

• 专家共识 •

肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)

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

摘要 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少是化疗常见的不良反应,其有可能导致化疗药物剂量降低、化疗时间延迟乃至粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)和感染,从而增加治疗费用、降低化疗效果和生存质量,影响患者预后。正确评估化疗导致中性粒细胞减少的发生风险,早期识别FN和感染,进行合理的预防和治疗,对提高抗肿瘤治疗整体疗效、降低死亡风险等方面具有重要的意义。基于相关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肿瘤支持治疗专业委员会制订了《肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)》,旨在为中国肿瘤学医师提供更合理的诊疗方案。

关键词 中国抗癌协会 专家共识 化疗导致的中性粒细胞减少 粒细胞减少性发热 粒细胞集落刺激因子

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.17.913

Consensus on the clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in China (2019 edition)

The society of chemotherapy, Chinese Anti-Cancer Association; Committee of neoplastic supportive-care (CONS), China Anti-Cancer Association

Correspondence to: Yuankai Shi; E-mail: syuankai@cicams.ac.cn

Abstract Chemotherapy-induced neutropenia (CIN) is a common adverse reaction induced by chemotherapy. CIN may lead to dose reduction, delayed chemotherapy, and even febrile neutropenia (FN) and infection. This can result in increased cost of treatment, reduced chemotherapy efficacy, reduced quality of life, and poor prognosis. Risk assessment of CIN, early detection of FN and infection, and appropriate prevention and treatment play a crucial role in improving anti-tumor efficacy and reducing the mortality risk. Based on the available evidence and expert opinion, the expert committee of the Chinese Anti-Cancer Association issued a consensus on the diagnosis and treatment of CIN in China (2019 edition), with the aim of supporting China oncologists in the diagnosis and treatment of CIN.

Keywords: China Anti-Cancer Association, expert consensus, chemotherapy-induced neutropenia, febrile neutropenia, granulocyte colony stimulating factor

中性粒细胞减少是化疗药物最常见血液学毒性,其降低的程度和持续时间与化疗药物的类型、剂量、联合用药以及患者本身的因素相关。严重的中性粒细胞下降一方面会增加侵袭性感染的发生风险。中性粒细胞减少患者的感染通常进展迅速,由于在这种情况下患者不能产生强有力的炎症反应,可能仅表现为发热等非特异性表现,但严重者可导致脓毒综合征、感染性休克、甚至死亡等严重并发症,导致住院时间的延长、广谱抗生素的应用和治疗费用的增加。另一方面严重的中性粒细胞减少合并发热、感染常常会导致化学药物的减量或化疗延迟,最终影响抗肿瘤治疗疗效。因此正确评估化疗导致的中性粒细胞减少发生风险,早期识别粒细胞减少性发热和感染发生风险,进行合理的预防和治疗,对减少肿瘤治疗并发症的发生、提高抗肿瘤治疗整体疗效、降低死亡风险具有极其重要的意义。因此中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会和肿瘤支持治疗专业委员会经过反复讨论及多次修改,完善和更新了化疗相关中性粒细胞减少的规范及指南,

期冀为中国临床医师工作提供切实有效的建议与参考。

1 化疗导致的中性粒细胞减少诊断及分级

化疗导致的中性粒细胞减少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 $ANC < 2.0 \times 10^9/L$ 。化疗导致中性粒细胞减少的谷值通常出现在化疗后7~14天。根据NCI-CTCAE 5.0标准将中性粒细胞减少分为4级:1级: $1.5 \times 10^9/L \leq ANC < 2.0 \times 10^9/L$, 2级: $1.0 \times 10^9/L \leq ANC < 1.5 \times 10^9/L$, 3级: $0.5 \times 10^9/L \leq ANC < 1.0 \times 10^9/L$, 4级: $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 。为了避免检测方法所致的误差,对检测结果存疑时可多次复查血常规确认。

2 化疗所致中性粒细胞减少的特点

骨髓是人体主要的造血器官,包含造血细胞与造血微环境两部分。造血细胞包括造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)、祖细胞以及各系前体细胞等。HSCs是骨髓内自卵黄囊间叶全能细胞分化而来的最原始造血细胞,其有高度自我更新及自我复

制的能力,并可进一步分化成各系造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)。HSCs 是成人各类血细胞起源之处,各种造血细胞发育与成熟的过程即是造血过程。原始粒细胞是目前最早可识别的中性粒细胞,随后其进一步逐渐发育成早幼粒、中幼粒和晚幼粒细胞,最终分化为成熟中性粒细胞,并释放至外周血液中。从原始粒细胞发育分化至成熟中性粒细胞约需要 7~14 天。一般情况下,未受损骨髓可以每天产生 $6 \times 10^8 \sim 4 \times 10^9$ 个成熟中性粒细胞。骨髓中成熟中性粒细胞的储备量约有 2.5×10^{12} 个,为外周血成熟中性粒细胞总数目的 12~20 倍。当中性粒细胞释放至循环血后其半衰期约为 8~12 h。

生理情况下 HSCs 能保护造血系统,免于不同原因所致的耗竭,与 HPCs 相比 HSCs 对各类细胞毒药物有着更强的抵御能力。而 HPCs 自我更新能力有限,一般情况下其分化和增生速度可满足正常的造血以及各种造血危机(如失血、溶血或感染)时对血细胞再生的需求。

化疗引起的骨髓抑制可分为急性骨髓抑制与潜在骨髓损伤两类。化疗致 HPCs 发生耗竭时,即出现急性骨髓抑制,此时 HSCs 启动自我更新并增殖分化成 HPCs 从而维持造血系统稳态。然而,当化学药物引起 HSCs 自我更新能力障碍时,将会继发潜在骨髓损伤。现有的多数化学药物如烷化剂类、蒽环类、嘧啶类似物、亚硝胺类、丝裂霉素 C、甲氨蝶呤等对骨髓细胞具有骨髓毒性作用,常引发 HPCs 耗竭而致急性骨髓抑制。

中性粒细胞最低值与使用药物种类和剂量相关。高剂量或密集方案化疗时,若得不到多能干细胞快速补给,外周血中性粒细胞的绝对值将呈现低于正常范围的长时间低谷。一般情况当使用细胞周期特异性的药物(如氟尿嘧啶、紫杉醇、吉西他滨等)

后 7~14 天,外周中性粒细胞数目会出现低谷,14~21 天左右中性粒细胞逐渐恢复。而在使用细胞周期非特异性药物时,中性粒细胞减少通常在(如环磷酰胺、阿霉素等)10~14 天出现,待 21~24 天左右中性粒细胞渐恢复至正常值以上。

3 粒细胞减少性发热的定义和风险评估

3.1 粒细胞减少性发热的定义

粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)是指严重的中性粒细胞降低合并发热。严重的中性粒细胞降低指 ANC 的绝对计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 或预计 48 h 内下降至 $ANC <0.5 \times 10^9/L$;发热是指单次口腔温度测定 $\geq 38.3^\circ C$ 或 $\geq 38.0^\circ C$ 持续超过 1 h。特别注意的是中性粒细胞减少的期间需避免行直肠测温以及直肠检查,以防止肠道定植的微生物进入到周围黏膜与软组织内导致感染^[1]。

3.2 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、是否联合化疗以及患者本身的因素相关。在首次化疗前应进行 FN 发生风险评估。主要包括以下方面:1)疾病类型;2)治疗目的:根治性化疗/辅助化疗和姑息化疗;3)患者风险因素;4)化疗方案(高剂量化疗、剂量密集型化疗或标准剂量化疗)。根据化疗后 FN 的发生风险不同将化疗方案分为三类: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 $<10\%$)。

3.3 化疗相关因素

表 1 和表 2 列出了目前常见的可能引起 FN 发生的高危或中危化疗方案。需特别指出该表并未涵盖所有的高危方案,其他未包含在内的化疗药物/方案亦存在发生 FN 高风险的可能。

表 1 常见可引发高 FN 发生风险的化疗方案

病种	化疗方案
急性淋巴细胞白血病(ALL)	按照 ALL 治疗指南中所选的方案而定(具体请参照 ALL 相关治疗指南)
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)
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)
头颈部鳞癌	TPF 方案(紫杉醇+顺铂+5-FU)
霍奇金淋巴瘤	西妥昔单抗+AVD(多柔比星+长春花碱+达卡巴嗪) 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)
肾癌	多柔比星/吉西他滨
非霍奇金淋巴瘤	1)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);2)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)±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±利妥昔单抗(环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+地塞米松+利妥昔单抗)
黑色素瘤	达卡巴嗪基础上联合 IL-2,干扰素-α,达卡巴嗪,顺铂,长春花碱,IL-2,干扰素-α

表1 常见可引发高FN发生风险的化疗方案(续表1)

病种	化疗方案
多发性骨髓瘤	DT-PACE ± 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)±硼替佐米
卵巢癌	1)托泊替康;2)多西紫杉醇
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)

表2 可引发中FN发生风险的化疗方案

病种	化疗方案
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
非霍奇金淋巴瘤	1)GDP(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)
食管癌和胃癌	1)顺铂/伊立替康;2)表阿霉素/顺铂/5-FU;3)表阿霉素/顺铂/卡培他滨
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
胰腺癌	FOLFIRINOX
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

3.4 与FN发生相关的患者因素

除化疗方案外,患者本身的因素亦是影响FN发生风险的重要因素。特别是接受中危化疗方案者,患者相关因素对FN总风险的评估,是否需要预防性使用预粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor,G-CSF)起到了非常关键的作用。即使是接受低危方案化疗的患者,同样也需要对患者的临床因素进行全面详尽的评估,以准确地判定患者总体FN的发生风险。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;4)肿瘤侵犯骨髓;5)近期手术和/或开放性创伤;6)全身能状况较差,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≤50 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HIV感染,器官移植和移植后的长期免疫抑制等。目前还没有关于FN风险评估的统一模型,因此针对具体患者应该根据其具体情况进行个体化独立的临床判断。

4 预防性使用G-CSF

4.1 临床获益

预防性使用G-CSF可降低小细胞肺癌、乳腺癌、肉瘤、非小细胞肺癌和非霍奇金淋巴瘤患者化疗相关的中性粒细胞减少症的发生率、持续时间和严重

程度。对于淋巴结阳性乳腺癌和侵袭性淋巴瘤患者,骨髓生长因子支持的剂量密集方案与常规化疗方案相比,可提高无病生存时间(disease free survival,DFS)和/或总生存时间(overall survival,OS)。此外,预防性使用G-CSF可降低乳腺癌患者中性粒细胞减少相关住院的风险。荟萃分析证实,预防性使用G-CSF可以降低感染发生率和中性粒细胞减少症的风险^[2]。对17项随机试验进行系统回顾,共纳入3493例名成年实体瘤和淋巴瘤患者,结果显示预防性使用G-CSF降低了FN的风险(RR:0.54,95%CI:0.43~0.67; $P<0.001$),提高了化疗的相对剂量强度,研究组间的平均差异为8.4%($P=0.001$)^[3]。该研究首次报告预防性使用G-CSF能显著降低感染相关死亡率(RR:0.55,95%CI:0.33~0.90; $P=0.018$)和化疗期间的早期死亡率(RR:0.60,95%CI:0.43~0.83; $P=0.002$)。

预防性使用G-CSF的目的主要是预防或减轻化疗后粒细胞下降的程度,或缩短粒细胞下降的时间,从而减少FN、严重感染和死亡的发生风险^[4]。预防性使用G-CSF可用于首程化疗后、预期可能出现严重粒细胞下降的患者(一级预防),或者用于既往化疗后出现FN或虽无发热但出现严重的、持续时间较长的化疗相关粒细胞下降的患者再次接受相同方案

的化疗后(二级预防)。除此以外,预防性使用 G-CSF 还被推荐用于接受根治性剂量密集方案化疗的患者,为保障化疗的剂量强度或密度而在化疗后进行 G-CSF 的支持治疗^[5]。

4.2 中性粒细胞减少症的一级预防

所谓一级预防是指首次使用具有骨髓抑制的化疗药物后 24 h 预防性使用 G-CSF 治疗。以下情况应考虑 G-CSF 的一级预防:

1)接受 FN 高危化疗方案的患者推荐预防性使用 G-CSF。多个随机对照研究和荟萃分析的结果显示 G-CSF 一级预防可显著降低成人患者广谱抗生素治疗、感染和住院治疗的比率^[2],但是否能改善生存目前尚不明确^[6]。2)接受 FN 中危化疗方案患者,如果伴有上述一个及以上患者风险因素(上文“3.4”内容),推荐一级预防;3)根治性/辅助性化疗,为保障化疗剂量,减少因 FN 导致的化疗药物减量而影响疗效;4)接受辅助/根治性剂量密集方案化疗患者,如高危乳腺癌接受双周 AC-T 方案、尿路上皮癌接受新辅助剂量密集 MVAC 方案等^[7]。

以下情况不推荐 G-CSF 一级预防:

1)接受 FN 中危化疗方案患者,不伴有患者风险因素者;2)接受 FN 低危化疗方案患者;3)接受姑息性化疗患者 G-CSF 预防治疗的价值仍不明确,需要医生与患者间进行相关风险-效益的讨论。通常如因患者因素导致 FN 风险增加可考虑预防性使用 G-CSF;如与化疗方案相关,推荐更换其他骨髓毒性更小的方案或降低药物的剂量,而非 G-CSF 预防。

4.3 中性粒细胞减少症的二级预防

二级预防是指第二周期和后续周期化疗前对患者进行风险评价,如果既往化疗周期中在未预防性使用 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(剂量限制性中性粒细胞减少性事件是指中性粒细胞计数最低值或治疗当日计数影响原化疗计划的剂量^[8]),下次化疗后应预防性使用 G-CSF。有报道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 的比率达 50%~60%^[9],二级预防使用 G-CSF 约可降低一半 FN 的风险^[10]。二级预防的使用目的还包括促进前一程化疗导致粒细胞下降的恢复,从而保障下一程化疗的周期和剂量。需要说明的是若前一程化疗后发生严重的粒细胞下降或 FN 的患者,应考虑降低化疗药物的剂量,对可治愈性肿瘤则需慎重减量。

对于预防性使用过 G-CSF 后仍发生 FN 的患者推荐降低化疗剂量或者改变化疗方案。如果既往化疗周期中患者未发生过 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少性事件,则下一周期化疗之前需继续评估,本周

期不推荐预防性使用 G-CSF。

4.4 短效 G-CSF 和长效 G-CSF 的预防

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。多项随机对照的临床研究和 Meta 分析的结果证实长效剂型 G-CSF 至少达到与短效剂量相似的疗效,但应用更加方便。另外也有研究显示长效剂型 G-CSF 疗效较短效更优^[11-13]。具体用法如下:

1)rhG-CSF:每日剂量为 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (按四舍五入原则计算至最接近的药瓶剂量),1 次/天,化疗后次日即开始使用或最长至化疗后 3~4 天内开始每天使用,持续用药,直至中性粒细胞计数从最低点恢复至正常或接近正常水平。2)PEG-rhG-CSF:单次剂量:成人 6 mg,儿童 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (最大剂量为 6 mg),每周化疗 24 h 后使用,推荐与下一周期化疗间隔时间至少为 12 天。基于已有临床证据,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。使用长效 G-CSF 预防通常无需检测血常规。

特别说明:1)同步放化疗患者不推荐预防性使用 G-CSF;2)粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(沙格司亭)不推荐用于 FN 的预防。

5 对中性粒细胞减少患者的治疗性使用 G-CSF

治疗性使用 G-CSF 是指对已经出现中性粒细胞减少的患者使用 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,严重中性粒细胞减少无发热的患者,治疗性使用 G-CSF 与安慰剂相比,轻微缩短了严重中性粒细胞减少的持续时间(2 日 vs. 4 日),但对住院率或培养阳性的感染数量没有影响^[14]。另有研究报道,对严重中性粒细胞减少伴有发热患者治疗性使用 G-CSF 可显著缩短重度中性粒细胞减少的持续时间,抗生素的使用时间和患者的住院日^[15]。而化疗后已发生严重中性粒细胞减少的无发热患者,治疗性使用 G-CSF 的价值尚不明确。

对于确诊 FN 的患者,根据是否预防性使用过 G-CSF,分以下情况处理:1)若患者已经预防性使用短效 G-CSF,则继续给药至 ANC 恢复正常水平或者接近正常实验室标准值;2)若患者曾预防性使用过长效 PEG-rhG-CSF,一般情况不建议额外予以补充短效 G-CSF;3)未预防性使用 G-CSF 且伴有并发感染风险因素者可考虑治疗性使用,主要感染风险因素包括:①脓毒血症,②患者年龄>65 岁,③ANC<0.5 $\times 10^9/\text{L}$,④中性粒细胞持续减少时间预计>10 天,⑤合并有肺炎或其他感染疾病,⑥侵袭性的真菌感染,⑦

住院期间伴发热,⑧既往曾发生过FN;4)未预防性使用G-CSF而不伴有并发感染风险患者,如粒细胞下降但不伴有发热的患者不推荐治疗性使用G-CSF^[5]。需要强调的是,治疗性应用G-CSF不推荐长效PEG-rhG-CSF。

治疗性使用G-CSF的用法及用量:rhG-CSF按照每天5 μg/kg,皮下注射,持续每天给药,直到ANC自最低点至恢复正常水平或者接近正常实验室水平标准值。

6 G-CSF 主要不良反应及处理原则

1)骨痛:约10%~30%的患者发生轻度至中度骨痛,非麻醉性镇痛药通常可以有效控制症状。2)过敏反应,包括皮肤、呼吸系统或心血管系统的过敏反应较为少见,无需常规抗过敏治疗。3)脾脏破裂:有报道使用G-CSF后发生脾脏破裂的病例,其中一些是致死性的。多发生在潜在造血功能障碍患者和实体肿瘤患者。G-CSF诱导脾脏破裂的确切机制仍不清楚,认为与循环粒细胞和髓样前体细胞在脾脏内积聚有关^[6]。尽管G-CSF引起的脾破裂少见,但它有潜在的生命危险。因此,医生应密切监测患者是否有脾脏破裂的迹象,包括腹痛(尤其是左上腹)、恶心、呕吐以及逐渐恶化的贫血、检测基线脾脏大小和全血计数等来确定发生破裂的危险因素。4)肺毒性: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(每2周给予一次博来霉素)后G-CSF治疗可引起肺部毒性^[16]。考虑到肺部并发症的风险,使用最常见化疗方案(ABVD和Stanford V)的经典霍奇金淋巴瘤患者,不推荐常规联合使用G-CSF。5)其他潜在毒性反应:包括急性呼吸窘迫综合征、肺泡出血、镰状细胞病患者发生镰状细胞危象等^[17]。

7 感染预防和治疗

应结合患者相关、疾病相关和治疗相关因素,与感染病专科医师会诊,评估出现FN和严重并发症的风险。通常根据风险的高低分为低危和高危组。

低危患者是指预计中性粒细胞减少(ANC<0.5×10⁹/L)持续时间不超过7天且无共存疾病也无证据显示严重肝肾功能障碍的患者。已有随机试验对该类型患者进行了充分研究,且证实其发生严重并发症的风险较低^[18]。目前认为大多数实体肿瘤常规化疗的患者属于低风险组。

高危患者为预计中性粒细胞减少(ANC<0.5×10⁹/L)持续7天以上的患者。存在持续性共存疾病或严重肝肾功能障碍证据的FN患者也被认为是高危患者,无论其中性粒细胞减少持续多长时间。该类患者通常指成人血液系统恶性肿瘤患者及造血干细胞

移植受者。除上述临床标准外,尚有一个可选择的风险评估工具为癌症支持治疗多国协会(multinational association for supportive care in cancer, MASCC)风险指数^[19],这是一种经过验证的与FN相关的内科并发症风险的工具。总分<21分被判定为高危患者(表3)。

表3 MASCC 计算器评估FN风险(不适用于16岁以下患者)

项目	评分(分)
疾病负荷*	
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	
无高血压(收缩压>90 mmHg)	5
无慢性阻塞性肺部疾病	4
实体肿瘤或血液肿瘤既往无真菌感染的病史**	4
无需要胃肠外补液的脱水症状	3
状态	
发生FN时患者处于门诊状态	3
年龄(岁)	
<60	2
≥60	0

*:疾病负荷是指患者发生FN时一般的临床状态;**: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

7.1 未发生FN患者抗感染的预防

未发生FN患者抗感染预防通常使用广谱抗微生物药以预防最常见的病原体感染,包括化脓性细菌、病毒和真菌等常见的病原微生物。但预防性抗感染治疗同时也增加治疗费用,药物相关的不良反应、二重感染(例如艰难梭菌感染),以及选择出抗生素耐药的菌株等风险^[20-21],因此并不推荐对所有患者常规预防。

低风险中性粒细胞减少患者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,因为这些病原体毒力较强并可能引起危及生命的感染。有研究显示氟喹诺酮类为基础的抗生素预防能有效减少发热事件和侵袭性革兰阴性菌感染^[22]。常用药物有左氧氟沙星(一次500或750 mg,一日1次,口服)或环丙沙星(一次500或750 mg,一日2次,口服)。使用氟喹诺酮类预防性治疗的潜在缺点包括药物毒性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。

7.2 已发生 FN 患者抗感染治疗

已发生 FN 患者合并感染或隐性感染发生率超过 60%, 菌血症发生率大于 20%, 致死率非常高。对于所有 FN 患者(包括接受预防性抗微生物治疗的患者), 应早期识别, 在获取血培养后、任何其他检查完成前立即开始经验性广谱抗生素治疗(一般要求在就诊的 60 min 内给予), 以避免进展为脓毒综合征及可能的死亡。不同风险的患者发生严重并发症的风险不同, 推荐采用不同的抗感染治疗策略。

低风险患者可在短时观察或短期住院后, 进行口服抗生素门诊治疗。推荐的初始经验性口服抗生素方案: 一种氟喹诺酮类药物(环丙沙星 750 mg, 一日 2 次, 口服; 或左氧氟沙星 750 mg, 一日 1 次, 口服)联用一种 β 内酰胺类药物(如阿莫西林克拉维酸, 500 mg/125 mg, 一日 3 次, 口服)。对于有青霉素超敏反应史的患者, 可给予克林霉素(300 mg, 一日 4 次)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, 一日 1 次)。

对于接受氟喹诺酮类抗生素预防治疗后仍然发生 FN 的患者, 则不再推荐继续使用该类抗生素治疗, 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。

所有高危中性粒细胞减少患者的发热均应被视为急症, 需要入院接受静脉抗生素治疗且经常需要长期住院。推荐使用广谱抗铜绿假单胞菌的 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、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)。

专家共识委员会

共识专家组组长:

石远凯 国家癌症中心, 中国医学科学院肿瘤医院
姜文奇 中山大学肿瘤防治中心
巴 一 天津医科大学肿瘤医院

执笔人:

史艳侠 中山大学肿瘤防治中心
邢锴元 国家癌症中心, 中国医学科学院肿瘤医院
张 俊 上海交通大学医学院附属瑞金医院
沈 波 江苏省肿瘤医院

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):

安汉祥 厦门大学附属翔安医院
陈公琰 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
常建华 复旦大学肿瘤医院
程 颖 吉林省肿瘤医院
邓艳红 中山大学附属第六医院
冯继锋 江苏省肿瘤医院
巩 平 新疆石河子大学医学院第一附属医院
黄慧强 中山大学肿瘤防治中心
江泽飞 解放军总医院第五医学中心
廖旺军 南方医科大学南方医院
李玉富 河南省肿瘤医院
罗志国 复旦大学附属肿瘤医院
牛作兴 山东省肿瘤医院国家癌症中心
邱文生 青岛大学附属医院
沈 波 江苏省肿瘤医院
双跃荣 江西省肿瘤医院
王孟昭 北京协和医院
徐兵河 国家癌症中心, 中国医学科学院肿瘤医院
熊建萍 南昌大学第一附属医院
徐瑞华 中山大学肿瘤防治中心
谢丛华 武汉大学中南医院
谢晓冬 北部战区总医院
姚和瑞 中山大学孙逸仙纪念医院
张 俊 上海交通大学医学院附属瑞金医院
张 力 中山大学肿瘤防治中心
张清媛 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
张小田 北京大学肿瘤医院

共识秘书组成员(按姓氏汉语拼音排序):

安 欣 中山大学附属肿瘤医院
陈 诚 江苏省肿瘤医院
王佳蕾 复旦大学附属肿瘤医院
王晓华 江苏省肿瘤医院
王志强 中山大学附属肿瘤医院
肖 莉 厦门大学附属中山医院
薛 聪 中山大学附属肿瘤医院
杨 晟 中国医学科学院肿瘤医院
周尘飞 上海交通大学医学院附属瑞金医院

参考文献

- [1] Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia[J]. Support Cancer Ther, 2003, 1(1):23-35.
- [2] 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.
- [3] 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.

- [4] 石远凯,周际昌,冯奉仪,等.基因重组人粒细胞集落刺激因子对肿瘤化疗所致白细胞减少的临床疗效观察[J].中华肿瘤杂志,1994,16(3):207-210.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management[J]. Cancer, 2004, 100(2):228-237.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 石远凯,何小慧,杨晟,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.
- [13] 徐兵河,田富国,喻璟瑞,等.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防乳腺癌和非小细胞肺癌患者化疗后中性粒细胞减少的多中心随机对照Ⅲ期临床研究[J].中华肿瘤杂志,2016,38(1):23-27.
- [15] Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia[J]. N Engl J Med, 1997, 336(25):1776-1780.
- [15] Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2002, 10(3):181-188.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones 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.
- [21] Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients[J]. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24(6):545-553.
- [22] Gafter-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, 5(4):CD004386.

(2019-08-06收稿)

(编辑:武斌 校对:张艳辉)