

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.11.029

乳腺癌药物治疗致中性粒细胞减少的影响因素分析及重组人粒细胞集落刺激因子使用评价*

王运红¹, 范海涛², 李宇¹, 吕鹏¹, 陈传涛¹

(1. 安徽省太和县人民医院·皖南医学院附属太和医院, 安徽 阜阳 236000; 2. 安徽医科大学附属阜阳医院, 安徽 阜阳 236000)

摘要:目的 探讨乳腺癌治疗药物致中性粒细胞减少的影响因素及重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)使用的合理性。方法 采用回顾性分析法,选取安徽省太和县人民医院2019年接受药物治疗的乳腺癌患者病历资料517份。采用Logistic多因素回归分析,设置哑变量分析多分类资料,其中治疗方案以多柔比星/表柔比星+环磷酰胺(AC/EC)方案为参照,治疗周期以超过8周期为参照。根据美国国家癌症研究所常见不良反应术语评定标准(CTCAE)5.0版,中性粒细胞减少分为4级;根据美国国家综合癌症网络临床实践指南、专家共识、管理规范等文件制订rhG-CSF临床应用评价标准,评价rhG-CSF使用的合理性。结果 共纳入病历243份(涉及患者243例),发生中性粒细胞减少68例(27.98%)。其中,内分泌治疗方案中性粒细胞减少发生率为47.06%(8/17),其他方案为44.74%(17/38),多柔比星/表柔比星+环磷酰胺+紫杉醇/多西他赛(TAC)方案为41.67%(5/12),AC/EC方案为38.24%(13/34)。Logistic多因素回归分析结果显示,治疗方案($P=0.000$),治疗周期($P=0.000$),放疗史[$OR=4.500, 95\%CI(1.223, 16.559), P=0.024$],预防使用rhG-CSF[$OR=44.842, 95\%CI(9.012, 223.120), P=0.000$]均是发生中性粒细胞减少的危险因素。243例患者中,使用rhG-CSF 74例,其中用药不合理占31.08%(23/74),预防或治疗指征把握不严、用药疗程不足、用药时机错误分别占39.13%(9/23)、39.13%(9/23)、21.74%(5/23)。结论 治疗方案、治疗周期、放疗史、预防使用rhG-CSF是乳腺癌患者发生中性粒细胞减少的主要影响因素。临床使用rhG-CSF时仍存在预防或治疗适应证把握不严、用药时机错误、用药疗程不足等问题,临床医师需提高对rhG-CSF的认识,合理、规范使用rhG-CSF。

关键词:乳腺癌;中性粒细胞减少;重组人粒细胞集落刺激因子;危险因素;合理用药

中图分类号:R95;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)11-0111-05

Influencing Factors of Neutropenia Induced by Therapeutic Drugs for Breast Cancer and Use Evaluation of rhG-CSF

WANG Yunhong¹, FAN Haitao², LI Yu¹, LYU Peng¹, CHEN Chuantao¹

(1. Taihe County People's Hospital · The Taihe Hospital of Wannan Medical College, Fuyang, Anhui, China 236000; 2. Fuyang Hospital of Anhui Medical University, Fuyang, Anhui, China 236000)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of neutropenia induced by therapeutic drugs for breast cancer and the

*基金项目:安徽省教育厅高校自然科学研究重点项目[KJ2019A0261];安徽省阜阳市科学技术局科技项目[FK202081077]。

第一作者:王运红,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)276311263@qq.com。

- of knee osteoarthritis[J]. Hong Kong Med J, 2019, 25(2): 127-133.
- [3] 张辉, 陈俊, 陈帅, 等. 帕瑞昔布钠不同给药时机对THA患者超前镇痛的效果分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(18): 53-54.
- [4] 田伟. 实用骨科学(第2版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 559-574.
- [5] KOHN MD, SASSOON AA, FERNANDO ND. Classifications in Brief: Kellgren - Lawrence Classification of Osteoarthritis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2016, 474(8): 1886-1893.
- [6] 田少奇, 王斌, 刘江俊, 等. 微创单髁置换治疗膝关节骨性关节炎及骨坏死的中期临床疗效[J]. 中华创伤杂志, 2016, 32(7): 632-637.
- [7] NAZARI G. Knee osteoarthritis[J]. J Physiother, 2017, 63(3): 188-189.
- [8] GEORGIEV T, ANGELOV AK. Modifiable risk factors in knee osteoarthritis: Treatment implications[J]. Rheumatol Int, 2019, 39(7): 1145-1157.
- [9] 包先昌, 谢伟青. 玻璃酸钠联合复方倍他米松治疗膝关节骨性关节炎疗效评价[J]. 中国药业, 2018, 27(11): 61-63.
- [10] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝关节炎中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(45): 3653-3654.
- [11] 戴守达, 陈刚, 周正顺. 膝骨性关节炎药物治疗进展[J]. 医学综述, 2020, 26(2): 331-335.
- [12] 付鑫, 何锦泉, 马信龙. 神经生长因子在骨关节炎疼痛中的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(1): 64-67.
- [13] 李慧, 曾明珠, 张瑜. 补肾强筋胶囊对早中期膝骨性关节炎滑液中白细胞介素-1 β , 肿瘤坏死因子- α , 前列腺素E₂及血清前列腺素E₂的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(15): 119-123.
- [14] 鲁璐, 黄晓文, 谢榆, 等. 关节腔注射帕瑞昔布治疗早期膝骨性关节炎的临床疗效分析[J]. 中国骨伤, 2019, 32(5): 418-422.

(收稿日期: 2021-07-12; 修回日期: 2021-12-18)

rationality of use of recombinant human granulocyte colony - stimulating factor (rhG - CSF). **Methods** A retrospective analysis method was conducted to analyze 517 medical records of breast cancer patients who received drug therapy in the Taihe County People's Hospital in 2019. Logistic multivariate regression analysis was conducted. Dummy variables were set to analyze the multi - category data with the therapy regimen of doxorubicin / epirubicin + cyclophosphamide (AC / EC) and the therapy cycle of more than eight cycles as references. Neutropenia was divided into the Grade 1 - Grade 4 according to the *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Version 5.0). The evaluation criteria for clinical application of rhG - CSF was formulated according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines, expert consensus, management practices and other documents to evaluate the rationality of the use of rhG - CSF. **Results** A total of 243 medical records (involving 243 patients) were included, with 68 patients (27.98%) having neutropenia. Among the patients with neutropenia, the incidence of neutropenia was 47.06% (8 / 17) in endocrine therapy, 44.74% (17 / 38) in other regimens, 41.67% (5 / 12) in doxorubicin / epirubicin + cyclophosphamide + paclitaxel / docetaxel (TAC) regimen and 38.24% (13 / 34) in AC / EC regimen. The results of Logistic multivariate regression analysis showed that therapy regimen ($P=0.000$), therapy cycle ($P=0.000$), history of radiotherapy [$OR=4.500$, $95\%CI(1.223, 16.559)$, $P=0.024$] and preventive use of rhG - CSF [$OR=44.842$, $95\%CI(9.012, 223.120)$, $P=0.000$] were risk factors of neutropenia. Among the 243 patients, there were 74 patients used rhG - CSF, of which 31.08% (23 / 74) using drugs unreasonably, such as lax control of indications of prevention or therapy (9 / 23, 39.13%), insufficient course of drug use (9 / 23, 39.13%) and wrong timing of drug use (5 / 23, 21.74%). **Conclusion** Therapy regimen, therapy cycle, history of radiotherapy, preventive use of rhG - CSF were the main influencing factors of neutropenia in patients with breast cancer. Clinical use of rhG - CSF still exist lax control of indications of prevention or therapy, wrong timing of drug use and insufficient course of drug use. Clinicians should improve the understanding of rhG - CSF and use rhG - CSF reasonably and normally.

Key words: breast cancer; neutropenia; rhG - CSF; risk factor; rational drug use

药物治疗为乳腺癌常见治疗手段,但会导致各种药品不良反应,骨髓抑制发生率较高,多表现为中性粒细胞减少^[1]。若处理不当,不仅影响临床疗效,还可能导致严重感染^[2]。预防性或治疗性使用重组人粒细胞集落刺激因子(rhG - CSF),对于保证患者按期完成药物治疗和提高患者生活质量具有重要意义^[3]。本研究中汇总243例乳腺癌患者的临床资料及用药情况,分析药物治疗后中性粒细胞减少的相关危险因素,并评价rhG - CSF的使用情况,为降低乳腺癌患者中性粒细胞减少的风险及合理使用rhG - CSF提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入标准:病理组织学或细胞学诊断明确;首次药物治疗前未发生骨髓抑制;住院期间使用抗肿瘤药物治疗;病历信息记录完整。

排除标准:合并骨转移;同时进行放射性治疗;合并其他部位原发肿瘤;临床诊断为乳腺恶性淋巴瘤;严重心、肝、肾功能不全;合并免疫抑制性疾病。

1.2 方法

资料收集:通过医院电子病历系统调取2019年1月至12月接受药物治疗的乳腺癌患者归档病历,采用回顾性分析方法,收集患者基本信息,包括性别、年龄、乳腺癌分子分型、治疗方案、治疗周期、卡氏生活质量评分(KPS)及是否肝功能异常、放疗史、合并感染等,患者中性粒细胞减少^[3]及严重程度, rhG - CSF使用情况等。根据美国国家癌症研究所(NCI)常见不良反应术语评

定标准(CTCAE)5.0版,中性粒细胞减少分为4级, I 级为 $1.5 \times 10^9 / L \sim 1.9 \times 10^9 / L$, II 级为 $1.0 \times 10^9 / L \sim 1.4 \times 10^9 / L$, III 级为 $0.5 \times 10^9 / L \sim 0.9 \times 10^9 / L$, IV 级为 $<0.5 \times 10^9 / L$ 。

rhG - CSF应用评价标准:根据美国国家综合癌症网络(NCCN)临床实践指南、专家共识、管理规范等文件制订 rhG - CSF临床应用评价标准。详见表1。

表1 rhG - CSF临床应用评价标准

Tab. 1 Evaluation criteria for clinical application of rhG - CSF

指标	合理	基本合理	不合理
适应证	ANC $<2.0 \times 10^9 / L$	化疗后ANC未下降	ANC $\geq 2.0 \times 10^9 / L$,未行化疗
用药时机	ANC $<2.0 \times 10^9 / L$ 即用	ANC $<1.0 \times 10^9 / L$ 即用	ANC $<0.5 \times 10^9 / L$ 未用
用药剂量	符合相关规定	适当加减剂量	剂量过大 / 过小
停药时间	ANC $\geq 2.0 \times 10^9 / L$	ANC $<2.0 \times 10^9 / L$ 停药	ANC $>2.0 \times 10^9 / L$ 未停药
用药疗程	3 ~ 14 d	14 d $<$ 给药时间 <30 d,	>30 d仍继续使用
		预防性升白细胞 <3 d	

注:ANC指外周血中性粒细胞绝对值。

Note:ANC refers to the absolute neutrophil count of peripheral blood.

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。二分类变量采用 χ^2 检验行单因素分析;采用Logistic多因素回归分析,设置哑变量分析多分类资料,其中治疗方案以多柔比星 / 表柔比星 + 环磷酰胺(AC / EC)方案为参照,治疗周期以超过8周期为参照。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

按设定条件调取病历517份,最终纳入243份,涉

及患者243例,均为乳腺术后女性患者;年龄30~75岁,平均(52.43±10.14)岁。

2.2 治疗方案致中性粒细胞减少情况

治疗方案涉及药物较多,发生中性粒细胞减少68例(27.98%),其中Ⅰ级42例(17.28%),Ⅱ级22例(9.05%),Ⅲ级4例(1.65%)。不同治疗方案致中性粒细胞减少的发生率比较,差异有统计学意义($P=0.002$),详见表2。

表2 不同治疗方案致中性粒细胞减少发生情况

Tab. 2 Incidence of neutropenia induced by different therapy regimens

方案	例数	未发生 [例(%)]	已发生				发生率(%)
			Ⅰ级(例)	Ⅱ级(例)	Ⅲ级(例)	Ⅳ级(例)	
AT方案	58	54(93.10)	3	1	0	0	6.90
AC/EC方案	34	21(61.76)	7	6	0	0	38.24
PTX/TXT方案	30	23(76.67)	5	2	0	0	23.33
内分泌治疗方案	17	9(52.94)	2	5	1	0	47.06
TP方案	16	10(62.50)	3	2	1	0	37.50
TAC方案	12	7(58.33)	5	0	0	0	41.67
NP方案	11	8(72.73)	0	2	1	0	27.27
Herceptin方案	11	10(90.91)	1	0	0	0	9.09
TC方案	8	7(87.50)	1	0	0	0	12.50
GP方案	8	5(62.50)	2	1	0	0	37.50
其他方案	38	21(55.26)	13	3	1	0	44.74
合计	243	175(72.02)	42	22	4	0	27.98

注:AT为多柔比星/表柔比星+紫杉醇/多西他赛,PTX/TXT为紫杉醇/多西他赛,TP为紫杉醇/多西他赛+顺铂/卡铂,TAC为多柔比星/表柔比星+环磷酰胺+紫杉醇/多西他赛,NP为长春瑞滨+顺铂/卡铂,Herceptin为曲妥珠单抗,TC为环磷酰胺+多西他赛,GP为吉西他滨+顺铂/卡铂。表3和表4同。

Note: AT refers to doxorubicin / epirubicin + paclitaxel / docetaxel, PTX / TXT refers to paclitaxel / docetaxel, TP refers to paclitaxel / docetaxel + cisplatin / carboplatin, TAC refers to doxorubicin / epirubicin + cyclophosphamide + paclitaxel / docetaxel, NP refers to vinorelbine + cisplatin / carboplatin, Herceptin refers to trastuzumab, TC refers to cyclophosphamide + docetaxel, GP refers to gemcitabine + cisplatin / carboplatin (for Tab. 2-4).

2.3 影响因素相关性分析

由表3可知,乳腺癌患者药物治疗后发生中性粒细胞减少与未发生中性粒细胞减少在治疗方案、药物剂量、治疗周期、放疗史及预防使用rhG-CSF方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$),可纳入多因素分析。Logistic多因素回归分析采用进入法,结果治疗方案、治疗周期、放疗史及预防使用rhG-CSF是其危险因素。详见表4。

2.4 rhG-CSF使用情况及评价

243例患者中,使用rhG-CSF的74例,包括预防

表3 中性粒细胞减少的单因素分析

Tab. 3 Univariate analysis of neutropenia

项目	例数	中性粒细胞减少(例)		χ^2 值	P值
		是	否		
年龄	<40岁	27	5	4.092	0.129
	40~69岁	196	54		
	≥70岁	20	9		
乳腺癌分子分型	LuminaA型	8	4	7.064	0.133
	LuminaB型	59	18		
	HER-2型	53	19		
	三阴型	71	13		
	未知	52	14		
治疗方案	AT	58	4	28.350	0.002
	AC/EC	34	13		
	PTX/TXT	30	7		
	内分泌治疗	17	8		
	TP	16	6		
	TAC	12	5		
	NP	11	3		
	Herceptin	11	1		
	TC	8	1		
	GP	8	3		
药物剂量	其他	38	17	14.568	0.000
	<标准剂量	74	33		
治疗周期	≥标准剂量	169	35	7.292	0.026
	≤4	108	21		
	5~8	67	22		
KPS评分	>8	68	25	0.149	0.700
	≥90分	106	31		
	<90分	137	37		
肝功能异常	是	31	6	1.313	0.252
	否	212	62		
放疗史	是	21	11	6.789	0.009
	否	222	57		
感染	是	22	8	0.843	0.359
	否	221	60		
预防使用rhG-CSF	是	27	21	37.371	0.000
	否	216	47		

注:HER-2为人表皮生长因子受体2。

Note: HER-2 is short for human epidermal growth factor receptor 2.

用药27例,治疗用药68例;治疗用药患者中,21例已给予预防用药。用药不合理占31.08%(23/74),详见表5。

3 讨论

3.1 中性粒细胞减少情况

乳腺癌的内科治疗主要指药物治疗,包括传统化疗药物和新型分子靶向药物等^[4]。本研究中患者均接受乳腺癌药物治疗,常见治疗方案包括AC/EC方案、AT

表4 中性粒细胞减少的Logistic多因素回归分析

Tab. 4 Logistic multivariate regression analysis of neutropenia

影响因素	B	S. E.	Wald	<i>df</i>	P值	OR(95%CI)
治疗方案			37.902	10	0.000	
AT	-1.884	0.864	4.753	1	0.029	0.152(0.028,0.827)
PTX/TXT	1.651	0.954	2.991	1	0.084	5.211(0.803,33.829)
内分泌治疗	3.446	0.986	12.208	1	0.000	31.385(4.541,216.923)
TP	3.708	0.986	14.144	1	0.000	40.786(5.905,281.723)
TAC	3.611	1.036	12.139	1	0.000	36.992(4.853,281.998)
NP	2.115	1.125	3.537	1	0.060	8.291(0.915,75.151)
Herceptin	1.503	1.341	1.255	1	0.263	4.495(0.324,62.314)
TC	1.143	1.656	0.476	1	0.490	3.136(0.122,80.570)
GP	2.681	1.107	5.866	1	0.015	14.597(1.668,127.774)
其他	0.960	0.760	1.597	1	0.206	2.613(0.589,11.585)
药物剂量	-0.591	0.627	0.890	1	0.345	0.554(0.162,1.891)
治疗周期			18.473	2	0.000	
≤4	-2.432	0.874	7.735	1	0.005	0.088(0.016,0.488)
5~8	0.357	0.716	0.249	1	0.618	1.429(0.351,5.809)
放疗史	1.504	0.665	5.121	1	0.024	4.500(1.223,16.559)
预防使用 rhG-CSF	3.803	0.819	21.581	1	0.000	44.842(9.012,223.120)
常量	-0.780	1.168	0.446	1	0.504	0.458

表5 23例患者rhG-CSF用药不合理情况[例(%)]

Tab. 5 Unreasonable use of rhG-CSF in 23 patients [case (%)]

项目	适应证	用法用量	溶剂	用药时机	用药疗程
预防用药	3(13.04)	0(0)	0(0)	2(8.70)	0(0)
治疗用药	6(26.09)	0(0)	0(0)	3(13.04)	9(39.13)

方案、AC/EC序贯紫杉类药物方案、内分泌治疗方案、靶向治疗方案等。BOOG 2004-04试验结果提示,在缺乏评估疗效的特异性标志物的前提下,以蒽环类为基础的4个疗程化疗后,再加紫杉醇类药物可能是首选方案^[5]。对于蒽环类耐药者,TP方案临床疗效较好,可能是有效的方案^[6]。不同治疗方案致中性粒细胞减少的发生率不同,其中以内分泌治疗方案、其他方案及TAC方案致中性粒细胞减少的发生率最高,分别为47.06%,44.74%,41.67%。乳腺癌内分泌治疗方案一般在所有化疗周期结束后启动,TP方案、GP方案及其他方案等多为乳腺癌多周期治疗后复发的解救治疗方案。一项大型综述性研究认为,多周期化疗后的患者更易出现中性粒细胞减少,提示对于乳腺癌行多周期化疗后的患者要关注中性粒细胞减少的风险^[7]。VAN DOOIJEW-EERT等^[8]的研究认为,含多西他赛的化疗方案发生中性粒细胞减少的概率更高。PAPAKONSTANTINOUS等^[9]的研究显示,三药联合方案较两药联合方案中性粒细胞减少的发生率更高。本研究中,TAC方案治疗病例的

中性粒细胞减少发生情况提示,乳腺癌患者需谨慎选择三药联合的化疗方案,特别是含有多西他赛的方案。

3.2 影响因素相关性分析

ISHIKAWA等^[10]的研究认为,年龄、治疗方案、KPS评分、肿瘤分期、放疗史、感染等均是发生中性粒细胞减少的危险因素。LEE等^[11]通过多因素分析发现,年龄、放疗及血小板减少是发生中性粒细胞减少的独立危险因素。本研究中单因素分析结果显示,年龄、乳腺癌分子分型、KPS评分、肝功能异常、感染在发生中性粒细胞减少方面无显著差异($P > 0.05$),治疗方案、药物剂量、治疗周期、放疗史、预防使用rhG-CSF与中性粒细胞减少的发生有显著差异($P < 0.05$);同时,Logistic多因素回归分析提示,治疗方案、治疗周期、放疗史、预防使用rhG-CSF是发生中性粒细胞减少的独立危险因素。一项回顾性队列研究发现,化疗方案的药物选择和用药强度是发生中性粒细胞减少的主要决定因素^[12]。本研究结果显示,相对于≤4周期的化疗患者,>8周期的化疗是危险因素,这与FERNANDES等^[7]认为化疗周期数是实体瘤化疗后骨髓抑制的独立危险因素的结论相似。WANG等^[13]认为,放疗史是乳腺癌患者发生重度中性粒细胞减少的风险因素,放疗后骨髓抑制的发生概率升高。本研究中发现,患者合并放疗史是发生中性粒细胞减少的风险因素,提示对于既往有放疗史的患者可预防性给予rhG-CSF,以降低中性粒细胞减少的发生概率。一般在选择高风险的化疗方案或患者既往化疗发生过重度中性粒细胞减少时预防使用rhG-CSF^[2-3]。本研究结果显示,预防使用rhG-CSF是发生中性粒细胞减少的风险因素,与文献^[14]的结论有所不同,分析原因可能与预防使用rhG-CSF的时机错误及用药疗程不足有一定关系,需提示临床医师加强对用药时机及疗程的控制。

3.3 rhG-CSF使用情况

rhG-CSF具有刺激骨髓增生的能力,可改善患者体内细胞的活性状态^[15]。化疗诱导的血液学毒性可作为乳腺癌化疗有效的标志^[16]。中性粒细胞减少会在一定程度上降低预期疗效,故预防或治疗使用rhG-CSF以降低中性粒细胞减少的发生尤为重要^[17]。目前,临床医师对于中性粒细胞减少的危害重视不足,对rhG-CSF的临床使用缺乏认识。本研究中发现,rhG-CSF的临床应用存在预防或治疗指征把握不严、用药时机错误、用药疗程不足等问题。用药指征的把握需要结合患者的血常规、化疗方案风险、既往化疗后中性粒细胞减少情况及自身危险因素综合评估,避免不规范使用rhG-CSF带来的不良影响。文献^[18-19]的研究结果显示,化疗后24~48 h内预防使用rhG-CSF的效

果最佳,治疗性用药是在患者出现中性粒细胞减少时使用,最佳给药时机是在Ⅱ度中性粒细胞减少时。用药疗程不适宜发生率占有不合理用药的39.13%,均表现为用药疗程不足,是本次调查发现的主要问题。研究认为,rhG-CSF使用时间不足,在一定程度上会影响预防效果,治疗性用药则要求持续给药,直到中性粒细胞恢复或接近正常水平^[2-3,19]。因此,提示临床医师在患者化疗期间需密切监测其外周血中性粒细胞绝对值变化水平,并正确评估中性粒细胞减少风险,规范、合理地使用rhG-CSF。

3.4 小结

治疗药物的种类及联合用药的品种数是中性粒细胞减少的风险因素,治疗周期、合并放疗史、不合理预防使用rhG-CSF是乳腺癌患者发生中性粒细胞减少的主要影响因素。临床在使用rhG-CSF时仍存在预防或治疗适应证把握不严、用药时机错误、用药疗程不足等问题,需要临床医师正确评估ANC减少的发生风险,提高合理使用rhG-CSF的水平。本研究中不足之处在于,作为回顾性研究,临床数据及病例数有限,对中性粒细胞减少风险的研究不充分,研究结果仍待进一步证实。

参考文献

- [1] BROOKS G, PROVENCHER G, LEI J, et al. Neutrophil dynamics after chemotherapy and G-CSF: The role of pharmacokinetics in shaping the response[J]. *J Theor Biol*, 2012, 315: 97-109.
- [2] 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版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(17): 876-882.
- [3] 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, 5(37): 3001-3003.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-679.
- [5] VAN ROSSUM AGJ, KOK M, VAN WERKHOVEN E, et al. Adjuvant dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide for high-risk breast cancer: First results of the randomised MATADOR trial (BOOG 2004-04)[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 102: 40-48.
- [6] 吴睿, 王峰, 刘杰. 紫杉醇联合顺铂治疗蒽环类耐药乳腺癌的疗效及对血清凋亡蛋白酶激活因子-1和增殖细胞核抗原水平的影响[J]. *中国药业*, 2020, 29(23): 66-69.
- [7] FERNANDES R, MAZZARELLO S, STOBBER C, et al. Primary Febrile Neutropenia Prophylaxis for Patients Who Receive FEC-D Chemotherapy for Breast Cancer: A Systematic Review[J]. *J Glob Oncol*, 2018, 4: 1-8.
- [8] VAN DOOIJEWERT C, VAN DER WALL E, BAAS IO. Chemotherapy-induced febrile neutropenia: primary G-CSF prophylaxis indicated during docetaxel cycles[J]. *Neth J Med*, 2019, 77(9): 310-316.
- [9] PAPAKONSTANTINO A, HEDAYATIE, HELLSTRÖM M, et al. Neutropenic complications in the PANTHER phase III study of adjuvant tailored dose-dense chemotherapy in early breast cancer[J]. *Acta Oncol*, 2020, 59(1): 75-81.
- [10] ISHIKAWA T, SAKAMAKI K, NARUI K, et al. Prospective cohort study of febrile neutropenia in breast cancer patients with neoadjuvant and adjuvant chemotherapy: CSPOR-BC FN study[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(7): 692-695.
- [11] LEE M, YEE J, KIM JY, et al. Risk factors for neutropenia and febrile neutropenia following prophylactic pegfilgrastim[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2019, 15(4): 231-237.
- [12] LIN WT, WEN YW, CHIEN CR, et al. Suboptimal duration of granulocyte colony-stimulating factor use and chemotherapy-induced neutropenia in women diagnosed with breast cancer[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(9): 1287-1294.
- [13] WANG Q, YE T, CHEN HL, et al. Correlation between intensity modulated radiotherapy and bone marrow suppression in breast cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(1): 75-81.
- [14] DO T, MEDHEKAR R, BHAT R, et al. The risk of febrile neutropenia and need for G-CSF primary prophylaxis with the docetaxel and cyclophosphamide regimen in early-stage breast cancer patients: A meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 153(3): 591-597.
- [15] LAALI E, FAZLI J, SADIGHI S, et al. Appropriateness of using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for primary prophylaxis of febrile neutropenia in solid tumors[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(2): 428-433.
- [16] MA RM, CHEN CZ, ZHANG W, et al. Prognostic Value of Chemotherapy-Induced Neutropenia at the First Cycle in Invasive Breast Cancer[J]. *Medicine*, 2016, 95(13): e3240.
- [17] SAKURADA T, BANDO S, ZAMAMI Y, et al. Prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor in epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy for Japanese breast cancer patients: A retrospective study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(5): 1107-1114.
- [18] 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.
- [19] ARAS E, BAYRAKTAR EKINCIOLU A, KILICKAP S. Risk assessment of febrile neutropenia and evaluation of G-CSF use in patients with cancer: A real-life study[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(2): 691-699.

(收稿日期: 2021-10-27; 修回日期: 2021-12-14)