

· 临床研究 ·

# 初级与次级预防性使用聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子在卵巢癌初始肿瘤细胞减灭术后化疗的价值<sup>\*</sup>

李小丹<sup>①</sup> 郭红燕 李 圆<sup>\*\*</sup>

(北京大学第三医院妇产科, 北京 100191)

**【摘要】 目的** 探讨初级与次级预防性使用聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, PEG-rhG-CSF)在卵巢癌初始肿瘤细胞减灭术后化疗的价值。**方法** 2019 年 1 月~2020 年 6 月我院 76 例卵巢癌初始肿瘤细胞减灭术后行紫杉醇和卡铂联合化疗, 根据初次预防性使用 PEG-rhG-CSF 分为初级预防组( $n=49$ )和次级预防组( $n=27$ ), 比较 2 组中性粒细胞减少发生率、需要补充重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)率、中性粒细胞减少相关重复住院率、中性粒细胞减少相关化疗周期延迟发生率等。**结果** 第一、二疗程中, 初级预防组 3、4 度中性粒细胞减少发生率分别为 8.2% (4/49)、6.1% (3/49), 明显低于次级预防组发生率 66.7% (18/27)、37.0% (10/27) ( $Z=-6.569, P=0.000; Z=-4.338, P=0.000$ )。在第三~六疗程中, 2 组中性粒细胞减少发生率无明显统计学差异 ( $Z=-0.938, P=0.348; Z=-0.145, P=0.884; Z=-1.069, P=0.285; Z=-0.027, P=0.978$ )。化疗结束后初级预防组 9 例因中性粒细胞减少需补充 rhG-CSF, 发生率 18.4% (9/49), 次级预防组 22 例, 发生率 81.5% (22/27), 2 组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=28.711, P=0.000$ )。初级预防组 2 例因中性粒细胞减少需重复住院, 发生率 4.1% (2/49), 次级预防组 7 例, 发生率 25.9% (7/27), 2 组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.002, P=0.014$ )。初级预防组 1 例因中性粒细胞减少导致化疗延迟, 发生率 2.0% (1/49), 次级预防组 5 例, 发生率 18.5% (5/27), 2 组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.431, P=0.035$ )。**结论** 卵巢癌初始肿瘤细胞减灭术后化疗过程中初级预防性应用 PEG-rhG-CSF 可显著降低第一、二疗程中性粒细胞减少发生率, 从而降低中性粒细胞减少相关重复住院率, 保证化疗周期如期顺利进行。

**【关键词】** 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子; 卵巢癌; 化疗; 中性粒细胞减少

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2022)03-0197-05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2022.03.002

**On Value of Primary and Secondary Prophylactic Use of Pegylated Recombinant Human Granulocyte Colony-stimulating Factor in Chemotherapy After Primary Tumor Cell Reduction for Ovarian Cancer** Li Xiaodan, Guo Hongyan<sup>\*</sup>, Li Yuan<sup>\*</sup>.

<sup>\*</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Li Yuan, E-mail: yuanli@bjmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of primary and secondary prophylactic use of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in chemotherapy after primary tumor cell reduction for ovarian cancer. **Methods** A retrospective analysis was made on 76 patients with ovarian cancer receiving chemotherapy in our hospital from January 2019 to June 2020. After initial tumor cell reduction, they were divided into primary prevention group ( $n=49$ ) and secondary prevention group ( $n=27$ ) according to the first use of PEG-rhG-CSF. The rate of different degrees of neutropenia, need to add recombinant human granulocyte colony-stimulating factor(rhG-CSF), neutropenia-related repeated hospitalization, and the number of cases of delayed neutropenia-related chemotherapy cycle were compared between the two groups. **Results** In the first and second

<sup>\*</sup> 基金项目: 北京大学第三医院临床重点人才项目(BYSYZD2019031)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者, E-mail: yuanli@bjmu.edu.cn

① (广东省中医院珠海医院妇科, 珠海 519000)

courses of chemotherapy, there were 4 cases and 3 cases of grade 3 and 4 neutropenia in the primary prevention group, and the incidence rate was 8.2% (4/49) and 6.1% (3/49), which were significantly lower than those in the secondary prevention group [66.7% (18/27),  $Z = -6.569, P = 0.000$ ; 37.0% (10/27),  $Z = -4.338, P = 0.000$ ]. In the third to sixth courses, there were no significant differences in the incidence of different degrees of neutropenia between the two groups ( $Z = -0.938, P = 0.348$ ;  $Z = -0.145, P = 0.884$ ;  $Z = -1.069, P = 0.285$ ;  $Z = -0.027, P = 0.978$ ). In the primary prevention group, 9 patients were required to add recombinant human granulocyte colony stimulating factor after neutropenia, with an incidence of 18.4% (9/49), and in the secondary prevention group, 22 patients were required to add recombinant human granulocyte colony stimulating factor (81.5%), with a statistically significant difference between the two groups ( $\chi^2 = 28.711, P = 0.000$ ). There were 2 cases (4.1%) in the primary prevention group and 7 cases (25.9%) in the secondary prevention group, and the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 6.002, P = 0.014$ ). Delayed chemotherapy due to neutropenia was found in 1 case (2.0%) in the primary prevention group and 5 cases (18.5%) in the secondary prevention group, the difference between the two groups being statistically significant ( $\chi^2 = 4.431, P = 0.035$ ). **Conclusion** Primary prophylactic use of PEG-rhG-CSF during chemotherapy after initial reduction of ovarian cancer cells can significantly reduce the incidence of neutropenia in the first and second courses of chemotherapy, thus reducing the rate of repeated neutropenia related hospitalizations and ensuring the smooth chemotherapy cycle as scheduled.

**【Key Words】** Pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor; Ovarian cancer; Chemotherapy; Neutropenia

70%的卵巢癌患者就诊时已发展为晚期,以手术为主、辅以术后化疗是目前的标准治疗方案<sup>[1,2]</sup>。在术后化疗方案中,一线方案是紫杉醇和卡铂联合化疗(TC方案)<sup>[3,4]</sup>,但最常见的化疗副反应为骨髓抑制。其中中性粒细胞减少症为最常见且较为严重的化疗副反应,常存在增加患者致死性感染、被动延迟化疗和化疗药物减量的风险,从而影响整个术后化疗效果,增加肿瘤复发和死亡的风险<sup>[5]</sup>。聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, PEG-rhG-CSF)是预防和治疗严重中性粒细胞减少症的标准方法,在恶性肿瘤化疗中预防应用 PEG-rhG-CSF 能降低中性粒细胞减少的发生<sup>[6,7]</sup>,但目前 PEG-rhG-CSF 治疗和预防卵巢癌术后化疗导致的骨髓抑制并无统一标准,尤其是初级预防性应用(在第一疗程化疗后 24~48 h 应用 PEG-rhG-CSF)与次级预防性应用(前一次化疗结束后出现 3、4 度中性粒细胞减少,在后续化疗疗程结束后 24~48 h 应用 PEG-rhG-CSF)是否存在临床效果的差异性,且不同给药方案后若发生 3、4 度中性粒细胞减少如何更合理地进行补救,如添加重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)等均尚不明确。本研究回顾性分析 2019 年 1 月~2020 年 6 月我院 76 例卵巢癌初始肿瘤细胞减灭术后行 TC 方案化疗并预防性应

用 PEG-rhG-CSF 的临床资料,旨在探讨初级与次级预防性应用 PEG-rhG-CSF 在卵巢癌初始肿瘤细胞减灭术后化疗的价值。

## 1 临床资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究为多中心研究,经北京协和医院伦理审查委员会批准(批文号:JS-2135)。本研究为回顾性分析,申请豁免执行同意签字。收集 2019 年 1 月~2020 年 6 月在我院行开腹初始肿瘤细胞减灭术,术中未行腹腔化疗,术后经妇科、肿瘤科、影像科、病理科等多学科专家进行讨论决策,需行 TC 方案静脉化疗 4~6 疗程,且化疗后预防性应用 PEG-rhG-CSF 的上皮性卵巢癌患者。病例选择标准:手术病理诊断为上皮性卵巢癌,术中未行腹腔化疗,术后行 TC 方案静脉化疗(紫杉醇剂量为 175 mg/m<sup>2</sup>,卡铂剂量为 AUC 5~6),化疗后预防性应用 PEG-rhG-CSF。排除标准:①第 4 个疗程或以后进行次级预防性应用 PEG-rhG-CSF;②存在肝肾功能不全等不适合化疗的内科疾病、血液病、非中性粒细胞降低导致的化疗间隔延长或减量;③化疗过程中出现外院化疗而导致诊疗资料不完善。

本研究最终纳入 76 例,年龄(52.3 ± 12.4)岁。BMI 24.16 ± 3.52。术前白细胞计数(6.72 ± 2.41) × 10<sup>9</sup>/L,术前中性粒细胞计数(4.73 ± 2.42) × 10<sup>9</sup>/L,

手术与第一疗程化疗间隔时间为(18.9±8.0) d。1 例因急腹症就诊,其余 75 例因腹胀和(或)盆腔肿物入院。根据开始预防性应用 PEG-rhG-CSF 的化疗疗程分为 2 组,初级预防组纳入 49 例,次级预防组纳入 27 例。初级预防组合并原发性高血压 8 例,2 型糖尿病 3 例,次级预防组分别为 6、2 例。2 组除 BMI 外差异均无显著性( $P>0.05$ ),见表 1。基于 2

组 BMI 存在统计学差异,进一步以 BMI 为协变量、分组为固定因子、每个疗程中性粒细胞减少程度为因变量进行协方差分析,BMI 在主体间效应的  $P$  值均  $>0.05$ ,由此认为尽管 2 组 BMI 存在统计学差异,但这种差异在本研究中并未产生明显的影响效应。

表 1 2 组一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	年龄(岁)	BMI	肿瘤分期		术前白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	术前中性粒细胞 计数( $\times 10^9/L$ )	手术与第一疗程 化疗间隔时间(d)
			1、2 期	3、4 期			
初级预防组( $n=49$ )	52.2±12.0	24.81±3.78	23	26	6.99±2.70	5.05±2.75	19.9±8.4
次级预防组( $n=27$ )	52.4±13.3	23.00±2.67	14	13	6.23±1.68	4.16±1.57	16.9±7.0
$t(\chi^2)$ 值	$t=-0.054$	$t=2.197$	$\chi^2=0.168$		$t=1.335$	$t=1.554$	$t=1.603$
$P$ 值	0.957	0.031	0.682		0.186	0.124	0.113

1.2 方法

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)降低,根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)5.0 将中性粒细胞减少分为 4 度:1 度,  $1.5\times 10^9/L\leq ANC<2.0\times 10^9/L$ ; 2 度,  $1.0\times 10^9/L\leq ANC<1.5\times 10^9/L$ ; 3 度,  $0.5\times 10^9/L\leq ANC<1.0\times 10^9/L$ ; 4 度,  $ANC<0.5\times 10^9/L$ 。初级预防组从第一疗程开始在每一疗程化疗结束后 24~48 h 皮下注射 PEG-rhG-CSF 6.0 mg(3.0 mg/支),次级预防组为前一次化疗结束后出现 3、4 度中性粒细胞减少,在后续每一化疗疗程结束后 24~48 h 皮下注射 PEG-rhG-CSF 6.0 mg(18 例在第二疗程开始应用 PEG-rhG-CSF,9 例在第三疗程开始应用 PEG-rhG-CSF)。2 组患者化疗结束后每 3 d 监测静脉血常规,若出现 2~4 度中性粒细胞减少,行 rhG-CSF 5 μg/kg 皮下注射治疗,至 ANC 从最低点恢复至  $\geq 2.0\times 10^9/L$  后停止用药。

1.3 观察指标

①每一疗程化疗后中性粒细胞减少的比例;②3、4 度中性粒细胞减少需接受 rhG-CSF 治疗的例数;③因中性粒细胞减少导致重复住院率;④因中性粒细胞减少导致化疗延迟发生率(化疗延迟的标准:上一个疗程结束后 21~28 d 因  $ANC<1.5\times 10^9/L$  无法如期进行下一疗程化疗)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS23.0 进行统计分析,双侧检验。正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。等级资料采用 Mann-Whitney  $U$  检验。 $P<0.05$  差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组每一疗程中性粒细胞减少发生率

在第一、二疗程中,初级预防组 3、4 度中性粒细胞减少发生率明显低于次级预防组(均  $P=0.000$ ),第三疗程及以后 2 组中性粒细胞减少发生率差异无显著性( $P>0.05$ ),且随着疗程的推进,次级预防组呈现略优于初级预防组的趋势,见表 2。

2.2 2 组中性粒细胞减少后需要补充 rhG-CSF 率、重复住院率和化疗延迟发生率

在整个化疗过程中,初级预防组 9 例中性粒细胞减少后需补充 rhG-CSF,发生率 18.4%(9/49),次级预防组 22 例,发生率 81.5%(22/27),2 组比较差异有统计学意义( $\chi^2=28.711, P=0.000$ )。初级预防组 2 例因中性粒细胞减少需重复住院,发生率 4.1%(2/49),次级预防组 7 例,发生率 25.9%(7/27),2 组比较差异有统计学意义( $\chi^2=6.002, P=0.014$ )。初级预防组 1 例因中性粒细胞减少导致化疗延迟,发生率 2.0%(1/49),次级预防组 5 例,发生率 18.5%(5/27),2 组比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.431, P=0.035$ )。

表 2 2 组每一疗程中性粒细胞减少发生情况的比较

疗程	组别	1、2 度	3、4 度	Z 值	P 值
第一疗程	初级预防组 (n = 49)	0	4	-6.569	0.000
	次级预防组 (n = 27)	7	18		
第二疗程	初级预防组 (n = 49)	1	3	-4.338	0.000
	次级预防组 (n = 27)	4	10		
第三疗程	初级预防组 (n = 49)	4	0	-0.938	0.348
	次级预防组 (n = 27)	2	2		
第四疗程	初级预防组 (n = 49)	6	2	-0.145	0.884
	次级预防组 (n = 27)	3	1		
第五疗程	初级预防组 (n = 46)	8	3	-1.069	0.285
	次级预防组 (n = 22)	8	1		
第六疗程	初级预防组 (n = 45)	1	3	-0.027	0.978
	次级预防组 (n = 22)	1	1		

初级预防组术后经 MDT 讨论需行 4 个疗程化疗 46 例,6 个疗程化疗 3 例,次级预防组分别为 22、5 例。初级预防组 1 例因第五疗程化疗后肺部感染而终止化疗,其余病例均完成相应数量的化疗疗程

3 讨论

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,因缺乏典型症状、体征,发现时常为中晚期。即使通过手术可以一定程度上消除肉眼可见病灶,但仍存在残存病灶、术后复发等问题。化疗是卵巢癌手术后重要的辅助治疗。国内外多数妇科肿瘤中心均推荐以铂类为基础的联合化疗为卵巢癌首选化疗方案<sup>[8]</sup>,其中紫杉醇和卡铂联合方案被认为是大多数卵巢癌一线化疗方案中的首选方案<sup>[3,4]</sup>。紫杉醇和卡铂最主要的不良反应是血液学毒性反应,最常见的是中性粒细胞减少症。严重中性粒细胞减少会增加致死性感染的发生风险,增加治疗费用及住院时间,导致化疗延迟或药物减量,最终影响肿瘤治疗效果。中性粒细胞来源于骨髓造血干细胞,从原始粒细胞分化为中性粒细胞需要 7~14 d,1 个原始粒细胞经过增殖发育,最终生成 832 个中性粒细胞;粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 是中性粒细胞发育分化的重要调控因子<sup>[9]</sup>。rhG-CSF 和 PEG-rhG-CSF 是目前临床常用的 G-CSF,主要用于化疗后中性粒细胞减少的预防。rhG-CSF 需要每日皮下注射,给患者带来很多不便,PEG-rhG-CSF 通过偶联 PEG 和 rhG-CSF 而成,延长药物半衰期,无须连续多日给药,允许一次给药。单剂量 PEG-rhG-CSF 可有效预防化疗后中性粒细胞减少,且多剂量 PEG-rhG-CSF 也符合治疗安全标准<sup>[6,7]</sup>。此外,PEG-rhG-CSF 2002 年获得美国食品

和药物管理局 (FDA) 批准,并被广泛认为是预防和治疗严重中性粒细胞减少症的标准方法。在恶性肿瘤化疗中预防应用 PEG-rhG-CSF 确能降低中性粒细胞减少的发生<sup>[6,7]</sup>。

肺癌、乳腺癌、软组织肉瘤、恶性淋巴瘤化疗后预防性使用 PEG-rhG-CSF 可有效降低中性粒细胞减少的发生率<sup>[10~12]</sup>。纳入本研究的患者均为上皮性卵巢癌且行初始肿瘤细胞减灭术后采用紫杉醇联合卡铂方案化疗。该方案是引发中性粒细胞减少的中危方案,近期手术史又增加化疗引起中性粒细胞减少的风险<sup>[5]</sup>。本研究 2 组患者均近期行肿瘤细胞减灭术,是引起化疗后中性粒细胞减少的高危因素之一。因此,术后第一疗程化疗引发中性粒细胞减少的风险较后续化疗疗程增高。在术后第一疗程化疗中,次级预防组并未采取任何预防措,中性粒细胞减少发生率高达 92.5% (25/27),其中 3、4 度中性粒细胞减少占 66.6% (18/27),分别显著高于初级预防组发生率 8.2% (4/49)、8.2% (4/49)。在第二疗程,次级预防组中性粒细胞减少发生率仍明显高于初级预防组,随着化疗疗程的继续进行,第三疗程以后的各个疗程化疗中,2 组中性粒细胞减少发生率差异已无统计学意义。可见,初级预防性使用 PEG-rhG-CSF 在第一、二疗程化疗中较次级预防更有效避免中性粒细胞减少的发生,随着化疗疗程的推移,2 组中性粒细胞减少的发生趋于接近。部分患者肿瘤期别早,术后常规诊疗方案为 4 个疗程,可见初级预防仍比次级预防更有优势。

本研究预防化疗后中性粒细胞减少的措施为化疗结束 48 h 后预防性应用 PEG-rhG-CSF。PEG-rhG-CSF 是重组人粒细胞集落刺激因子和单甲基聚乙二醇的结合体,具有不易酶解、药物半衰期长、免疫原性和抗原性低等优点<sup>[13,14]</sup>,每个化疗周期应用 1 次即可,使用方便,可有效预防化疗后中性粒细胞减少的发生。初级预防组中性粒细胞减少发生率尤其是 3、4 度中性粒细胞减少发生率均显著低于对照组。一旦发生严重的中性粒细胞减少,患者常需要补充 rhG-CSF,其中 20% ~ 30% 需住院接受治疗<sup>[15]</sup>。本研究中,3、4 度中性粒细胞减少大多发生在化疗后第 7 ~ 14 天,此时应及时补充 rhG-CSF,但无论门诊治疗或住院治疗,都会增加患者的感染风险和经济负担。次级预防组因第一疗程化疗后未预防性应用 PEG-rhG-CSF,3、4 度中性粒细胞减少发生率较高,是补充 rhG-CSF 发生率显著高于初级预防组的原因之一。次级预防组在化疗后第 7 ~ 9 天发生 4 度中性粒细胞减少也成为患者重复住院的主要原因。发生在下一疗程化疗前的 3、4 度中性粒细胞减少若不能及时改善,还会被动延迟化疗间隔,影响化疗效果。

综上,卵巢癌初始肿瘤细胞减灭术后化疗过程中初级预防性应用 PEG-rhG-CSF 可显著降低中性粒细胞减少的发生率,减少中性粒细胞减少相关重复住院率,保证化疗周期如期顺利进行,为卵巢癌患者术后化疗提供更有效预防中性粒细胞减少的方案提供循证依据。

## 参考文献

- 1 Stewart C, Ralvea C, Lock wood S. Ovarian cancer: An integrated review. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(2):151 - 156.
- 2 侯 征,牛子儒,郭红燕,等.晚期上皮性卵巢癌腹腔镜和开腹初次肿瘤细胞减灭术对比分析. *中国微创外科杂志*, 2021, 21(3): 199 - 204.
- 3 沈源明,谢 幸.上皮性卵巢癌一线化疗. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(2):81 - 83.
- 4 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤专业委员会(学组),中国优生科学协会生殖道疾病诊治分会,中国优生科学协

- 会肿瘤生殖学分会.低级别浆液性卵巢癌的专家共识(2020 年版). *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(2):117 - 123.
- 5 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). *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(12): 86 - 92.
- 6 Fernandes R, Mazzarello S, Stober C, et al. Primary febrile neutropenia prophylaxis for patients who receive FEC-D chemotherapy for breast cancer: a systematic review. *J Glob Oncol*, 2018, 4(9):1 - 8.
- 7 蔡智慧,李 卉,东 丽,等.聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防恶性肿瘤化疗 IV 度骨髓抑制 27 例. *安徽医药*, 2019, 23(11):2287 - 2290.
- 8 Lee YJ, Lee IH, Kim YJ, et al. Enaluation of various kinetic parameters of CA-125 in patients with advanced-stage ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203366.
- 9 胡雪莲,赵 勇.中性粒细胞发育分化调控机制. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2013, 33(5):385 - 392.
- 10 杨 晟,何小慧,刘 鹏,等.聚乙二醇和重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少的有效性分析. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(12):626 - 631.
- 11 申 锋,周宇红,何 健.等.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子在软组织肉瘤患者化疗后使用的临床分析. *肿瘤*, 2020, 40(5): 355 - 360.
- 12 杨艳迪,陆 滢,叶佩佩. PEG-rhG-CSF 预防弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者化疗后中性粒细胞缺乏的效果观察. *浙江医学*, 2020, 42(6):587 - 593.
- 13 Klastersky J, Awada A. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, 78(1):17 - 23.
- 14 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. *Support Care Cancer*, 2015, 23(2): 525 - 545.
- 15 Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia; ESMO clinical practiceguidelines. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 5):v111 - v118.

(收稿日期:2021 - 07 - 28)

(修回日期:2022 - 02 - 12)

(责任编辑:李贺琼)