

Leczenie wspomagające Neutropenia

Supportive care. Neutropenia

Redakcja:

Piotr Potemski, Maciej Krzakowski

Zespół autorski:

Piotr Potemski^{1,2}, Rafał Czyżykowski^{1,2}

¹Klinika Chemioterapii Nowotworów, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

²Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Potemski P, Czyżykowski R. Supportive care. Neutropenia. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: neutropenia, gorączka, antybiotykoterapia, czynnik wzrostu kolonii granulocytów, profilaktyka

Key words: neutropenia, fever, antibiotic therapy, granulocyte-colony stimulating factors, prophylaxis

Spis treści

Definicje	134
Neutropenia	134
Gorączka neutropeniczna.....	134
Częstość występowania	134
Patogeneza	134
Następstwa	136
Czynniki etiologiczne zakażeń w przebiegu neutropenii	136
Ocena ryzyka związanego z gorączką neutropeniczną	136
Diagnostyka gorączki neutropenicznej	137
Badanie podmiotowe	137
Badanie przedmiotowe	137
Badania dodatkowe.....	137
Leczenie	138
Zapobieganie neutropenii	141
Profilaktyka wtórna.....	141
Profilaktyka pierwotna.....	141
Piśmiennictwo	142

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem naukowych dowodów o wskazanym poziomie i kategorii rekomendacji. Wytyczne powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Wytyczne nie w każdym przypadku odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. Jakość naukowych dowodów

I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — Wskazania określone indywidualnie

Definicje

Neutropenia

Neutropenia to zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) poniżej dolnej granicy normy. Istotne z klinicznego punktu widzenia jest zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej $1000/\mu\text{l}$, co odpowiada nasileniu objawu przynajmniej w 3. stopniu nasilenia według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Określenie „agranulocytoza” jest zwykle używane, jeżeli liczba neutrofilii jest mniejsza od $100/\mu\text{l}$, co się wiąże ze znacznie wyższym ryzykiem wystąpienia zakażeń.

Gorączka neutropeniczna

Zgodnie z wersją 5.0 CTCAE [1] kryteria gorączki neutropenicznej (GN) obejmują współistnienie:

- zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1000/\mu\text{l}$ oraz
- gorączki (ciepłota ciała $> 38,3^\circ\text{C}$ stwierdzona w jednym pomiarze lub utrzymująca się ponad 1 godzinę temperatura ciała co najmniej 38°C).

Gorączka neutropeniczna jest objawem niepożądanym co najmniej 3. stopnia nasilenia. W sytuacji zagrożenia życia i konieczności pilnej interwencji medycznej GN przypisuje się 4. stopień.

W praktyce, najczęściej stosowana jest definicja GN Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*). W porównaniu z kryteriami CTCAE w definicji ESMO [2] ciepłocie ciała mierzonej w jamie ustnej $> 38,3^\circ\text{C}$ lub 2-krotnie stwierdzonej w ciągu 2 godzin ciepłocie $> 38^\circ\text{C}$ towarzyszy zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $500/\mu\text{l}$ lub przewidywane jest jej zmniejszenie poniżej $500/\mu\text{l}$. Definicje IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) są zbliżone [3, 4].

Częstość występowania

U niemal wszystkich osób otrzymujących leczenie cytotoksyczne dochodzi do wystąpienia różnego stopnia neutropenii (najczęściej bez towarzyszących objawów i konieczności leczenia). Istotne znaczenie kliniczne,

zwłaszcza w kontekście wskazań do profilaktyki czynnikami pobudzającymi wzrost kolonii granulocytów (G-CSFs, *granulocyte-colony stimulating factors*), ma natomiast ryzyko wystąpienia GN, które zależy przede wszystkim od rodzaju stosowanej chemioterapii (ChT) (tab. 1). Poza rodzajem i dawkami leków istotne znaczenie mają także linia stosowanej ChT, zaawansowany wiek, gorszy stopień sprawności ogólnej chorego, współwystępowanie poważnych chorób (szczególnie układu sercowo-naczyniowego), wcześniejsze narażenie na czynniki uszkadzające szpik (w tym radioterapię) i większe zaawansowanie nowotworu oraz wystąpienie GN w przeszłości.

Skojarzenia inhibitorów CDK4/6 z lekami hormonalnymi są związane z niewielkim ($< 10\%$) ryzykiem wystąpienia GN mimo występowania neutropenii 3.–4. stopnia nawet u 50–60% chorych. Dołączenie leków anty-VEGF (*vascular endothelial growth factor* — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego), przeciwciał anty-EGFR (*epidermal growth factor receptor* — receptor naskórkowego czynnika wzrostu), anty-PD1 (*programmed death receptor 1* — receptor 1. programowanej śmierci) lub anty-PD-L1 (*programmed death-ligand 1* — ligand 1. receptora programowanej śmierci) do chemioterapii w większości badań nie wiązało się z istotnym zwiększeniem częstości występowania GN.

Patogeneza

Najczęstszą przyczyną neutropenii u chorych na nowotwory są zaburzenia wytwarzania granulocytów obojętnochłonnych w szpiku kostnym wskutek zależnego od dawki mielotoksycznego działania leków cytotoksycznych. Okres, w którym stwierdza się największe zmniejszenie liczby granulocytów jest nazywany nadirem — zwykle występuje on po 7–14 dobach od zastosowania ChT, ale w przypadku niektórych leków (pochodne nitrozomocznika) może nastąpić nawet po kilku tygodniach.

Neutropenia może być także wynikiem napromieniania dużych obszarów szpiku kostnego lub zastąpienia prawidłowych komórek hematopoetycznych przez komórki nowotworowe. Znacznie rzadziej występuje neutropenia polekowa niezależna od dawki (np. po fenylobutazonie jako jeden z objawów aplazji szpiku), w związku z powstawaniem autooprzeciwciał lub z niedoboru witaminy B12 bądź kwasu foliowego.

Tabela 1. Prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki neutropenicznej (GN) związane z wybranymi schematami chemioterapii (ChT) [5, 13]

Częstość GN	Rozpoznanie	Schematy ChT
> 20%	Rak piersi	TAC (docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid), AT (doksorubicyna, docetaksel)
	Rak żołądka	DCF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl)
	Chłoniaki	BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, cisplatyna, etopozyd)
	Guzy zarodkowe	VeIP (winblastyna, ifosfamid, cisplatyna), TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatyna), VIP (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna)
	Drobnokomórkowy rak płuca	Topotekan
	Mięsaki tkanek miękkich	MAID (doksorubicyna, ifosfamid, dakarbazyna)
	10–20%	Rak piersi
Rak żołądka		ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl), ECX (epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina)
Chłoniaki		R-CHOP-21 (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna)
Guzy zarodkowe		BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna)
Drobnokomórkowy rak płuca		PE (cisplatyna, etopozyd), CAV (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna)
Niedrobnokomórkowy rak płuca		Docetaksel, PE (cisplatyna, etopozyd)
Rak jajnika		Topotekan
Rak pęcherza moczowego		M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna)
Rak narządów głowy i szyi		TPF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl)*
Mięsaki tkanek miękkich		Ifosfamid (9 g/m ²)
< 10%		Rak piersi
	Rak żołądka	EOX (epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina), trastuzumab + PF (cisplatyna, fluorouracyl), docetaksel
< 10%	Rak trzustki	FOLFIRINOX*** (folinian wapniowy, fluorouracyl, irinotekan, oksaliplatyna); gemcytabina + nab-paklitaksel; OFF (oksalipatyna, folinian wapniowy, fluorouracyl)
	Rak jelita grubego	FOLFIRI (folinian wapniowy, fluorouracyl, irinotekan), FOLFOX (folinian wapniowy, fluorouracyl, oksaliplatyna), CAPOX (kapecytabina, oksaliplatyna), FOLFOXIRI (folinian wapniowy, fluorouracyl, oksaliplatyna, irinotekan), kapecytabina, LVFU2 (folinian wapniowy, fluorouracyl)
	Niedrobnokomórkowy rak płuca	PN (cisplatyna, winorelbina), PG (cisplatyna, gemcytabina, cisplatyna z pemetreksedem, pemetreksed)
	Rak jajnika	Karboplatyna z paklitakselem
	Guzy zarodkowe	GP (gemcytabina, paklitaksel), GO (gemcytabina, oksaliplatyna)
	Rak gruczołu krokowego	Docetaksel z prednizonem
	Rak pęcherza moczowego	PG (cisplatyna, gemcytabina)
	Rak narządów głowy i szyi	PF (cisplatyna, fluorouracyl)
	Mięsaki tkanek miękkich	Doksorubicyna (75 mg/m ²)

*W zależności od sposobu dawkowania leków w schemacie TPF ryzyko GN wynosiło w 2 badaniach III fazy 5% i 12%; w obydwu badaniach stosowano profilaktycznie cyprofloksacynę w dniach 5.–15. kursu

**W badaniu rejestracyjnym zalecano stosowanie profilaktyki fluorochinolonem; w metaanalizie badań w większości retrospektywnych ryzyko GN > 20%

***W badaniach dopuszczano stosowanie profilaktyki pierwotnej G-CSF; w niektórych analizach retrospektywnych ryzyko GN > 20%

Następstwa

Neutropenia jest jednym z najważniejszych czynników predysponujących do wystąpienia zakażeń, do których dochodzi u około połowy chorych z GN — u około 10–25% stwierdza się bakteriemie, a u 20–30% kliniczne jawną infekcję. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań infekcyjnych zależy przede wszystkim od czasu trwania i nasilenia neutropenii. Objawy zakażenia u chorych z neutropenią, wskutek osłabienia mechanizmów odporności, mogą być skąpe lub nietypowe, zwłaszcza na początku, ale najważniejszym spośród nich jest gorączka.

Konsekwencją bezobjawowej neutropenii może być zmniejszenie intensywności leczenia w następstwie opóźnienia podania kolejnego cyklu ChT i/lub zmniejszenia dawek leków. Wykazano, że u niektórych chorych wspomniana sytuacja może zmniejszać skuteczność leczenia (patrz — zapobieganie neutropenii).

Czynniki etiologiczne zakażeń w przebiegu neutropenii

U 21% osób z grupy około 750 chorych z GN o niskim ryzyku powikłań (ocenę ryzyka omówiono w dalszej części rozdziału) mikrobiologicznie udokumentowano zakażenie. Bakteriemie stwierdzono w 58% przypadków (12% ogółu chorych z GN), a infekcje dróg moczowych — w 25% (5% wszystkich chorych). U 49% chorych przyczyną zakażenia były bakterie Gram-dodatnie (najczęściej gronkowce — koagulazo-ujemne i złocisty — oraz paciorkowce i enterokoki), u 36% chorych wyizolowano pałeczki Gram-ujemne (najczęściej *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), a u 15% osób etiologia infekcji była mieszana [6]. W niewyselekcjonowanej grupie niemal 2150 chorych z GN (w tym 17% poddawanych intensywnej ChT z powodu ostrej białaczki) bakteriemie stwierdzono 2-krotnie częściej (23% chorych), a przyczyną u większości chorych były również bakterie Gram-dodatnie (najczęściej koagulazo-ujemne gronkowce) [7]. Najczęstsze przyczyny bakteriemii u chorych z GN przedstawiono w tabeli 2. Zakażenie grzybicze rzadko jest pierwszą przyczyną gorączki u chorych z neutropenią, jednak ryzyko infekcji grzybami (szczególnie *Candida sp.* i *Aspergillus sp.*) jest zwiększone w przypadku długotrwałej (> 7 dni) neutropenii.

Ocena ryzyka związanego z gorączką neutropeniczną

Ryzyko wystąpienia poważnych powikłań GN (np. niewydolność nerek, niewydolność oddechowa, hipotonia, niewydolność serca, rozsiane krzepnięcie wewnątrz-naczyniowe, zaburzenia świadomości) wynosi około

Tabela 2. Najczęstsze przyczyny bakteriemii u chorych z gorączką neutropeniczną [7]

Przyczyna	Rodzaj barwienia	Bakteria	Częstość (%)
Zakażenia jednym drobnoustrojem			90
Gram-dodatnie			57
		<i>Staphylococcus</i> (koagulazo-ujemny)	28
		<i>Streptococcus</i>	15
		<i>Staphylococcus</i> (koagulazo-dodatni)	5
Gram-ujemne			34
		<i>Escherichia coli</i>	14
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
Zakażenia mieszane			10
Przynajmniej jedna Gram-ujemna			6
Tylko Gram-dodatnie			4

13% (ryzyko zgonu — ok. 5%). U chorych na niektóre nowotwory układu krwiotwórczego (np. ostre białaczki) ryzyko zgonu jest co najmniej 2-krotnie większe.

Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań GN zależy od wielu czynników, spośród których istotne są przede wszystkim:

- rodzaj i stopień zaawansowania oraz stopień kontroli nowotworu;
- sposób leczenia przeciwnowotworowego;
- wystąpienie GN w trakcie hospitalizacji;
- czas trwania i nasilenie neutropenii;
- obecność infekcji narządowej;
- choroby współwystępujące;
- uszkodzenia innych narządów (w tym błon śluzowych);
- wiek i stan sprawności ogólnej.

Na podstawie analizy przebiegu GN w grupie ponad 1000 chorych z różnymi nowotworami Międzynarodowe Stowarzyszenie Leczenia Wspomagającego Nowotworów (MASCC, *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) [8] zaproponowało praktyczną skalę oceny ryzyka związanego z omawianym powikłaniem (tab. 3). U chorych z małym ryzykiem w skali MASCC (≥ 21 punktów) częstość występowania poważnych powikłań neutropenii wynosi 6% (prawdopodobieństwo zgonu — 1%). Jeżeli liczba punktów jest mniejsza od 21, to ryzyko poważnych powikłań wynosi aż 39% (ryzyko zgonu — 14%). Skala MASCC ze względu na swoją prostotę i łatwość stosowania jest rutynowo wykorzystywana w praktyce klinicznej do oceny ryzyka towarzyszącego GN.

Tabela 3. Skala oceny ryzyka powikłań gorączki neutropenicznej według MASCC [8]

Cecha	Punkty
Objawy kliniczne zależne od nowotworu lub współistniejących schorzeń	
— nieobecność lub niewielkie	5
— umiarkowane	3
Skurczowe ciśnienie tętnicze > 90 mm Hg	5
Nieobecność przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	4
Nowotwór inny niż hematologiczny lub hematologiczny, jeżeli nie było wcześniej zakażenia grzybiczego	4
Nieobecność odwodnienia	3
Wystąpienie objawów poza szpitalem	3
Wiek < 60 lat	2

Sumuje się punkty przypisywane poszczególnym cechom. Jeżeli objawy kliniczne są znaczne, to nie przyznaje się za cechę punktów. Maksymalna i możliwa liczba punktów wynosi 26. Niskie ryzyko powikłań występuje w przypadku liczby punktów ≥ 21

Tabela 4. Śmiertelność chorych z gorączką neutropeniczną i bakteriami w zależności od rodzaju patogenu oraz ryzyka według skali MASCC [7]

Liczba punktów MASCC	Śmiertelność (%)	
	Gram-dodatnie	Gram-ujemne
≥ 21	2	6
15–20	6	23
< 15	28	43

Wystąpienie bakteriemii pogarsza rokowanie. U osób z jałowymi posiewami krwi poważne powikłania dotyczą 10% (zgon — 3%), podczas gdy u chorych z bakteriami ryzyko wynosi 21% (zgon — 10%). Śmiertelność w przebiegu GN z bakteriami zależy od rodzaju patogenu. Śmiertelność związana z bakteriami wywołanymi drobnoustrojami Gram-dodatnimi i Gram-ujemnymi wynosi, odpowiednio, około 5% i około 20% [9]. Uwzględnienie etiologii bakteriemii wnosi dodatkową wartość rokowniczą do skali MASCC, zwłaszcza u chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia powikłań (tab. 4).

Diagnostyka gorączki neutropenicznej

Badanie podmiotowe

Wywiad powinien umożliwiać uzyskanie informacji na temat: rodzaju i zaawansowania nowotworu, terminu zastosowania i dawek leków ostatniego cyklu ChT, przebytych ostatnio zabiegów chirurgicznych i stosowaniu

innych metod przeciwnowotworowego postępowania, chorób współwystępujących, wcześniejszych epizodów gorączki lub infekcji, ekspozycji na działanie czynników zakaźnych, dodatkowo stosowanych leków (w tym antybiotyków i glikokortykosteroidów), wyników badań mikrobiologicznych, towarzyszących objawów mogących wskazywać umiejscowienie zakażenia (np. kaszel, zaburzenia w oddawaniu moczu, biegunka, ból gardła), alergii na leki.

Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe umożliwia ocenę ogólnego stanu chorego, stanu nawodnienia, potencjalnych miejsc infekcji (skóra, okolica odbytu, układ oddechowy, jama ustna, okolica wprowadzenia cewnika żylnego). Niezbędne jest przeprowadzenie pomiaru ciśnienia tętniczego. Z uwagi na neutropenię objawy zakażenia mogą być bardzo słabo eksponowane lub nawet utajone, a obraz infekcji może być zniekształcony w przypadku stosowania glikokortykosteroidów lub u osób w starszym wieku.

U części chorych z powikłaniami infekcyjnymi neutropenii nie występuje gorączka, a temperatura ciała może być nawet niższa niż prawidłowa. Sytuacje, w których neutropenii towarzyszą objawy sugerujące proces zapalny (np. ból brzucha, zmiany ogniskowe na skórze lub nadżerki na śluzówkach) należy traktować jak aktywną infekcję (IV, B). W przypadku współwystępowania znacznego osłabienia, hipotonii, obniżenia ciepłoty ciała u osoby z neutropenią należy uwzględnić możliwość wystąpienia posocznicy (zwłaszcza wywołanej przez bakterie Gram-ujemne).

Badania dodatkowe

W każdym przypadku należy wykonać badania (IV, A):
 — morfologii krwi z obrazem leukocytów i liczbą płytek;
 — stężenia mocznika, kreatyniny, sodu, potasu i bilirubiny;
 — aktywności aminotransferaz asparaginowej (AspAT) i alaninowej (AlAT);
 — posiewów krwi pobranej z 2 miejsc, przy czym w przypadku obecności cewnika w żyłę centralnej lub implantowanego portu do chemioterapii zdecydowanie zaleca się pobranie krwi z wkłucia obwodowego a także drugie z cewnika/portu); materiał należy pobrać przed podaniem antybiotyku.

Zalecane jest także wykonanie badania rentgenowskiego (RTG) klatki piersiowej (IV, C) u wszystkich chorych z GN [bezwzględnie konieczne u chorych z objawami sugerującymi infekcję płucną, wtedy także rozważenie wykonania badania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej].

Opcjonalnie (badania zlecane w zależności od sytuacji klinicznej) można wykonać: posiewy z innych miejsc,

RTG zatok przynosowych, ultrasonografię (USG) jamy brzusznej, TK — w zależności od wskazań klinicznych — klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku podejrzenia zapalenia ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest ponadto wykonanie punkcji w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego do badania), badanie ogólne i posiew moczu, badanie stolca w kierunku bakterii bez-tlenowych (przede wszystkim toksyn A i B *Clostridium difficile*) i innych patogenów, gazometrię, badanie białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*), prokalcytoniny, koagulogram i inne (IV, C).

U każdego chorego z podejrzeniem infekcji należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku posocznicy (IV, A). W ramach obecnie obowiązującego konsensusu (Sepsis-3) [10] początkowy test qSOFA (ciśnienie tętnicze ≤ 100 mm Hg, częstość oddechów ≥ 22 /min, zaburzenia świadomości) pozwala na oszacowanie ryzyka posocznicy (większe, gdy obecne co najmniej 2 czynniki). Dla jej rozpoznania konieczne jest udokumentowanie niewydolności narządowej na podstawie punktacji SOFA (nagła zmiana o ≥ 2 punkty) uwzględniającej wskaźnik oksygenacji, liczbę płytek krwi, stężenie bilirubiny, średnie ciśnienie tętnicze, stężenie kreatyniny i stan świadomości w skali Glasgow.

Leczenie

Sposób postępowania zależy od ryzyka towarzyszącego GN. Możliwe są: leczenie chorych w warunkach szpitalnych, krótkotrwała hospitalizacja z kontynuacją terapii w warunkach ambulatoryjnych lub leczenie całkowicie ambulatoryjne.

Według zaleceń NCCN [4] hospitalizacja jest konieczna (GN dużego ryzyka), m.in. jeżeli:

- liczba punktów w skali MASCC jest mniejsza niż 21 lub
- występuje przynajmniej jedna z następujących cech:
 - GN wystąpiła w trakcie hospitalizacji,

- współwystępują istotne choroby lub stan kliniczny jest niestabilny,
- przewidywany czas trwania agranulocytozy (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 100/\mu\text{l}$) wynosi przynajmniej 7 dni,
- występują cechy niewydolności wątroby (aktywność AlAT lub AspAT 5 razy powyżej górnej granicy normy),
- obecne są cechy niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min),
- stwierdza się progresję choroby nowotworowej lub brak całkowitej remisji u chorego na ostrą białaczkę,
- występuje zapalenie płuc lub inne zakażenie istotne klinicznie,
- stosowane jest leczenie alemtuzumabem,
- stwierdza się zapalenie błon śluzowych w stopniach 3. lub 4.

Pozostali chorzy (z tzw. GN małego ryzyka) mogą być leczeni w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych. Na decyzję o postępowaniu całkowicie ambulatoryjnym znacząco wpływają również uwarunkowania organizacyjne i socjalne oraz psychologiczne (zapewniona stała opieka w domu, czas dotarcia z miejsca zamieszkania chorego do szpitala ≤ 1 godziny, łatwy kontakt telefoniczny z ośrodkiem onkologicznym, dobry stopień realizacji przez chorego zaleceń lekarza itp.) (IV, C).

Najważniejszym elementem leczenia chorych z GN jest empiryczna antybiotykoterapia o szerokim spektrum działania, która powinna obejmować potencjalnie najważniejsze patogeny (tab. 5) (I, A), a także uwzględniać sytuację epidemiologiczną w ośrodku (w tym — zapadalność na zakażenia poszczególnymi patogenami i ich antybiotykowrażliwość) i dane na temat nosicielstwa (np. MRSA, *Methicillin resistant Staphylococcus aureus*) (IV, A).

Zaleca się, żeby antybiotykoterapię rozpocząć jak najszybciej od rozpoznania GN, najlepiej w ciągu 1 godziny (III, B).

Tabela 5. Najczęściej wykorzystywane leki przeciwbakteryjne oraz ich przykładowe skojarzenia w terapii empirycznej chorych z gorączką neutropeniczną [2, 4]

Sposób leczenia	Leki
Antybiotykoterapia dożylna	— aminoglikozyd + piperacylina z tazobaktamem
— skojarzona	— aminoglikozyd + ceftazydym
	— cyprofloksacyna + piperacylina z tazobaktamem
	— aztreonam + wankomycyna (jeśli występuje alergia na penicyliny) (IV, B)
— monoterapia	— imipenem z cylastatyną
	— meropenem
	— ceftazydym
	— piperacylina z tazobaktamem
	— cefepim
Antybiotykoterapia doustna	— cyprofloksacyna + amoksycylina z kwasem klawulanowym
	— cyprofloksacyna + klindamycyna (jeśli występuje alergia na penicyliny) (IV, B)

Po identyfikacji patogenu i określeniu jego wrażliwości na antybiotyki należy zastosować antybiotykoterapię zgodną z wynikiem wymienionego badania zamiast leczenia empirycznego (I, A).

Leczenie chorych z GN małego ryzyka [2, 4]:

- empiryczna antybiotykoterapia doustna cyprofloksacyną i amoksycyliną z kwasem klawulanowym (I, A) [ewentualnie moksyflokscyna w monoterapii (I, A) bądź lewofloksacyna (II, B)] lub dożylna (u chorych hospitalizowanych). Chinolony nie powinny być stosowane u chorych, którzy otrzymali cyprofloksacynę jako profilaktykę wystąpienia GN (IV, A);
- zaleca się podanie pierwszej dawki antybiotyków w szpitalu i obserwację stanu klinicznego chorego oraz tolerancji leczenia przez co najmniej 4 godziny przed wypisem (u osób niewymagających hospitalizacji) (IV, B);
- chorzy, którzy wymagali hospitalizacji i stosowania antybiotyków drogą dożylną mogą kontynuować leczenie drogą doustną w warunkach ambulatoryjnych w przypadku stwierdzenia stabilnego stanu ogólnego, uzyskania poprawy klinicznej i ustąpienia gorączki po 48 godzinach pobytu w szpitalu (IV, C).

Leczenie chorych z GN dużego ryzyka [2, 4]:

- dożylna antybiotykoterapia szerokowidmowa w warunkach hospitalizacji (I, A).

W ramach leczenia wstępnego antybiotyki mogą być, w zależności od sytuacji klinicznej, stosowane pojedynczo (ryzyko nefrotoksyczności jest wtedy mniejsze) lub w sposób skojarzony. U chorych, u których ryzyko długotrwałej neutropenii jest większe, w przypadku bakteriemii, powikłanej GN lub oporności na zastosowane leczenie należy rozważyć skojarzenie antybiotyku β -laktamowego o aktywności przeciwko *Pseudomonas sp.* z aminoglikozydem (I, C) lub niekiedy, z wankomycyną (I, C).

W niektórych sytuacjach klinicznych zalecenia ulegają modyfikacjom; najważniejsze spośród nich dotyczą [2, 4]:

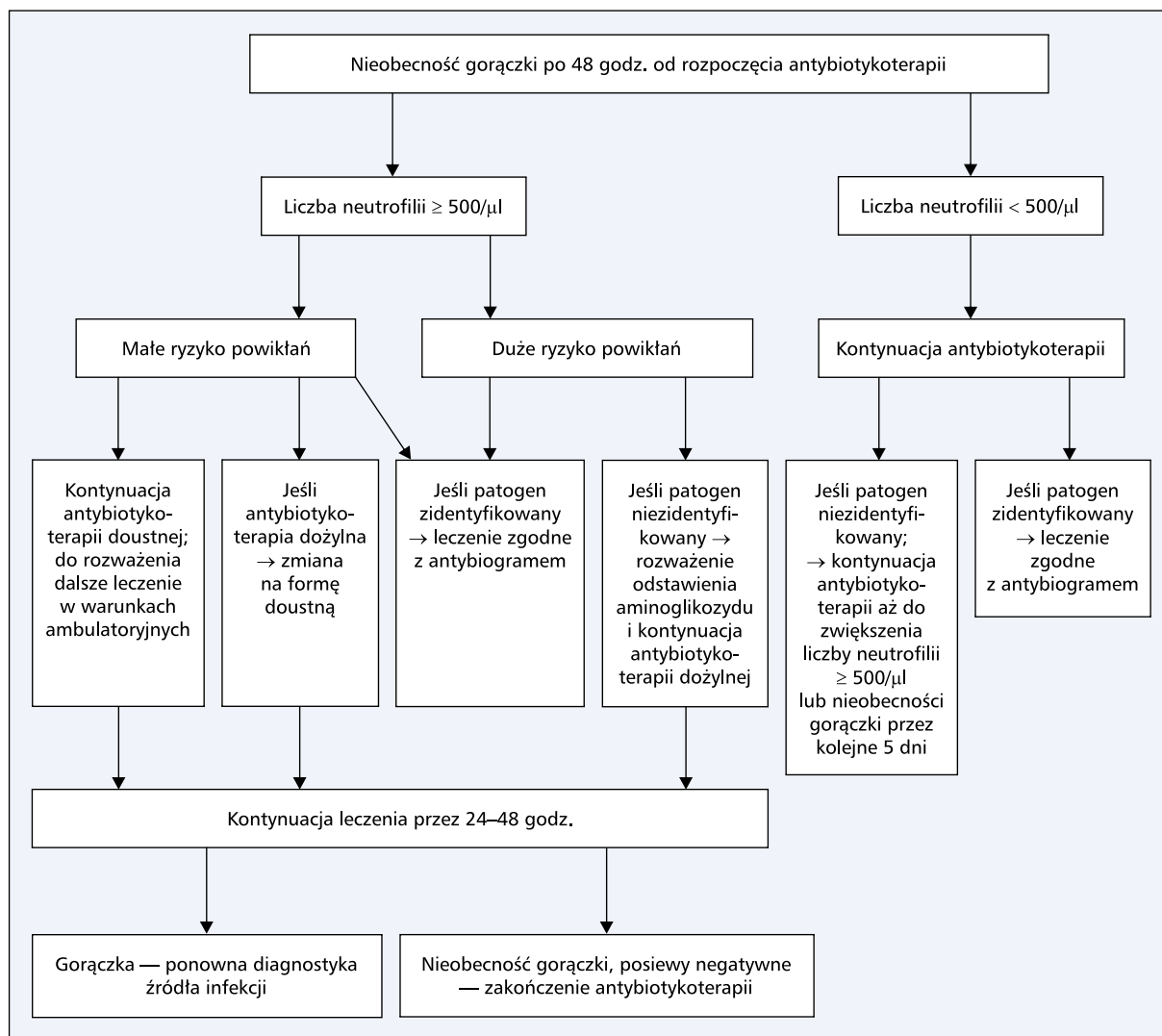
- posocznicy — do szerokowidmowej antybiotykoterapii beta-laktamem (cefepim, meropenem, imipenem/cylastatyna, piperacylina/tazobaktam) należy dołączyć aminoglikozyd i wankomycynę (I, A), a także rozważyć dołączenie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej (IV, B);
- wstrząsu septycznego — jak wyżej (dodatkowo płynoterapia, tlenoterapia, wazopresory i ewentualnie kortykosteroidy — np. hydrokortyzon 50 mg *i.v.* co 6 godzin) (IV, A);
- zapalenia płuc — zestaw poszerza się o lek aktywny wobec *Mycoplasma* (makrolid) (IV, B), a przy podejrzeniu etiologii *Pneumocystis* lekiem z wyboru jest kotrymoksazol (IV, A);
- rozpoznania bakteriemii Gram-dodatniej przed ostateczną identyfikacją patogenu — wskazane jest dołączenie wankomycyny (IV, A);

- biegunki — do zestawu dodaje się metronidazol lub wankomycynę (w postaci doustnej) i wykonuje się badanie kału w kierunku toksyn *Clostridium difficile* (IV, B);
- podejrzenia bakteriemii związanej z obecnością cewnika żylnego — zaleca się rozważenie włączenia glikopeptydu (np. wankomycyny) (II, A). Bez względu na konieczność jest możliwie jak najszybsze uzyskanie rozpoznania mikrobiologicznego. Przydatną w praktyce i prostą (aczkolwiek wymagającą posiadania automatycznego przyrządu do wykrywania wzrostu bakterii) metodą rozpoznawania bakteriemii związanych z obecnością cewnika naczyniowego jest wykonanie dwóch posiewów próbek krwi, pobranych jednocześnie z cewnika oraz z żyły obwodowej i zanotowanie czasu do uzyskania wyniku dodatniego [11]. Jeśli czas do wystąpienia wzrostu bakterii dla próbki pobranej z cewnika jest krótszy przynajmniej o 2 godziny w porównaniu z próbką pobraną z żyły obwodowej, wskazuje to z dużym prawdopodobieństwem na zakażenie związane z obecnością cewnika naczyniowego (I, A), który powinien zostać usunięty (zwłaszcza w przypadku zakażenia implantowanego portu naczyniowego (II, B), przedłużającej się gorączki i bakteriemii pomimo stosowanej antybiotykoterapii, w przypadku zakażenia *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* lub zakrzepicy żylnnej);
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej lub miednicy — do zestawu dołącza się metronidazol (chyba, że pacjent otrzymuje karbapenem lub piperacylinę z tazobaktamem) (IV, B);
- zakażenia skóry i tkanki podskórnej — zalecane jest rozważenie dołączenia glikopeptydu (IV, C);
- podejrzenia zakażenia wirusowego: wirusem HSV lub VZV (pęcherzyki na błonach śluzowych, półpasiec) — do zestawu dołączany jest acyklowir (I, A), w przypadku podejrzenia zakażenia wirusem grypy należy rozważyć zastosowanie zanamiwiru lub oseltamiwiru (IV, C);
- podejrzenia zakażenia grzybiczego (martwicze owrzodzenia błon śluzowych jamy ustnej, cechy kandydozy jamy ustnej, bolesne połykanie) — należy wdrożyć diagnostykę mikrobiologiczną w kierunku grzybicy, a do zestawu dołączyć lek przeciwgrzybiczy (gdy obraz kliniczny sugeruje kandydozę — flukonazol) (I, A);
- zakażenia u chorych w trakcie intensywnej ChT przebiegającej z masowym uszkodzeniem błon śluzowych (większe ryzyko zakażeń paciorkowcami penicylinoopornymi) — należy rozważyć zastosowanie wankomycyny w ramach wstępnego leczenia, zwłaszcza, gdy wcześniej włączono ceftazydym (IV, B);
- zakażenia poprzedzonego profilaktyką chinolonami — należy rozważyć zastosowanie wankomycyny w ramach wstępnego leczenia (IV, B).

W trakcie leczenia empirycznego codziennie należy monitorować stan kliniczny chorego oraz powtarzać dodatkowe badania (morfologia krwi, stężenie kreatyniny w surowicy oraz inne, w zależności od sytuacji klinicznej) do momentu ustąpienia gorączki i obserwowanego stabilnego zwiększenia liczby neutrofilii do co najmniej 500/ μl (IV, A). Oceny odpowiedzi na leczenie dokonuje się po 48 godzinach, o ile stan chorego jest stabilny. Dalsze postępowanie zależy od sytuacji klinicznej i powinno być następujące (ryc. 1):

1. Ustąpienie gorączki + brak cech zakażenia + jałowy posiew krwi + liczba neutrofilii przynajmniej 500/ μl :
 - a) małe ryzyko — kontynuacja antybiotykoterapii drogą doustną (ewentualnie w warunkach ambulatoryjnych) (II, A);
 - b) duże ryzyko — kontynuacja antybiotykoterapii drogą dożylną (ewentualnie odstawienie aminoglikozydu) (IV, B);

- c) jeśli gorączka nie wystąpi przez kolejne 24–48 godzin — przerwanie antybiotykoterapii (IV, A);
 - d) antybiotykoterapię można również zakończyć, jeżeli liczba neutrofilii jest mniejsza od 500/ μl i gorączka nie występuje od co najmniej 5–7 dni.
2. Utrzymywanie się gorączki + stabilny stan chorego + nieobecne cechy zakażenia + jałowy posiew krwi — kontynuacja dotychczasowego leczenia do spełnienia warunków jak wyżej. Jeżeli mimo empirycznej antybiotykoterapii gorączka trwa 3–5 dni i z ponownych posiewów krwi nie wyizolowano patogenu bakteryjnego, należy rozważyć wdrożenie diagnostyki mikrobiologicznej w kierunku zakażenia grzybiczego i rozpocząć dożylną empiryczną terapię przeciwgrzybiczą (I, A) fluonazolem (w przypadku małego ryzyka aspergillozy) albo amfoterycyną B pod różnymi postaciami, itrakonazolem (w Polsce preparaty do iniekcji nie są dostępne), echino-



Rycina 1. Schemat postępowania u chorych bez gorączki po 48 godzinach stosowania antybiotykoterapii

kandyną (np. kaspofunginą) lub opcjonalnie worykonazolem. Zalecane jest także wykonanie TK klatki piersiowej z objęciem wątroby i śledziony. W przypadku prawdopodobnego lub potwierdzonego zakażenia grzybiczego rozpoczyna się leczenie celowane zależnie od sytuacji klinicznej i wyników badania mikrobiologicznego (I, A).

3. Identyfikacja mikrobiologiczna patogenu — leczenie zgodne z antybiogramem (czas zależny od sytuacji klinicznej, na ogół co najmniej 10–14 dni, a w przypadku potwierdzonego zakażenia grzybiczego — kilka tygodni) (I, A).
4. Utrzymywanie się gorączki + niestabilny stan chorego + brak identyfikacji patogenu — ponowne wykonanie badań dodatkowych (w tym diagnostyka w kierunku przyczyny nieinfekcyjnej, niebakteryjnej lub bakteryjnego zakażenia patogenami lekoopornymi) i zmiana dotychczasowej antybiotykoterapii (dołączenie leku przeciwgrzybiczego zgodnie z powyższymi zaleceniami, dodanie glikopeptydu, ew. zastosowanie karbapenemu, jeżeli wcześniej nie był stosowany) oraz konsultacja mikrobiologa szpitalnego (IV, A).

Zdecydowanie nie zaleca się rutynowego stosowania G-CSF w leczeniu wszystkich chorych z GN. W metaanalizie 14 badań z randomizacją, w których w grupie około 1500 chorych porównywano stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytów lub granulocytów i makrofagów w odniesieniu do placebo, nie wykazano zmniejszenia umieralności w związku ze stosowaniem granulopoetyn i związanej z zakażeniami (wykazano krótszy czas trwania hospitalizacji chorych oraz czas do zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych) [12] (I, A). Dodanie G-CSF do antybiotykoterapii należy jednak rozważyć w sytuacji, gdy [13] (IV, A):

- nie ma odpowiedzi na antybiotykoterapię;
- obecne jest ciężkie i zagrażające życiu zakażenie lub występują powikłania (posocznica, wstrząs septyczny);
- stwierdza się GN, mimo stosowania profilaktyki niepegylowanymi czynnikami wzrostu;
- współwystępują inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań (wiek > 65 lat, neutropenia < 100/ μ l lub trwająca > 10 dni, zakażenia grzybicze, wystąpienie GN w trakcie hospitalizacji, wcześniejsze epizody GN).

Nie ma danych wskazujących, że chorzy z GN mogą odnieść korzyści z przetaczania granulocytów.

Zapobieganie neutropenii

Profilaktyka wtórna

W przypadku wystąpienia GN po ChT należy od następnego cyklu rozważyć zastosowanie wtórnej

profilaktyki przy użyciu G-CSF [13]. Alternatywnym sposobem postępowania, preferowanym w większości sytuacji klinicznych, jest zmniejszenie dawek leków lub zastosowanie mniej mielotoksycznego schematu ChT. Decyzja w znacznym stopniu zależy od intencji stosowanego leczenia. W wybranych przypadkach wskazaniem do wtórnej profilaktyki może być wystąpienie nie tylko GN, ale także bezobjawowej neutropenii będącej przyczyną opóźnienia zastosowania kolejnych cykli ChT, ponieważ u części chorych leczonych radykalnie zmniejszenie intensywności dawki może niekorzystnie wpływać na rokowanie (np. w terapii uzupełniającej raka piersi, leczeniu niektórych typów chłoniaków, nowotworów jądra). Profilaktyczne stosowanie G-CSF nie jest wystarczającym postępowaniem w przypadku obecności innych objawów niepożądanych o istotnym znaczeniu (np. małopłytkowości lub toksyczności narządowych), ponieważ nie zmniejsza ryzyka ich wystąpienia. W profilaktyce GN można stosować dwie grupy preparatów G-CSF — postaci pegylowane (np. pegfilgrastym i lippegfilgrastym) lub niepegylowane (np. filgrastym). Postacie pegylowane stosuje się w pojedynczym wstrzyknięciu (6 mg) wykonywanym po ChT (ok. 24 godziny). Postaci pegylowanych nie powinno się stosować w przypadku prowadzenia ChT o częstotliwości kolejnych cykli mniejszej niż 14 dni. Stosowanie niepegylowanych postaci G-CSF (np. filgrastym) rozpoczyna się między 24. i 72. godziną po zastosowaniu ChT (dawka 5 μ g/kg z zaokrągleniem do pełniej ampułki) podskórnie, codziennie, do ustąpienia przewidywanego nadiru (zwykle \geq 5–7 dni) oraz uzyskania prawidłowej lub nieznacznie zmniejszonej, ale ustabilizowanej liczby neutrofilii. Nie ma danych wskazujących na różnice w skuteczności preparatów G-CSF, w tym pegylowanych i niepegylowanych [14].

Profilaktyka pierwotna

Pierwotne postępowanie profilaktyczne polega na stosowaniu G-CSF od pierwszego cyklu ChT. Wyniki metaanaliz badań z grupą kontrolną wskazują, że pierwotna profilaktyka zmniejsza częstość występowania i skraca czasy trwania GN, antybiotykoterapii oraz hospitalizacji, a także zmniejsza ryzyko występowania zakażeń [15]. Te następstwa są wyraźne w przypadku częstszego niż 20% występowania GN w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono natomiast wpływu profilaktyki pierwotnej na zmniejszenie ryzyka zgonu, co jest niezależne od stopnia mielotoksyczności ChT. W metaanalizach dotyczących oceny wpływu profilaktyki pierwotnej na m.in. przeżycie chorych poddawanych ChT wskazano wprawdzie na nieznaczne zmniejszenie umieralności u chorych otrzymujących pierwotną profilaktykę (mimo większej częstości występowania ostrej białaczki lub zespołów mielodysplastycznych [16]), ale efekt ten najprawdopodobniej zależy od założonej większej inten-

sywności leczenia w wymienionych grupach (metaanaliza obejmowała m.in. badania dotyczące intensywnej ChT uzupełniającej w raku piersi wspomaganą G-CSF). Analiza ograniczona do badań porównujących identyczne schematy leczenia ujawniła wyłącznie nieistotny statystycznie trend do wydłużenia czasu życia [17].

Pierwotna profilaktyka jest przedmiotem kontrowersji, a ze względu na brak wpływu na umieralność ważną rolę w ustalaniu wskazań odgrywają analizy farmakoekonomiczne.

Powszechnie akceptowanym wskazaniem jest konieczność stosowania ChT o teoretycznym ryzyku wystąpienia GN większym niż 20% i jest to wskazanie niezależne od innych czynników (tab. 1) [13] (I, A). Jeżeli zastosowanie ChT wiąże się z ryzykiem wystąpienia GN wynoszącym 10–20%, to wskazaniem do włączenia profilaktyki pierwotnej może być obecność dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia GN oraz jej powikłań (np. wiek > 65. rż., występowanie GN w trakcie wcześniej prowadzonej ChT, duże zaawansowanie nowotworu, przerzuty w szpiku, przebyta RT z objęciem części układu kostnego zawierającego znaczną część szpiku, zły stan sprawności ogólnej, niedożywienie, płuć żeńska, niedokrwistość, upośledzenie czynności nerek i wątroby) i inne (IV, C). Zastosowanie profilaktyki pierwotnej może być uzasadnione przy współistnieniu kilku spośród wymienionych czynników, przede wszystkim w przypadku leczenia o charakterze radykalnym. Profilaktyka pierwotna neutropenii jest też niezbędnym elementem schematów chemioterapii podawanych w krótszych niż standardowe odstępach (tzw. schematy z większą gęstością dawkowania) (I, A). Zawsze jednak należy rozważyć możliwości zmiany schematu ChT na mniej mielotoksyczny, odroczenia rozpoczęcia leczenia do czasu wyrównania stwierdzonych zaburzeń lub zredukowania dawek leków. W kwalifikowaniu chorych do profilaktyki pierwotnej duże znaczenie ma intencja leczenia (znacznie rzadziej w postępowaniu paliatywnym) [2, 14, 18].

Sposób stosowania G-CSF jest analogiczny do wykorzystywanego w ramach profilaktyki wtórnej.

Pierwotne postępowanie profilaktyczne nie jest uzasadnione w przypadku schematów ChT o małym ryzyku wystąpienia GN.

Pomimo wykazanej w badaniach klinicznych aktywności fluorochinolonów w profilaktyce GN, z uwagi na zwiększone ryzyko indukowania rozwoju szczepów bakterii opornych na chinolony, nie zaleca się standardowego ich wykorzystania podczas leczenia chorych na nowotwory narządowe [3]. Jednak w grupie chorych dużego ryzyka, u których spodziewane jest wystąpienie długotrwałej (powyżej 7 dni) i głębokiej (100/ μ l) neutropenii należy rozważyć zastosowanie profilaktyki cyprofloksacyny lub lewofloksacyny (IV, B).

Piśmiennictwo

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 5.0). Dostęp on-line: 10.01.2020 (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
2. Klustersky J, de Na, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016; 27(supl. 5): v111–v118.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(4): e56–e93, doi: [10.1093/cid/cir073](https://doi.org/10.1093/cid/cir073), indexed in Pubmed: [21258094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258094/).
4. NCCN Guidelines Version 1.2020. Prevention and treatment of cancer-related infections. Dostęp on-line: 10.01.2020.
5. Crawford J, Caserta C, Roila F, et al. ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol.* 2010; 21 Suppl 5: v248–v251, doi: [10.1093/annonc/mdq195](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq195), indexed in Pubmed: [20555091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20555091/).
6. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, et al. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer.* 2005; 104(2): 422–426, doi: [10.1002/cncr.21144](https://doi.org/10.1002/cncr.21144), indexed in Pubmed: [15937905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15937905/).
7. Klustersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30 Suppl 1: S51–S59, doi: [10.1016/j.ijantimicag.2007.06.012](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.06.012), indexed in Pubmed: [17689933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17689933/).
8. Klustersky 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 Clin Oncol.* 2000; 18(16): 3038–3051, doi: [10.1200/JCO.2000.18.16.3038](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.3038), indexed in Pubmed: [10944139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944139/).
9. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32 Suppl 1: S30–S33, doi: [10.1016/j.ijantimicag.2008.06.017](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.06.017), indexed in Pubmed: [18778919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18778919/).
10. Singer M, Deutschman C, Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801, doi: [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287).
11. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med.* 2004; 140(1): 18–25, doi: [10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00007), indexed in Pubmed: [14706968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14706968/).
12. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10): CD003039, doi: [10.1002/14651858.CD003039.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003039.pub2), indexed in Pubmed: [25356786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356786/).
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hematopoietic growth factors. Dostęp on-line: 15.11.2019.
14. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015; 33(28): 3199–3212, doi: [10.1200/JCO.2015.62.3488](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488), indexed in Pubmed: [26169616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169616/).
15. Sung L, Nathan PC, Alibhai SMH, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med.* 2007; 147(6): 400–411, doi: [10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00010](https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00010), indexed in Pubmed: [17876022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17876022/).
16. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2010; 28(17): 2914–2924, doi: [10.1200/JCO.2009.25.8723](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8723), indexed in Pubmed: [20385991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385991/).
17. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013; 24(10): 2475–2484, doi: [10.1093/annonc/mdt226](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt226), indexed in Pubmed: [23788754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23788754/).
18. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 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 tumours. *Eur J Cancer.* 2011; 47(1): 8–32, doi: [10.1016/j.ejca.2010.10.013](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013), indexed in Pubmed: [21095116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21095116/).