 3 类: (1) 高危方案 (FN 发生率 $> 20\%$); (2) 中危方案 (FN 发生率为 $10\% \sim 20\%$); (3) 低危方案 (FN 发生率 $< 10\%$)。

3. 化疗相关因素: 常见的可能引发 FN 的高危

或中危化疗方案见表 1、2。

4. 患者自身因素: 患者自身因素也是影响 FN 发生风险的重要因素, 增加 FN 发生风险的患者因素主要包括: (1) 年龄 > 65 岁且接受全量化疗; (2) 既往接受过化疗或放疗; (3) 持续中性粒细胞减少症 ($> 10\text{ d}$); (4) 肿瘤侵犯骨髓; (5) 近期手术和 (或) 开放性创伤; (6) 全身体能状况较差, 合并其他疾病, 如肝 (血清胆红素超过正常值 2 倍以上)、肾 (肌酐清除率 $\leq 50\text{ ml/min}$)、心、肺、内分泌等基础疾病; (7) 营养状况差; (8) 慢性免疫抑制状态, 如人免疫缺陷病毒感染、器官移植和移植后的长期免疫抑制等; (9) 晚期疾病。临床上需要根据患者的具体情况进行个体化的判断和决策。

四、预防性使用 G-CSF

(一) 预防性使用 G-CSF 的临床获益

有研究表明, 预防性使用 G-CSF 可以降低包括淋巴瘤、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤患者 FN 的发生率、持续时间和严重程度, 降低随后的感染率和住院率, 并改善患者按期进行全剂量强度化疗的情况^[5]。

表 1 发生高危 FN 风险的化疗方案

疾病名称	化疗方案和化疗药物
急性淋巴细胞白血病	按照急性淋巴细胞白血病治疗指南中所选的方案而定 (具体请参照急性淋巴细胞白血病治疗指南)
膀胱癌	剂量密集型的 MVAC 方案 (氨甲喋呤+长春花碱+阿霉素+顺铂)
骨恶性肿瘤	(1) VAI 方案 (长春新碱+多柔比星或更生霉素+异环磷酰胺); (2) VDC-IE 方案 (长春新碱+多柔比星或更生霉素+环磷酰胺+异环磷酰胺+依托泊苷交替使用); (3) 顺铂/多柔比星; (4) VDC 方案 (环磷酰胺+长春新碱+多柔比星或更生霉素); (5) VIDE 方案 (长春新碱+异环磷酰胺+多柔比星或更生霉素+依托泊苷)
乳腺癌	(1) ddAC-T 方案 (剂量密集多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇双周); (2) TAC 方案 (多西他赛+多柔比星+环磷酰胺); (3) TC 方案 (多西他赛+环磷酰胺); (4) TCH 方案 (多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗)
结直肠癌	FOLFOXIRI 方案 (氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+伊立替康)
头颈部鳞癌	TPF 方案 (紫杉醇+顺铂+氟尿嘧啶)
霍奇金淋巴瘤	(1) 维布妥昔单抗+AVD 方案 (多柔比星+长春花碱+达卡巴嗪); (2) BEACOPP 方案 (博来霉素+依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴嗪+泼尼松)
肾癌	多柔比星/吉西他滨
非霍奇金淋巴瘤	(1) CHP 方案 (环磷酰胺+多柔比星+泼尼松)+维布妥昔单抗; (2) 剂量调整的 EPOCH 方案 (依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+多柔比星); ICE 方案 (异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷); (3) 剂量密集 CHOP 方案 (环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松) $\pm$ 利妥昔单抗; (4) MINE 方案 (美司钠+异环磷酰胺+米托蒽醌+足叶乙甙); (5) DHAP 方案 (地塞米松+顺铂+阿糖胞苷); (6) ESHAP 方案 (依托泊苷+甲泼尼龙+顺铂+阿糖胞苷); (7) HyperCVAD $\pm$ 利妥昔单抗 (环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+地塞米松 $\pm$ 利妥昔单抗)
黑色素瘤	以达卡巴嗪为主, 联合 IL-2+干扰素 α 的方案 (达卡巴嗪+顺铂+长春碱+IL-2+干扰素 α)
多发性骨髓瘤	DT-PACE $\pm$ 硼替佐米方案 (地塞米松+沙利度胺+顺铂+多柔比星+环磷酰胺+依托泊苷 $\pm$ 硼替佐米)
卵巢癌	(1) 托泊替康; (2) 多西紫杉醇
胰腺癌	FOLFIRINOX 方案 (氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康+奥沙利铂)
软组织肉瘤	(1) MAID 方案 (美司钠+多柔比星+异环磷酰胺+达卡巴嗪); (2) 标准剂量多柔比星或高剂量表柔比星; (3) 异环磷酰胺/多柔比星
小细胞肺癌	托泊替康
睾丸癌	(1) VeIP 方案 (长春碱+异环磷酰胺+顺铂); (2) VIP 方案 (依托泊苷+异环磷酰胺+顺铂); (3) TIP 方案 (紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂)

注: FN: 粒细胞减少性发热; 鳞癌: 鳞状细胞癌; IL-2: 白细胞介素 2; 高危 FN 是指 FN 发生率 $> 20\%$; 该表并没有涵盖所有的高危方案, 其他未包含在内的化疗药物或方案亦存在发生 FN 高风险的可能

表 2 发生中危 FN 风险的化疗方案

疾病名称	化疗方案和化疗药物
原发灶不明的腺癌	吉西他滨+多西他赛
乳腺癌	(1)多西他赛;(2)AC-T 方案(多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇);(3)紫杉醇
宫颈癌	(1)顺铂/托泊替康;(2)紫杉醇/顺铂;(3)托泊替康;(4)伊立替康
结直肠癌	FOLFOX 方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)
非霍奇金淋巴瘤	(1)GDP 方案(吉西他滨+地塞米松+顺铂/卡铂);(2)CHOP 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松);(3)苯达莫司汀
食管癌和胃癌	顺铂/伊立替康
非小细胞肺癌	(1)顺铂/紫杉醇;(2)顺铂/长春瑞滨;(3)顺铂/多西紫杉醇;(4)卡铂/紫杉醇;(5)多西紫杉醇
卵巢癌	(1)卡铂;(2)多西紫杉醇
小细胞肺癌	(1)依托泊苷;(2)卡铂
睾丸癌	(1)BEP 方案(博来霉素+依托泊苷+顺铂);(2)依托泊苷+顺铂
尿路上皮癌	多西他赛

注: FN:粒细胞减少性发热;中危 FN 风险是指 FN 发生率>10%且≤20%;该表并没有涵盖所有的中危方案,其他未包含在内的化疗药物/方案亦存在发生 FN 中风险的可能

荟萃分析证实,预防性使用 G-CSF 可以降低中性粒细胞减少症的发生风险和感染概率^[6]。一项荟萃分析纳入 3 493 例成年实体瘤和淋巴瘤患者,研究结果表明,预防性使用 G-CSF 降低了 FN 的发生风险($RR=0.54, P<0.001$),提高了化疗的相对剂量强度($P=0.001$),并显著降低了患者感染相关的死亡率($RR=0.55, P=0.018$)和化疗期间早期死亡率($RR=0.60, P=0.002$)^[7]。

G-CSF 的预防可用于 FN 的一级预防、二级预防以及接受根治性剂量密集方案化疗的患者在化疗后进行 G-CSF 的支持治疗^[8]。

(二)FN 的一级预防

一级预防指首次使用具有骨髓抑制的化疗药物后 24~72 h 使用 G-CSF,以预防 FN 的发生。

以下情况推荐使用 G-CSF 进行一级预防:(1)接受 FN 高危化疗方案的患者;(2)接受 FN 中危化疗方案的患者如果伴有上述≥1 个患者自身风险因素;(3)接受根治性或辅助性化疗的患者,为保障化疗剂量足量进行;(4)接受辅助或根治性剂量密集方案化疗的患者,如尿路上皮癌接受新辅助剂量密集 MVAC 方案(氨甲喋呤+长春花碱+阿霉素+顺铂)、高危乳腺癌接受剂量密集 AC-T 方案(多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇)等^[9]。

以下情况不推荐使用 G-CSF 进行一级预防:(1)接受 FN 中危化疗方案且不伴有患者自身风险因素的患者;(2)接受 FN 低危化疗方案的患者;(3)接受姑息性化疗患者 G-CSF 的预防作用尚无定论,需要医师和患者双方评估风险-效益比。如果因患者自身因素导致 FN 风险增加,可考虑预防性使用 G-CSF;如果 FN 风险增加与化疗方案相关,推荐

更换为骨髓不良反应更小的方案或降低药物剂量以减少 FN 的发生风险。

此外,2021 年 2 月 12 日和 2022 年 7 月 13 日,细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 曲拉西利分别在美国和中国获批上市,广泛期小细胞肺癌患者在接受含依托泊苷和铂类方案化疗或含拓扑替康方案化疗前使用,以降低化疗引起的骨髓抑制发生率。Ⅱ期临床试验结果表明,广泛期小细胞肺癌患者化疗前预防性使用曲拉西利显著降低治疗第 1 个周期严重中性粒细胞减少的持续时间(中位中性粒细胞减少的持续时间分别为 0 和 4 d, $P<0.000 1$)以及严重中性粒细胞减少的发生率(分别为 1.9%和 49.1%;调整 $RR=0.038, 95\% CI:0.008\sim0.195$)^[10]。

(三)FN 的二级预防

二级预防指患者在第 2 个周期和后续每周期化疗之前要对患者进行 FN 风险评估,如果患者前 1 个周期化疗在未预防性使用 G-CSF 的情况下发生过 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少性事件,下次化疗后预防性使用 G-CSF。剂量限制性中性粒细胞减少性事件指严重的粒细胞下降达到最低点或粒细胞下降程度影响到化疗药物的剂量^[11]。既往研究结果显示,前次化疗后发生 FN 的患者,后续化疗过程中再次发生 FN 的风险为 50%~60%^[12],二级预防性使用 G-CSF 可显著降低患者再次发生 FN 的风险^[13]。二级预防同时还可促进前 1 个周期化疗导致粒细胞下降的恢复过程,保障下个周期化疗的剂量以及按时进行。如果患者在前 1 个周期化疗后发生了严重的粒细胞下降或 FN,需考虑本周期降低化疗药物的剂量,但当患者是以治愈作为治疗目的时,应慎重考虑化疗药物的减量。

如果患者前 1 个周期化疗在未预防性使用 G-CSF 的情况下未发生过 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少性事件,本周期不推荐预防性使用 G-CSF,下一周期化疗之前需重复评估。

(四)rhG-CSF 和长效 PEG-rhG-CSF

G-CSF 预防使用可选择短效 rhG-CSF 多次注射,也可选择半衰期更长的 PEG-rhG-CSF 单次注射。短效 rhG-CSF 主要经肾脏清除,PEG-rhG-CSF 主要经中性粒细胞介导清除。研究显示,聚乙二醇化修饰增大蛋白分子量,降低肾小球滤过率,延长半衰期,同时可遮蔽蛋白表面抗原决定簇,降低免疫原性,此外还可阻止蛋白酶的水解,降低蛋白质降解速率^[14]。有研究显示,PEG-rhG-CSF 至少达到与短效剂量相似的疗效,但应用更加方便^[15]。比较 PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF 用于预防肿瘤患者化疗后引起中性粒细胞减少的安全性和疗效的随机对照临床研究表明,两组患者中性粒细胞减少的发生率和持续时间、FN 的发生率、总体不良反应差异均无统计学意义^[16]。一项研究对比了 PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF 预防乳腺癌患者第 1 个周期化疗后中性粒细胞减少的疗效,结果显示,使用 PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 预防的患者 4 级中性粒细胞减少症的发生率差异无统计学意义,但与 rhG-CSF 相比,PEG-rhG-CSF 可缩短 4 级中性粒细胞减少症的持续时间[PEG-rhG-CSF:(2.22±1.58) d, rhG-CSF:(3.00 d±1.59) d; P=0.017]^[17]。作为新一代 PEG-rhG-CSF,硫培非格司亭乳腺癌Ⅲ期注册研究结果显示,硫培非格司亭 100 μg/kg 与 6 mg 固定剂量第 1 个周期化疗后 3 级及以上中性粒细胞减少持续时间(主要研究终点)均非劣且优效于非格司亭[硫培非格司亭 100 μg/kg:1.06 d(95% CI:0.65~1.26 d);硫培非格司亭 6 mg:1.23 d(95% CI:0.84~1.88 d);非格司亭:2.06 d(95% CI:1.66~2.45 d);P<0.001]^[18]。基于真实世界数据的经济分析表明,与 rhG-CSF 相比,乳腺癌患者使用 PEG-rhG-CSF 预防是一种更具成本效益的预防手段^[19]。一项 PEG-rhG-CSF 预防接受化疗的卵巢癌患者因 FN 住院的成本效益分析表明,对于 FN 住院率为 16% 的高风险患者而言,一级预防是唯一具有成本效益的策略;但对于因 FN 而住院的发生率(FN 住院率)<5% 的平均风险患者而言,一级预防虽能降低住院率,但成本较高^[20]。基于使用 PEG-rhG-CSF 预防的疗效和便捷,对于高 FN 风险的患者可优先使用 PEG-rhG-CSF,有利于提高患者的依从性、用药安全及化疗方案足量足疗程

的正常实施。目前中国已经上市的 rhG-CSF 和 PEG-rhG-CSF 药物见表 3。

表 3 中国已经上市的 rhG-CSF 和 PEG-rhG-CSF 药物

类别	药物名称	商品名
rhG-CSF	重组人粒细胞刺激因子注射液	瑞白
	重组人粒细胞刺激因子注射液	里亚金
	重组人粒细胞刺激因子注射液	保力津
	重组人粒细胞刺激因子注射液	泉升
	重组人粒细胞刺激因子注射液	津恤力
	重组人粒细胞刺激因子注射液	赛格力
	重组人粒细胞刺激因子注射液	金磊赛强
	重组人粒细胞刺激因子注射液	洁欣
PEG-rhG-CSF	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	津优力
	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	新瑞白
	硫培非格司亭注射液	艾多

注:rhG-CSF:重组人粒细胞集落刺激因子;PEG-rhG-CSF:聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子;信息来源为 <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-result.html>

短效 rhG-CSF 和长效 PEG-rhG-CSF 的具体用法如下。

1. rhG-CSF:短效,每日剂量为 5 μg/kg(按四舍五入原则计算至最接近的药瓶剂量),1 次/d,化疗后次日即开始每天使用,最长使用至化疗后 3~4 d 内开始每天持续用药,直至中性粒细胞恢复正常或接近正常水平,但对于接受 14 d 化疗方案的患者,应该在化疗开始后的第 7 天注射 rhG-CSF。
2. PEG-rhG-CSF:长效,单次剂量为成人 6 mg,儿童 100 mcg/kg(单次最大剂量为 6 mg),平均半衰期 47 h,每周期仅需注射 1 次;基于已有证据,PEG-rhG-CSF 可用于 3 周或 2 周化疗方案后中性粒细胞下降的预防,每周化疗方案不推荐使用;每周期化疗后 24~72 h 使用,推荐与下一周期化疗至少间隔时间为 12 d。
3. 特别说明:(1)同步放化疗患者不推荐预防性使用 rhG-CSF;(2)粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子沙格司亭不再推荐用于 FN 的预防;(3)皮下注射是所有 rhG-CSF 的首选给药方式;(4)预防性使用 G-CSF 的患者,若化疗前 1 d 的中性粒细胞>30×10⁹/L 或白细胞计数>50×10⁹/L,则本周期 G-CSF 用量需减半;(5)rhG-CSF 和 PEG-rhG-CSF 禁止用于对 G-CSF 有严重过敏反应史的患者和有严重肝肾心肺功能障碍的患者,对于有药物过敏史或过敏体质的患者应慎重给药;(6)rhG-CSF 不可与氟尿嘧啶类、依托泊苷、放线菌素 D 等化疗药物配伍,以及不可与头孢类抗生素、甲硝唑、克林霉素、低分子肝素钠、甘露醇、呋塞米等药物配伍;(7)rhG-CSF 不推

荐与替吉奥和卡培他滨等口服化疗药同时使用,待白细胞和中性粒细胞恢复正常后可考虑恢复口服化疗药的使用。一项来自消化道肿瘤患者使用硫培非格司亭真实世界研究显示,D1~D14 的化疗方案中使用硫培非格司亭(观察 112 个化疗周期),有较好的降低中性粒细胞减少及 FN 的疗效^[21],但仍缺乏大样本量确证性研究数据。

五、中性粒细胞减少患者治疗性使用 G-CSF

治疗性使用 G-CSF 是指针对已经出现中性粒细胞减少的患者进行治疗性应用 G-CSF。既往研究结果表明,对发生 FN 的患者治疗性使用 G-CSF 与安慰剂相比可显著缩短 FN 的持续时间、抗生素的使用时间和患者的住院时间^[22]。但对于严重中性粒细胞减少但不伴有发热的患者,治疗性使用 G-CSF 并未降低住院率或感染率。因此对化疗后发生严重中性粒细胞减少但无发热的患者,不推荐常规治疗性使用 G-CSF。

对于确诊 FN 的患者,需要分以下情况进行处理:(1)对于本周期化疗后曾预防性使用 PEG-rhG-CSF 的患者,不建议额外补充 rhG-CSF;(2)对于未预防性使用 rhG-CSF 的患者,需进行风险评估,如果存在并发感染风险因素可考虑治疗性使用 rhG-CSF,如果不伴有并发感染风险,不推荐治疗性使用 G-CSF。患者的主要感染风险因素包括脓毒血症、患者年龄>65 岁、ANC<0.5×10⁹/L、中性粒细胞持续减少时间预计>10 d、合并有肺炎或其他感染疾病、侵袭性的真菌感染、住院期间伴发热、既往曾发生过 FN^[23]。

治疗性使用 G-CSF 的具体用法为 rhG-CSF 5 μg/(kg·d),皮下注射,持续给药直至 ANC 恢复正常或者接近正常水平。需要说明的是治疗性 G-CSF 不推荐使用 PEG-rhG-CSF。

六、G-CSF 不良反应及处理原则

1. 骨痛:10%~30% 的患者发生轻度至中度骨痛^[24],非甾体类抗炎药通常可以有效控制症状,但由于合并症、不良反应、药物与药物的相互作用以及药物与疾病的相互作用,非甾体抗炎药可能不适合所有接受 G-CSF 支持的化疗患者^[25]。此外一些患者可能会出现对非甾体抗炎药无效的骨痛,此时可考虑使用抗组胺类药物如氯雷他定等。目前并不推荐降低 G-CSF 的剂量来治疗 G-CSF 相关性骨痛^[3]。

2. 过敏反应:包括皮肤、心血管系统或呼吸系统的过敏反应^[26]。

3. 脾脏破裂:有病例报道显示,患者在使用

G-CSF 后出现脾脏破裂,其中一些有致死风险^[27],脾脏破裂多发生在潜在造血功能障碍患者、实体肿瘤患者和健康的外周血造血干细胞供者中。G-CSF 诱导脾脏破裂的确切机制尚不明确,可能与循环粒细胞和髓样前体细胞在脾脏内积聚相关^[28]。因此,如果患者出现腹痛(尤其是左上腹)、恶心呕吐及逐渐加重的贫血等临床症状,需警惕脾破裂的风险。

4. 肺不良反应:见于霍奇金淋巴瘤患者接受含博来霉素方案化疗,尤其是 ABVD 方案(阿霉素+博来霉素+长春花碱+达卡巴嗪),每 2 周给予 1 次博来霉素后 G-CSF 治疗可引起肺不良反应^[29]。因此对于使用 ABVD 或 Stanford V 化疗方案(多柔比星+长春花碱+氮芥+长春新碱+博来霉素+足叶乙苷+泼尼松)的经典霍奇金淋巴瘤患者不推荐常规联合使用 G-CSF。研究表明,在没有 G-CSF 支持的情况下,ABVD 可以安全地全量使用^[30]。而由于剂量递增的 BEACOPP 方案(博来霉素+依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松)不良反应和治疗延迟的高发生率,推荐将 G-CSF 支持用于采用该方案治疗的霍奇金淋巴瘤患者。

5. 其他潜在不良反应:急性呼吸窘迫综合征、肺泡出血、镰状细胞危象等^[26,31]。

七、感染预防和治疗

通常根据 FN 和严重并发症发生风险的高低将患者分为低危和高危组。低危患者是指预计严重中性粒细胞减少持续时间≤7 d、无共存疾病、无严重肝肾功能障碍的患者,这类患者发生严重并发症的风险较低^[32]。高危患者为预计中性粒细胞减少(ANC<0.5×10⁹/L)持续>7 d 的患者,此外如果中性 FN 患者存在持续性共存疾病或严重肝肾功能障碍,无论其中性粒细胞减少持续多久,均认为是高危患者。目前认为大多数因实体瘤接受常规化疗的患者属于低危患者,而成人血液系统恶性肿瘤患者及造血干细胞移植受者属于高危患者。

此外癌症支持治疗多国协会(multinational association for supportive care in cancer, MASCC)风险指数(表 4)^[33]被证实可以预测 FN 相关的内科并发症风险,可以作为临床医师选择整体护理和治疗策略的基本工具^[34]。MASCC 总分<21 分者被判定为高危患者,其余为低危患者,高危患者建议入院接受静脉广谱抗生素的治疗,低危的部分患者入院或门诊接受口服抗菌药物的治疗。但 MASCC 模型有一定局限性,它不能明确患者发生并发症的风险以及确定哪些患者需要住院治疗^[35]。稳定状态发热

性中性粒细胞减少临床指数 (clinical index of stable febrile neutropenia, CISNE) 评分系统^[36]等用于对 FN 患者进行风险分层。CISNE 评分系统包含 6 个与严重并发症相关的因素,分别为美国东部肿瘤协作组体能状态评分 ≥ 2 分(2分)、慢性阻塞性肺病(1分)、慢性心血管疾病(1分)、黏膜炎 ≥ 2 度(1分)、单核细胞 $<200/\mu\text{l}$ (1分)和应激性高血糖(2分),以此将患者分为低危(0分)、中危(1~2分)和高危(≥ 3 分)3个预后等级,它是对发生 FN 但表面处于稳定状态(无器官衰竭、生命体征异常和严重感染)的肿瘤患者进行严重并发症风险预测的有效模型,不适用于 FN 不稳定、严重感染、淋巴瘤或血液恶性肿瘤的患者。CISNE <3 分的患者可在医院观察 4~72 h 或门诊随访,CISNE ≥ 3 分的患者有发生严重并发症的高风险,建议住院。

表 4 癌症支持治疗多国协会风险指数		
项目	内容	评分 (分)
疾病负荷 ^a	无或伴有轻微症状	5
	伴有中度症状	3
	伴有严重症状	0
合并疾病	没有高血压(收缩压 >90 mm Hg)	5
	无慢性阻塞性肺部疾病	4
	实体肿瘤或血液肿瘤既往没有真菌感染的病史 ^b	4
	没有需要胃肠外补液的脱水症状	3
状态	发生的粒细胞减少性发热时患者处于门诊状态	3
年龄(岁)	<60	2
	≥ 60	0

注:“疾病负荷”是指患者发生粒细胞减少性发热时一般的临床状态;^b既往真菌感染包括病原学确诊的真菌感染和经验性抗真菌治疗

1. 无 FN 患者抗感染的预防:通常使用广谱抗生素对无发热中性粒细胞减少患者进行抗感染预防以预防最常见的病原体感染,但预防性抗感染治疗会增加一些风险包括患者的治疗费用、药物相关不良反应、二重感染(例如艰难梭菌感染)的易感性,以及产生对抗生素耐药的菌株等^[37],因此并不推荐对所有患者常规预防性应用广谱抗生素。

低风险中性粒细胞减少患者预计严重的中性粒细胞减少($\text{ANC}<0.5\times 10^9/\text{L}$)持续时间 ≤ 7 d 时不推荐常规使用抗生素预防。

高风险中性粒细胞减少患者推荐使用针对铜绿假单胞菌和其他革兰阴性杆菌的预防性方案,常用药物有左氧氟沙星(1次 500 或 750 mg,1次/d,口服)或环丙沙星(1次 500 或 750 mg,2次/d,口服)。研究表明,以氟喹诺酮类药物为基础的抗生素预防

能有效减少侵袭性革兰阴性菌感染及发热的发生率^[38]。使用氟喹诺酮类预防性治疗的潜在缺点包括药物不良反应以及可能促进耐药等。在使用氟喹诺酮类药物预防治疗的机构中,应当对革兰阴性杆菌中的氟喹诺酮类耐药情况进行系统性监测。不推荐预防性加入具有抗革兰阳性菌特异性活性的抗菌药物。

2. FN 患者抗感染治疗:超过 60% 的 FN 患者可能合并感染或隐性感染,菌血症的发生率超过 20%,FN 的致死率极高^[39]。为避免进展为脓毒症综合征及甚至死亡,对于所有伴中性粒细胞减少性发热的患者,其中包括已经接受预防性抗生素治疗的患者,要求在完成血培养等必要检查后(就诊的 60 min 内)立即开始经验性广谱抗生素治疗。

低风险患者可在短时观察或短期住院后,进行口服抗生素的门诊治疗。推荐的初始经验性口服抗生素方案包括 1 种氟喹诺类(环丙沙星 750 mg,口服,2次/d,或左氧氟沙星 750 mg,口服,1次/d)联用 1 种 β 内酰胺类药物(如阿莫西林克拉维酸,500 mg/125 mg,口服,3次/d)。对于有青霉素超敏反应史的患者,可给予克林霉素(300 mg,4次/d)取代阿莫西林-克拉维酸,如果头孢菌素安全,可给予头孢克肟(400 mg,1次/d)。对于粒细胞缺乏超过 7 d 并有高危因素的患者需要预防性使用抗真菌药物。

对于已经接受氟喹诺酮类的抗生素预防的患者,不应再接受氟喹诺酮类为初始经验性抗生素治疗,而应采用推荐用于高风险患者的一种静脉治疗方案,确保获得充分的抗铜绿假单胞菌活性。

高危中性粒细胞减少患者出现发热均需要长期入院并接受静脉抗生素的治疗,治疗方案可考虑采用广谱抗假单胞菌的 β -内酰胺类药物(如头孢吡肟、美罗培南、亚胺培南或哌拉西林三唑巴坦)进行经验性单药治疗,在初始治疗方案的标准用药中不推荐包含万古霉素(或另一种针对革兰阳性球菌的药物),而对于疑似中心静脉导管相关感染、皮肤或软组织感染、肺炎或血流动力学不稳定的患者,应加用抗革兰阳性菌的治疗。对于伴有复杂表现(如低血压、中心静脉导管相关感染、皮肤或软组织感染、肺炎)的患者,则应扩大抗菌谱,覆盖可疑致病菌(如耐药性革兰阴性菌、革兰阳性菌和厌氧菌,以及真菌)。

具体抗生素的选择可参考《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)》^[40]。

共识专家组组长 冯继峰(江苏省肿瘤医院 南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、石远凯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、姜文奇(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、巴一(北京协和医院肿瘤医学中心)

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 常建华(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院肿瘤内科)、陈公琰(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院呼吸内科)、陈凯(苏州大学附属第一医院肿瘤科)、程颖(吉林省肿瘤医院肿瘤内科)、褚倩(华中科技大学同济医学院附属同济医院胸部肿瘤科)、邓艳红(中山大学附属第六医院肿瘤内科)、韩宝惠(上海交通大学附属上海市胸科医院呼吸内科)、韩正祥(徐州医科大学附属医院肿瘤中心)、黄慧强(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、蒋晓东(连云港市第一人民医院肿瘤科)、李曼(大连医科大学附属第二医院肿瘤内科)、李玉富(河南省肿瘤医院血液科)、廖旺军(南方医科大学南方医院肿瘤内科)、罗志国(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、牛作兴(山东省肿瘤医院国家癌症中心肿瘤内科)、邱文生(青岛大学附属医院肿瘤科)、沈波(江苏省肿瘤医院 南京医科大学附属肿瘤医院日间治疗中心)、史艳侠(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、束永前(江苏省人民医院肿瘤科)、双跃荣(江西省肿瘤医院肿瘤内科)、唐敏(重庆市人民医院肿瘤科)、王佳蕾(复旦大学附属肿瘤医院胸部肿瘤内科)、王孟昭(北京协和医院呼吸内科)、王锐(东部战区总医院肿瘤内科)、谢丛华(武汉大学中南医院肿瘤放疗科)、谢晓冬(北部战区总医院肿瘤科)、熊建平(南昌大学第一附属医院肿瘤科)、徐瑞华(中山大学肿瘤防治中心内科)、杨树军(河南省肿瘤医院肿瘤内科)、姚和瑞(中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤内科)、袁响林(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、张剑(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张俊(上海交通大学附属瑞金医院肿瘤科)、张力(中山大学肿瘤防治中心内科)、张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张小涛(青岛市中心医院放疗科)、张小田(北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科)

执笔人 邢锴元(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

共识秘书组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 安欣(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、陈诚(江苏省肿瘤医院放疗科)、黄莉玲(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、肖莉(厦门大学附属中山医院肿瘤科)、杨晨(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、周生飞(上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科)

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.12037/YXQY.2019.12-11.
- [2] Danova M, Barni S, Del Mastro L, et al. Optimal use of recombinant granulocyte colony-stimulating factor with chemotherapy for solid tumors[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2011, 11(8): 1303-1313. DOI: 10.1586/era.11.72.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. Hematopoietic growth factors. Version 1. 2022 [EB/OL]. [2023-04-01]. <http://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493>.
- [4] Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia[J]. Support Cancer Ther, 2003, 1(1): 23-35. DOI: 10.3816/SCT.2003.n.002.
- [5] Weycker D, Bensink M, Lonshteyn A, et al. Use of colony-stimulating factor primary prophylaxis and incidence of febrile neutropenia from 2010 to 2016: a longitudinal assessment[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(6): 1073-1080. DOI: 10.1080/03007995.2018.1558851.
- [6] Wang L, Baser O, Kutikova L, et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(11): 3131-3140. DOI: 10.1007/s00520-015-2686-9.
- [7] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(21): 3158-3167. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8823.
- [8] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会《中华医学杂志》编辑委员会. 中国重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中的临床应用专家共识(2015 年版)[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(37): 3001-3003. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.37.001.
- [9] Chinese Physicians Association Oncologist Branch, Editorial Committee of Chinese Journal of Medical Sciences, Tumor Clinical Chemotherapy Professional Committee, China Anti-Cancer Association. Expert consensus on the clinical application of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in oncology chemotherapy in China (2015 edition)[J]. Natl Med J China, 2015, 95(37): 3001-3003. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.37.001.
- [10] Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(28): 3199-3212. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3488.
- [11] Dhillon S. Trilaciclib: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(7): 867-874. DOI: 10.1007/s40265-021-01508-y.
- [12] Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management[J]. Cancer, 2004, 100(2): 228-237. DOI: 10.1002/cncr.11882.
- [13] Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch randomized phase III study[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(31): 7974-7984. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.7955.
- [14] Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 1991, 325(3): 164-170. DOI: 10.1056/NEJM199107183250305.
- [15] Mishra P, Nayak B, Dey RK. Pegylation in anti-cancer therapy: an overview[J]. Asian J Pharm Sci, 2016, 11(3): 337-348. DOI: 10.1016/j.ajps.2015.08.011.
- [16] Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, et al. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(2): 525-545. DOI: 10.1007/s00520-014-2457-z.
- [17] 石远凯, 何小慧, 杨晨, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少症的多中心随机对照 II 期临床研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(48): 3414-3419. DOI:

- 10.3760/j.issn:0376-2491.2006.48.008.
- Shi YK, He XH, Yang S, et al. Treatment of chemotherapy-induced neutropenia with pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: a multi-center randomized controlled phase II clinical study[J]. Natl Med J China, 2006, 86 (48): 3414-3419. DOI:10.3760/j.issn:0376-2491.2006.48.008.
- [17] 江泽飞, 许凤锐, 樊菁, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防乳腺癌患者化疗后中性粒细胞减少的多中心随机对照 IV 期临床观察[J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (16): 1231-1235. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.16.009.
- Jiang ZF, Xu FR, Fan Q, et al. A multicenter, randomized, controlled, phase IV clinical study of PEG-rhG-CSF for preventing chemotherapy induced neutropenia in patients with breast cancer [J]. Natl Med J China, 2018, 98 (16): 1231-1235. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.16.009.
- [18] Xu FR, Zhang Y, Miao ZH, et al. Erratum to efficacy and safety of mecapegfilgrastim for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer: a randomized, multicenter, active-controlled phase III trial[J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (10): 660. DOI:10.21037/atm-2020-23.
- [19] Zhao J, Qiao GX, Liang Y, et al. Cost-effectiveness analysis of PEG-rhG-CSF as primary prophylaxis to chemotherapy-induced neutropenia in women with breast cancer in China: results based on real-world data[J]. Front Pharmacol, 2022, 12:754366. DOI: 10.3389/fphar.2021.754366.
- [20] Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, et al. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy[J]. Value Health, 2008, 11 (2): 172-179. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00242.x.
- [21] Xu N, Yan H, Mao C, et al. 1711P Real-world study of mecapegfilgrastim in preventing neutropenia in patients with gastrointestinal tumors[J]. Ann Oncol, 2021, 32 (Suppl 5): S1191. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.1683.
- [22] Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014 (10): CD003039. DOI:10.1002/14651858.CD003039.pub2.
- [23] Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (28): 3199-3212. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3488.
- [24] Kubista E, Gaspy J, Holmes FA, et al. Bone pain associated with once-per-cycle pegfilgrastim is similar to daily filgrastim in patients with breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2003, 3 (6): 391-398. DOI:10.3816/cbc.2003.n.003.
- [25] Moore DC, Pellegrino AE. Pegfilgrastim-induced bone pain: a review on incidence, risk factors, and evidence-based management [J]. Ann Pharmacother, 2017, 51 (9): 797-803. DOI:10.1177/1060028017706373.
- [26] D'Souza A, Jaimesimi I, Trainor L, et al. Granulocyte colony-stimulating factor administration: adverse events[J]. Transfus Med Rev, 2008, 22 (4): 280-290. DOI:10.1016/j.tnmr.2008.05.005.
- [27] Akyl G, Pala C, Yildirim A, et al. A rare but severe complication of filgrastim in a healthy donor: splenic rupture[J]. Transfus Apher Sci, 2014, 50 (1): 53-55. DOI:10.1016/j.transci.2013.07.036.
- [28] Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy[J]. N Engl J Med, 2013, 368 (12): 1131-1139. DOI:10.1056/NEJMc1210890.
- [29] Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (30): 7614-7620. DOI:10.1200/JCO.2005.02.7243.
- [30] Evens AM, Cilley J, Ortiz T, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis[J]. Br J Haematol, 2007, 137 (6): 545-552. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06598.x.
- [31] Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, et al. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration[J]. Blood, 2001, 97 (10): 3313-3314. DOI: 10.1182/blood.v97.10.3313.
- [32] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52 (4): e56-93. DOI: 10.1093/cid/cir073.
- [33] Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2000, 18 (16): 3038-3051. DOI:10.1200/JCO.2000.18.16.3038.
- [34] Ba Y, Shi YK, Jiang WQ, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges: Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association Committee of Clinical Chemotherapy, China Anti-Cancer Association[J]. Cancer Biol Med, 2020, 17 (4): 896-909. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0069.
- [35] Cervetti L, Vallard A, Le Moulec S, et al. Prognosis prediction of febrile neutropenia by MASCC score: a retrospective study[J]. Bull Cancer, 2016, 103 (6): 561-570. DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.03.008.
- [36] Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study[J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (5): 465-471. DOI:10.1200/JCO.2014.57.2347.
- [37] Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluorquinolones as the predominant risk factor for clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41 (9): 1254-1260. DOI:10.1086/496986.
- [38] Gafer-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, (4): CD004386. DOI:10.1002/14651858.CD004386.pub2.
- [39] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients [J]. Cancer, 2006, 106 (10): 2258-2266. DOI: 10.1002/encr.21847.
- [40] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41 (12): 969-978. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.001.

(收稿日期:2023-02-24)

(本文编辑:殷宝侠)

