

國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

化學治療引發嗜中性白血球低下之臨床表徵與
顆粒性白血球生長刺激素之使用分析

Chemotherapy-Induced Neutropenia: Clinical Features and
Management with Granulocyte Colony-Stimulating Factors

林婉婷

Wan-Ting Lin

指導教授：蕭斐元 博士

姜紹青 藥師

Advisor: Fei-Yuan Hsiao, Ph.D.

Shao-Chin Chiang, Pharm.D.

中華民國 101 年 7 月

July, 2012

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

化學治療引發嗜中性白血球低下之臨床表徵與顆
粒性白血球生長刺激素之使用分析

Chemotherapy-Induced Neutropenia: Clinical
Features and Management with Granulocyte
Colony-Stimulating Factors

本論文係林婉婷君（R99451004）在國立臺灣大學臨床藥
學研究所完成之碩士學位論文，於民國 101 年 7 月 5 日承下列
考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員： 蕭斐元 (簽名)

(指導教授)

(簽名)

(指導教授)

高純鴻

溫百成

系主任、所長： 林慧玲 (簽名)

謝辭

從來沒有想過自己可以順利念完臨藥所。雖然當初報考臨藥所前，早就耳聞臨藥所的艱辛，但是真正身歷其中後才會了解到其中的苦澀...與美妙。

其實這兩年中要感謝的人實在太多了。感謝蕭斐元老師，不論多忙每週總是撥出時間和我們 meeting，陪我們討論、修改，不厭其煩的替我們解決任何大小問題。天然呆的我們，常常對於研究感到徬徨和焦慮，但是老師永遠是我們最堅強的後盾，鼓勵我們對自己的研究有信心，給予我們空間發揮，也從不吝惜分享自己的經驗和做法。感謝姜紹青藥師，其豐富的臨床知識和經驗，讓我在論文寫作及分析結果上的思考模式更多面向。感謝溫有汶老師只因為一封求救的 e-mail，就大老遠跑來台北與我討論統計分析上遇到的困難；感謝高純琇老師百忙之中抽空參加口試，提點我在研究上應該注意的關鍵與盲點。因為這些老師寶貴的經驗分享與意見，讓我知道我的努力有被看見，同時也提醒我研究還有哪些改進的空間。

感謝我的好伙伴丹薇，每次寫論文寫到頭昏腦脹，只要一抬頭看見對面的丹薇也和我一樣正在努力，就會瞬間安定我浮動又焦躁的心。謝謝丹薇總是聽我 murmur 痘歎 key 不完、Discussion 寫不出來及包容我不時憤怒的怒吼，沒有你的陪伴，我的碩士生活一定會很孤單寂寞。謝謝小喵總是讓我們隨 call 隨問，我們論文口試前夕，即使自己再忙依舊擠出時間幫我們審稿，畫可愛插圖助興；謝謝新加入天然呆家族的鵠兒欣諄，在我們論文不小心卡住時給我們建議，陪我們聊天解悶。有你們在的 R1222 實驗室真好！

感謝其他臨藥所的伙伴小餅乾、品慧、就可、以雯、小花、阿邵、笑點和阿穴，吃飯時的休閒活動、生日時的聚餐及每一次的班遊，對我來說都是調劑身心很重要的回憶。論文口試前的 rehearsal 及口試中大小事務的情義相挺，有你們在的 GIOCP 99 才會完整。感謝翊吟，獨自包辦所有行政事務，發文提醒我們該注意的事情。當然也謝謝家人的支持，無條件的包容與傾聽，讓我可以無後顧之憂的念完碩士。

兩年晃晃悠悠的過去了。回憶雖然有苦有甜，但我很滿足，也很感謝曾經選擇踏上這條路。謝謝你們！

中文摘要

研究背景 嗜中性白血球低下(neutropenia)與嗜中性白血球減少症併發燒(febrile neutropenia, FN)為使用化學治療之癌症病人最嚴重的併發症之一，若沒有妥善的處置，病人可能因感染而住院甚至是死亡。因此目前國外臨床治療指引皆建議，對於 FN 的高危險群可預防性使用顆粒性白血球生長刺激素(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)。然而在臨床實務上，對於 G-CSF 的使用天數及高危險群的認定，仍存在許多不確定性。

研究目的 本研究分析乳癌和非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)病人於接受化學治療時 G-CSF 之處方型態，並探討預防性使用 G-CSF 以及其他相關危險因子對於嗜中性白血球低下之影響。

研究方法 本研究採回溯性世代研究，以臺灣北部某教學醫院的醫院資料庫以及病歷系統作為研究材料。研究對象為診斷為乳癌或 NHL 的病人，並且在 2010 年開始使用新的化學治療處方者。所有的病人皆以 2010 年開始新化學治療處方之第一天當成「進入研究世代日期(index date)」，而後追蹤觀察至化學治療或放射線療法完成，或「進入研究世代日期」後一年為止。在 G-CSF 處方型態分析部分，主要評估 G-CSF 使用目的及使用天數；在危險因子評估部分，則以邏輯式迴歸分析(logistic regression)及廣義估計方程式(generalized estimating equations, GEE)，分析預防性使用 G-CSF 以及其他相關危險因子對於嗜中性白血球低下的影響。

研究結果 本研究共納入 353 位乳癌病人(共計 2776 個化學治療週期)，其中 47% 的病人出現嗜中性白血球低下，而其週期內發生嗜中性白血球低下的比率為 13%。本研究另納入 72 位 NHL 病人(共計 433 個化學治療週期)，其中 79% 的病人出現嗜中性白血球低下，而其週期內發生嗜中性白血球低下的比率為 40%。在乳

癌病人的化學治療週期中，G-CSF 用於初級預防的平均使用天數為 4.9 ± 2.2 天；次級預防則為 3.7 ± 1.5 天。相較於乳癌，NHL 病人的化學治療週期中，G-CSF 用於初級預防與次級預防的平均天數皆較低(初級預防： 2.9 ± 0.3 天；次級預防： 3.1 ± 0.5 天)。

多變項邏輯式迴歸分析中，使用 G-CSF 做初級預防對於乳癌病人的化學治療週期有顯著的保護效果($OR=0.49, 95\%CI=0.30-0.80$)，使用 G-CSF 做次級預防則沒有達到統計上的顯著意義($OR=0.96, 95\%CI=0.67-1.37$)，而其他顯著增加嗜中性白血球低下風險的因子則包括觀察期間內發生較多次嗜中性白血球低下及使用高 FN 風險的化學治療處方；年齡的增加則會降低嗜中性白血球低下的風險。使用 GEE 校正重複測量的問題後，在乳癌病人的化學治療週期中，使用高 FN 風險的化學治療處方為唯一增加嗜中性白血球低下風險的因子($OR=2.18, 95\%CI=1.47-3.23$)。

在 NHL 病人的化學治療週期中，多變項邏輯式迴歸分析的結果顯示，無論是使用 G-CSF 做初級或次級預防皆沒有顯著降低嗜中性白血球低下風險之效果($OR=5.54, 95\%CI=2.79-10.99$ ； $OR=2.30, 95\%CI=1.23-4.30$)，其他顯著增加嗜中性白血球低下風險的因子有：觀察期間內發生較多次嗜中性白血球低下、使用高 FN 風險的化學治療處方及低血紅素(hemoglobin)。另外，GEE 的分析結果則顯示，初級預防的使用對於 NHL 的化學治療週期並無保護效果($OR=6.49, 95\%CI=2.22-19.04$)，而低血紅素為增加嗜中性白血球低下風險的因子($OR=3.45, 95\%CI=1.85-6.44$)。邊緣區域淋巴癌(marginal zone lymphoma, MALT)相較於瀰漫性大型 B 細胞淋巴癌(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)，則會顯著降低出現嗜中性白血球低下的風險。

研究結論 在此教學醫院中，G-CSF 預防的平均使用天數比文獻建議來的短。本研究所分析出影響乳癌及 NHL 病人發生嗜中性白血球低下的因子，可提供醫師做未來評估嗜中性白血球低下之高危險群的參考。

關鍵詞 嗜中性白血球低下、顆粒性白血球生長激素、處方型態、危險因子、化學治療



Abstract

Background: Neutropenia and febrile neutropenia (FN) are major complications in cancer patients treated with chemotherapy, leading to infection-associated morbidity and mortality. Therefore, prophylactic use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is recommended by recent clinical guidelines to manage those patients with high risk of FN. Uncertainty, however, remains in terms of the use of G-CSF, and also the clinical features of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) in clinical settings.

Objectives: The objectives of this study were to document the utilization patterns of G-CSF, to identify the impact of G-CSF prophylaxis on occurrence of neutropenia, and analyze potential risk factors of neutropenia in breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) patients.

Methods: Eligible patients were those who diagnosed with NHL or breast cancer only, and initiated a new chemotherapy regimen in 2010 at a teaching hospital in Taiwan. All patients were followed until the planned chemotherapy courses were completed or one year after the first date of chemotherapy regimen. The duration and purpose of G-CSF use and the incidences of neutropenia and FN were evaluated by cycles. Logistic regression models and generalized estimating equations (GEE) were used to examine the association between CIN and other risk factors.

Results: The incidences of neutropenia were 47% in 353 breast cancer patients (13% in 2776 cycles) and 79% in 72 NHL patients (40% in 433 cycles). The duration of G-CSF prophylaxis was 4.9 ± 2.2 (mean \pm SD) days for primary prophylaxis and 3.7 ± 1.5 days for secondary prophylaxis in breast cancer. The duration of G-CSF prophylaxis in

NHL patients is shorter than that in breast cancer patients (primary prophylaxis: 2.9 ± 0.3 days; secondary prophylaxis: 3.1 ± 0.5 days).

Multivariate logistic regression models found that G-CSF primary prophylaxis was associated with lower risk of neutropenia in breast cancer patient cycles (OR=0.49, 95%CI=0.30-0.80). No such effect was found when G-CSF was used for secondary prophylaxis (OR=0.96, 95%CI=0.67-1.37). Other risk factors of neutropenia included number of episodes of neutropenia during observational period and chemotherapy regimen with high risk of FN. In contrast, increased age was associated with lower risk of neutropenia. Results of GEE analysis suggested that chemotherapy regimen with high risk of FN was the only one risk factor of neutropenia in breast cancer patient cycles.

However, we didn't find the beneficial effects of primary or secondary prophylactic use of G-CSF in NHL patient cycles (OR=5.54, 95%CI=2.79-10.99; OR=2.30, 95%CI=1.23-4.30). Other risk factors of neutropenia included number of episodes of neutropenia during observational period, chemotherapy with high risk of FN, and lower hemoglobin (Hb). Similar results were found in GEE analysis. Compare to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), marginal zone lymphoma (MALT) was associated with decreased risk of neutropenia.

Conclusions: At this teaching hospital in Taiwan, the duration of G-CSF administration is shorter than the recommended. Several factors identified in this study can serve as good references for physicians to identify patients with high risk of neutropenia.

Keywords: neutropenia; G-CSF; utilization patterns; risk factors; chemotherapy



目錄

中文摘要	i
Abstract	iv
目錄	vii
表目錄	x
圖目錄	xii
縮寫表	xiii
第 1 章 前言	1
第 2 章 文獻探討	2
第一節 癌症與其相關治療	2
2.1.1 癌症之流行病學	2
2.1.2 化學治療於癌症治療的地位	2
2.1.3 化學治療的副作用	4
2.1.4 化學治療引發之嗜中性白血球低下	5
第二節 G-CSF 的臨床用途及使用建議	8
2.2.1 G-CSF 的優點	8
2.2.2 G-CSF 的種類	8
2.2.3 G-CSF 之建議劑量、投與時機以及適應症	11
2.2.4 G-CSF 的使用天數探討	13
第三節 國外臨床治療指引與國內健保給付規定	15
2.3.1 國外治療指引對於 G-CSF 的使用建議	15
2.3.2 國內健保對於 G-CSF 的給付規定	20
第 3 章 研究目的	22
第 4 章 研究方法	23
第一節 研究材料	23

第二節	研究族群與研究架構	24
4.2.1	研究族群的納入與排除條件	24
4.2.2	研究架構	26
4.2.3	研究期間定義	27
4.2.4	研究資料收集	27
4.2.5	研究變項定義	28
第三節	統計分析	32
4.3.1	研究族群之描述性統計分析	32
4.3.2	邏輯式迴歸分析(logistic regression)	32
4.3.3	廣義估計方程式(generalized estimating equations, GEE)	33
4.3.4	統計軟體	34
第 5 章	研究結果	35
第一節	研究族群的建立	35
5.1.1	乳癌病人群	35
5.1.2	NHL 病人群	35
第二節	乳癌及 NHL 病人背景資料分析	38
5.2.1	乳癌病人之背景資料描述	38
5.2.2	NHL 病人之背景資料描述	39
第三節	嗜中性白血球低下的相關事件(neutropenic events)	46
5.3.1	乳癌	46
5.3.2	NHL	46
第四節	G-CSF 對於嗜中性白血球低下之相關事件的影響	48
5.4.1	G-CSF 的使用與發生嗜中性白血球低下之關係	48
5.4.2	G-CSF 的處方型態分析	52
5.4.3	嗜中性白血球低下相關因子之單變項邏輯式迴歸分析	57
5.4.4	嗜中性白血球低下相關因子之多變項邏輯式迴歸分析	61

5.4.5	嗜中性白血球低下相關因子之 GEE 分析	64
第 6 章	討論	65
第一節	研究族群的背景資料分析	65
6.1.1	基本資料分析	65
6.1.2	化學治療處方分析	66
第二節	嗜中性白血球低下之相關事件的發生率	67
第三節	G-CSF 的處方型態分析	69
第四節	嗜中性白血球低下之相關因子	71
6.4.1	乳癌	71
6.4.2	NHL	72
第五節	更改嗜中性白血球低下與 FN 的定義對於統計模型之影響	75
6.5.1	乳癌	75
6.5.2	NHL	76
6.5.3	總結與討論	76
第六節	研究限制與優勢	80
6.6.1	研究限制	80
6.6.2	研究優勢	80
第 7 章	結論與建議	81
參考文獻		83
附錄-案例報告表		88

表目錄

Table 2-1 Level of myelosuppression chemotherapy drugs	5
Table 2-2 Guidelines comparison between NCCN and EORTC	6
Table 2-3 Comparison of currently available G-CSF	10
Table 2-4 G-CSF approved by Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)	12
Table 2-5 Comparison of retrospective, observational studies for usage patterns of G-CSF.....	14
Table 2-6 Comparison of different studies that identified risk factors for FN	18
Table 2-7 Chemotherapy regimens with moderate to high risk for FN in breast cancer and NHL	19
Table 2-8 國內對於 G-CSF 的健保給付規定.....	21
Table 4-1 Definitions of all variables	29
Table 4-2 Variables of missing data.....	34
Table 5-1 Characteristics of breast cancer patients	40
Table 5-2 Characteristics of chemotherapy cycles for breast cancer patients	41
Table 5-3 Characteristics of NHL patients	43
Table 5-4 Characteristics of chemotherapy cycles for NHL patients	44
Table 5-5 Usage patterns of G-CSF for primary prophylaxis	54
Table 5-6 Usage patterns of G-CSF for secondary prophylaxis	55
Table 5-7 Usage patterns of G-CSF for treatment.....	56
Table 5-8 Uni-variate logistic regression of patients with breast cancer.....	59
Table 5-9 Uni-variate logistic regression of patients with NHL	60
Table 5-10 Stepwise selection of multi-variate logistic regression for breast cancer....	62
Table 5-11 Final model of multi-variate logistic regression for breast cancer	62
Table 5-12 Stepwise selection of multi-variate logistic regression for NHL	63

Table 5-13 Final model of multi-variate logistic regression for NHL.....	63
Table 5-14 Use GEE analysis to adjust repeated measurements of cycles in breast cancer and NHL	64
Table 6-1 Comparison between our study and INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study.....	68
Table 6-2 Multiple logistic regressions and GEE analysis for different definitions of neutropenia in breast cancer patient cycles	78
Table 6-3 Multiple logistic regressions and GEE analysis for different definitions of neutropenia in NHL patient cycles	79



圖 目 錄

Figure 4-1 Flow chart of patient population screening.....	25
Figure 4-2 Study framework.....	26
Figure 5-1 Study flow chart for breast cancer patients.....	36
Figure 5-2 Study flow chart for NHL patients.....	37
Figure 5-3 Tree-like representation of results in breast cancer patients (by cycles)	50
Figure 5-4 Tree-like representation of results in NHL patients (by cycles)	51



縮寫表

縮寫	英文全稱
AC-T	doxorubicin, cyclophosphamide→docetaxel or paclitaxel
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
ANC	absolute neutrophil count
ARDI	average relative dose intensity
ARF	acute renal failure
ASCO	American Society of Clinical Oncology
A-T-C	doxorubicin→docetaxel or paclitaxel→cyclophosphamide
CAF	cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil
CCI	Charlson Comorbidity Index
CEF	cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil
(R)-CEOP	cyclophosphamide, epirubicin, vincristine, prednisolone±rituximab
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone
(R)-CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone±rituximab
CI	confidence interval
CIN	chemotherapy-induced neutropenia
(R)-COP	cyclophosphamide, vincristine, prednisolone±rituximab
CRF	chronic renal failure
C/T	chemotherapy
CV	cardiovascular
(R)-CVAD	cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone±rituximab
DC	docetaxel, cisplatin
DFS	disease free survival
(R)-DHAP	dexamethasone, high dose cytarabine, cisplatin±rituximab
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
DNA	deoxyribonucleic acid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Administration
FL	follicular lymphoma
FN	febrile neutropenia
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
GEE	generalized estimating equations

Hb	hemoglobin
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
HER-2	human epidermal growth factor receptor-2
HR	hazard ratio
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation
ICD	International Classification of Disease
(R)-ICE	ifosfamide, carboplatin, etoposide±rituximab
IDC	invasive ductal carcinoma
ILC	invasive lobular carcinoma
IV	intravenous
KPS	Karnofsky Performance Scale
LDH	lactate dehydrogenase
LLN	lower limit of normal
MALT	marginal zone lymphoma
MCL	mantle cell lymphoma
NHL	non-Hodgkin's lymphoma
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
OR	odds ratio
OS	overall survival
RNA	ribonucleic acid
RR	relative risk
RDI	relative dose intensity
SC	subcutaneous
S _{Cr}	serum creatinine
SD	standard deviation
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
TFDA	Taiwan Food and Drug Administration
ULN	upper limit of normal
WBC	white blood cell

第1章 前言

根據我國國民健康局發佈之癌症發生率，我國國民在民國 97 年每 10 萬人口中就有 296.53 人被診斷出癌症，¹ 與前幾年的統計資料相比有逐年增加的趨勢，也因此癌症醫療照護成為政府相當重視的一環。

在癌症治療上，化學治療佔有十分重要的地位。化學治療對於生長快速的細胞，不論是正常細胞抑或是癌細胞都有影響，因此化學治療於臨床上最常見的副作用為骨髓抑制(bone marrow suppression)所造成的嗜中性白血球低下(neutropenia)，² 尤其是嗜中性白血球減少症併發燒(febrile neutropenia, FN)，若沒有妥善的處置，病人可能因感染而住院甚至是死亡。除此之外，癌症病人也可能會因為 FN 而延遲化學治療的時間或降低下一次給藥的劑量，導致化學治療成功率降低。^{3,4}

研究發現，顆粒性白血球生長激素(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)的使用可刺激白血球的生成，因而降低嗜中性白血球低下的發生率及縮短嗜中性白血球低下的病程和嚴重度，因此廣泛使用於治療或預防化學治療引起 FN 的病人身上。²⁻⁴

目前國外的臨床治療指引已提出G-CSF治療或預防FN的劑量和開始使用時機的相關建議，但對於G-CSF的使用天數仍無明確的定義；³⁻⁵而大多數國家實際開方的天數皆比臨床試驗來的短，且實際開方的開始使用時機也不盡相同。^{6,7}另外，國外臨床治療指引建議若病人整體發生FN的機率大於20%，則可使用G-CSF做為FN之初級預防(primary prophylaxis)，但在評估病人整體發生FN的機率時，除了考慮化學治療處方本身骨髓抑制的程度外，還需考慮病人相關的危險因子；然而其危險因子的種類和強度在以往的研究結果中並不一致，因此想藉由本研究加以分析和探討。

第2章 文獻探討

第一節 癌症與其相關治療

2.1.1 癌症之流行病學

根據美國國家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results)計畫的癌症登記資料統計，全美在 2005-2009 年間，平均每 10 萬人就有 465.2 人新診斷出癌症，且每 10 萬人口中有 178.7 人因癌症而死亡。⁸ 同樣的，我國國民健康局所發佈之癌症統計資料顯示，我國國民在 2008 年裡，每 10 萬人中有 296.5 人新診斷出癌症，且與前幾年的統計資料相比有逐年增加的趨勢，而自民國 71 年起癌症即位於十大死因之首，就 2008 年來看，每 10 萬人口中就有 139.6 人因癌症而死亡。¹

2.1.2 化學治療於癌症治療的地位^{2,9}

目前癌症大致可分為血液惡性疾病(hematologic malignancies)與實質腫瘤(solid tumors)兩類。針對不同類型的癌症，目前主要的治療方式有：手術、放射線療法以及藥物治療。手術和放射線療法皆屬於局部治療；而藥物治療則屬於全身性療法，可依其作用方式分為化學治療(chemotherapy)、標靶治療(targeted therapy)與內分泌療法(endocrine therapy)等。雖然某些侷限於局部的腫瘤可以僅藉由手術或放射線療法而治癒，然而在診斷之初就已伴隨著微轉移(micrometastatic disease)或轉移(metastatic disease)的病人或是血癌(leukemia)病人，皆無法單靠手術或放射線療法治癒，此時藥物治療，特別是化學治療，即佔有重要的地位。

化學治療主要是藉由干擾或破壞去氧核醣核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)、核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)或是蛋白質的合成，而達到殺死癌細胞的作用。其中影響化學治療成效的因素有：腫瘤的體積大小(tumor burden)、腫瘤細胞的異質性、化學治療的劑量與病人的特異性。

腫瘤的體積大小和腫瘤細胞的增生速度有一定的關聯性。腫瘤細胞初期是以指數的方式倍增，之後細胞分裂的速度會因血液和養分供給有所限制而漸緩，通常化學治療藥物對於生長快速的細胞能達到較大的效果。此外，細胞分裂的速度也會因不同種類的癌症而異，大部分的實質腫瘤約需 2-3 個月的時間，腫瘤體積才會變為原來的兩倍大；然而某些非何杰金氏淋巴癌(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)卻只需短短幾天的時間，腫瘤體積即可成長至原來的兩倍。

腫瘤細胞相對於正常細胞來說，基因不穩定性高，易在細胞分裂時產生突變，導致腫瘤細胞出現異質性，故常需併用多種化學治療藥物治療。而基因突變通常也跟腫瘤細胞產生抗藥性有很大的關係，因此病人一開始雖然使用化學治療有效，但在持續相同的化學治療處方下，腫瘤也有可能再復發。

化學治療的劑量對於其臨床效果有很密切的關係。劑量強度(dose intensity)代表在特定給藥間隔內給予病人的劑量，其主要與化學治療療程之給藥劑量、給藥間隔及藥物總累積劑量有關。若因為病人出現嚴重副作用而必須在下一次的化學治療中，改變劑量強度(降低給藥劑量或是延遲給藥時間)，對於病人癌症治療的效果和存活率也會有所影響。

每個病人對於藥物的吸收、分佈、代謝及排除不同，以及共病症的不同，對於化學治療的反應也會有所差異，這種狀況稱之為病人的特異性。為了使化學治療達到最好的療效及最少的副作用，除了評估病人肝腎功能、共病症、基因多型性外，日常體能狀態也常被醫療人員用以評估每個病人對於化學治療藥物的耐受性和使用化學治療藥物以後對於病人生活品質的影響。最常使用的評分方式為：Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status¹⁰ 和 Karnofsky Performance Scale (KPS)¹¹。對於某些癌症來說，病人的日常體能狀態為重要的預後因子，醫師也會利用日常體能狀態的分數做為適不適合給與病人化學治療的參考依據。

2.1.3 化學治療的副作用^{2,12}

化學治療藥物主要影響 DNA 的合成，對於分裂快速的細胞，不論是正常細胞(例如：毛囊、腸胃道黏膜或骨髓)抑或是癌細胞都有影響。因此常見的副作用為落髮、腹瀉、黏膜炎和骨髓抑制等。

落髮

毛囊細胞約每 12-24 小時就分裂一次，容易被化學治療藥物所影響。雖然非嚴重副作用，但為最令病人害怕的毒性之一，通常在化學治療藥物使用後 1-2 週出現。易引起此副作用的藥物為：cyclophosphamide、fluorouracil 及 taxane 類藥物。

黏膜炎與腹瀉

黏膜細胞約 7-14 天會更新一次，故對於化學治療藥物感受性強。此兩種副作用皆為化學治療藥物破壞消化道黏膜障壁所造成，若黏膜損傷在口腔則造成黏膜炎，若在下腸胃道黏膜則造成腹瀉，通常在化學治療藥物使用後 5-7 天出現。易引起此副作用的藥物為：fluorouracil、doxorubicin 及 methotrexate。

骨髓抑制

被化學治療藥物影響最顯著的血球為白血球(生長週期約 6-12 小時)，其次為血小板(生長週期約 5-10 天)，最後為紅血球(生長週期約 120 天)。通常最低血球數量(nadir)會出現在使用化學治療藥物後的 10-14 天，而約在 3-4 週後會恢復正常。
若病人：

- (1) 使用化學治療藥物前血球值偏低
- (2) 合併使用多個會造成骨髓抑制的化學治療藥物
- (3) 曾經用過多個骨髓抑制高的化學治療處方或曾使用放射線療法，特別是照射胸腔或骨盆腔處
- (4) 肝腎功能不佳，造成化學治療藥物代謝及排除變慢

皆可能造成嚴重的骨髓抑制，故通常在使用化學治療前，必須監測病人的血球數。

若白血球數量 $\geq 3000/\text{mm}^3$ 或是嗜中性白血球數目 (absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ 且血小板數量 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 才可給與化學治療。

易引起此副作用的藥物為：anthracycline 類(骨髓抑制高的藥物請參考 Table 2-1)。

Table 2-1 Level of myelosuppression chemotherapy drugs^{7,13}

High level	Low level
Camustine	Cisplatin
Carboplatin	Oxaliplatin
Cyclophosphamide	Etoposide (oral)
Ifosfamide	Fluorouracil (infusion)
Cytarabine	Gemcitabine
Fludarabine	Vinblastine
Dacarbazine	Vincristine
Docetaxel	Vinorelbine
Paclitaxel	
Doxorubicin	
Epirubicin	
Ixabepilone	
Irinotecan	
Mechlorethamine	
Methotrexate	
Topotecan	
Mitoxantrone	

2.1.4 化學治療引發之嗜中性白血球低下

當病人缺乏白血球時，一些感染的症狀和徵兆，例如：膿、胸腔 X 光可見的肺部浸潤 (infiltrates on chest radiography) 皆不會出現，僅能依靠發燒來判斷是否有感染的可能性。因此當出現嗜中性白血球低下且合併有發燒的症狀時 (即 FN)，需適度的懷疑病人已感染，並考慮做適當的處置。²

FN 定義

根據美國 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 在 2012 年的臨床治

療指引中，⁴ 將 FN 定義為：

- (1) ANC<500/mm³ 或是 ANC<1000/mm³ 且預期未來 48 小時內會下降至 500/mm³ 以下，且
- (2) 口溫超過 38.3°C 或是體溫超過 38°C 一小時以上

其他的臨床治療指引中，對於 FN 的定義也大同小異，參照 Table 2-2。

Table 2-2 Guidelines comparison between NCCN and EORTC

Definition	NCCN (2012) ⁴	EORTC (2010) ³
Neutropenia	(1) Neutrophils <0.5 x 10 ⁹ /L or (2) Neutrophils <1.0 x 10 ⁹ /L and predicted decline to ≤0.5 x 10 ⁹ /L over the next 48 hours	(1) ANC <0.5 x 10 ⁹ /L, or (2) ANC <1.0 x 10 ⁹ /L and predicted to fall below 0.5 x 10 ⁹ /L within 48 hours
Temperature	(1) ≥38.3°C orally or (2) ≥38.0°C over 1 hour	(1) axillary temperature >38.5°C sustained for ≥1 hour
Notes	EORTC: Therapy should initiate if a temperature >38.0°C is present for ≥1 hour or a reading of >38.5°C is obtained on a single occasion	

NCCN=National Comprehensive Cancer Network, EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer, ANC= absolute neutrophil count

嗜中性白血球低下的影響

嗜中性白血球低下的時間越長、程度越嚴重，其感染的風險就越高。¹⁴ 而嗜中性白血球低下的病人唯一可判斷有無感染的指標僅剩發燒，若沒有積極的評估和使用廣效抗生素做治療，可能會因為失去白血球的防護而使得感染病程快速惡化，最終導致住院延長，甚至是死亡。¹⁵ 根據研究顯示，FN 的病人其院內死亡率 (in-hospital mortality) 高達 9.3% 以上，其中又以血癌病人的院內死亡率最高 (14.3%)，淋巴癌次之(8.9%)，實質腫瘤相對於其他癌症來說院內死亡率最低 (8.0%)。¹⁶

另外病人也會因為出現 FN，而需要延遲下一次化學治療的給藥時間或降低劑量，可能因此造成某些癌症對於化學治療成功率的降低。^{3,4} 例如 NHL 的病人在使

用 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP)療程時，若平均使用劑量(average relative dose intensity, ARDI)小於或等於標準劑量的 90%，則平均整體存活時間(overall survival, OS)約為 2.24 ± 0.15 年；然而當平均使用劑量大於標準劑量的 90% 以上時，平均整體存活時間約為 5.38 ± 0.29 年，達到統計上顯著的差異($p=0.002$)，其整體存活率的危險比(hazard ratio, HR)為 0.48 (95% confidence interval, CI=0.27-0.84)。¹⁷ 而乳癌病人在使用含 anthracycline 類藥物的化學治療處方下，預計給藥時間若延遲大於等於 15 天與小於 15 天的組別相比，無病存活率(disease-free survival, DFS)的危險比為 1.41 (95%CI=1.04-1.90)，而當使用劑量小於 85% 標準劑量(relative dose intensity, RDI)的組別與使用劑量大於等於 85% 標準劑量的組別相比，無病存活率的危險比為 1.57 (95%CI=1.06-2.31)，表示給藥時間延遲較長或是劑量較低，都有可能降低乳癌病人化學治療的成功率。¹⁸



第二節 G-CSF 的臨床用途及使用建議

2.2.1 G-CSF 的優點

G-CSF 的用途在於刺激嗜中性白血球的生長和成熟，使嗜中性白血球成熟的時間從 5 天縮短至 1 天，¹⁹ 因而降低嗜中性白血球低下的發生率、縮短嗜中性白血球低下的時間和降低其嚴重程度⁴，且最常見的副作用除了骨頭痛(20-25%)、肌肉痛、關節痛外，很少出現嚴重的副作用，在許多臨床試驗中其安全性也已獲得證實，^{2,19} 目前廣泛使用於治療或預防因化學治療引起 FN 的病人身上。

2.2.2 G-CSF 的種類

目前已上市的G-CSF有lenograstim、filgrastim和pegfilgrastim三種，其比較表可參照Table 2-3。

Filgrastim於1991年由美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)核准上市，¹⁹而pegfilgrastim則是2002年才在美國核准上市，²⁰其與filgrastim的主要差別在於半衰期。Pegfilgrastim為聚乙烯二醇化(pegylation)處理過後的filgrastim，使其排除半衰期由原來的3.5小時，延長至15-80小時。Filgrastim的排除主要依靠兩種途徑，一種方式是藉由腎臟排除；另一種則是依靠嗜中性白血球來調控排除速率。²¹而造成pegfilgrastim半衰期範圍變大的主因在於pegfilgrastim的分子很大，難以從腎臟排除，因此其血中清除速率(serum clearance)主要與嗜中性白血球的數目相關：嗜中性白血球降低時，pegfilgrastim的血中濃度仍會繼續上升，然而當嗜中性白血球開始從最低點增加時，pegfilgrastim的血中濃度會快速的下降。另外pegfilgrastim的劑量經體重標準化後，體重較重的病人其pegfilgrastim的全身接觸量較高(higher systemic exposure)。^{20,22}因其特殊的藥物動力學特性，pegfilgrastim在每一次化學治療週期中，僅需固定劑量使用一次即可。

Lenograstim 在美國並未上市，但廣泛被使用於日本和歐洲各國(1993 年上市)。¹⁹其和 filgrastim 的差異主要在於 lenograstim 為一醣基化的 G-CSF，跟體內自

行生成的 G-CSF 糖基化的位置相仿。Lenograstim 的好處為物化性質更穩定，較不易受溫度及 pH 值影響，也較不易在血中被降解。在體外試驗中發現 lenograstim 對 G-CSF 受體的結合力(binding affinity)比 filgrastim 高了三倍。而在一個健康受試者的人體試驗中，就造血幹細胞移動(hematopoietic stem cells mobilization)的適應症而言，在同為 10 mcg/kg 的劑量下，lenograstim 所收集到的造血幹細胞(CD34⁺cells)比 filgrastim 多了 27%。這些體外和體內試驗的結果，可能與 lenograstim 的穩定性較高且 biological units 較大有關。²³⁻²⁵ 然而另一篇研究顯示，lenograstim 所收集到的造血幹細胞(CD34⁺cells)比 filgrastim 多了 12%，但並無統計上顯著的差異。²⁶

就縮短嗜中性白血球低下的時間來說，filgrastim 需使用 5 mcg/kg，但 lenograstim 只需 3.5 mcg/kg 至 4 mcg/kg 左右，即可達到相同的效果。²⁵ 一篇回溯性研究分析指出，lenograstim 和 filgrastim 在白血球回復的平均時間、FN 病人的住院天數、FN 的時間長短及使用 G-CSF 的時間，皆沒有顯著的差別，不過 lenograstim 所使用的劑量比 filgrastim 來的低。²⁴ 另一篇日本的前瞻性研究主要目的是比較 NHL 的病人在化學治療引發 FN 後，使用 lenograstim 50 mcg/day 以及 filgrastim 75 mcg/day 做預防的差別。結果顯示不論是嗜中性白血球低下的時間長短，抑或是使用 G-CSF 的時間長短，兩者皆沒有達到統計上的顯著差別。²⁷ 整體來說 lenograstim 和 filgrastim 對於化學治療引起的嗜中性白血球低下，在療效上並無明顯的差異。

Table 2-3 Comparison of currently available G-CSF

Drugs	Filgrastim ^{24,29}	Lenograstim ^{23,30}	Pegfilgrastim ^{20,22}
Structure	Recombinant DNA technology		
	Non-glycosylated (derived from <i>E. coli</i>)	Glycosylated (derived from Chinese hamster ovary cells)	Polyethylene glycol moiety covalently conjugate to filgrastim
Amino acid	175	174	175
Biological units ²³	100,000 U/mcg	127,760 U/mcg	
T _{1/2}	3.5 hours	2.6-3.3 hours	15-80 hours
Storage	2°C to 8°C Room temperature: 24 hours	Room temperature	2°C to 8°C Room temperature: 48 hours



2.2.3 G-CSF 之建議劑量、投與時機以及適應症

美國 American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁵、NCCN⁴ 以及歐洲 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)³ 等癌症相關的學會，分別在 2006 年、2012 年及 2011 年發表 G-CSF 的臨床治療指引。G-CSF 的適應症主要用於嗜中性白血球低下以及造血幹細胞移動。而針對化學治療引起 FN 的預防和治療，一般建議 G-CSF 的劑量為皮下注射 filgrastim 5 mcg/kg/day 或 pegfilgrastim 6 mg 一次，預防性使用 G-CSF 的投與時機為化學治療藥物給與完畢後 1-3 天內。短效的 G-CSF 需每天使用，直到 ANC 恢復至正常為止，通常約需使用 10-11 天，但目前仍沒有一個明確的 G-CSF 使用建議。由於 lenograstim 未在美國上市，因此臨床治療指引提到的篇幅並不多，也未特別針對此藥做說明。以下針對臺灣 G-CSF 在臨床治療指引和仿單資訊上做比較，整理如 Table 2-4。



Table 2-4 G-CSF approved by Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)³¹

Drugs	Filgrastim ²⁹	Lenograstim ³⁰	Pegfilgrastim ²⁰
Approved year	1992	1996	2011
Indications in Taiwan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mobilize hematopoietic stem cells into peripheral blood 2. Chemotherapy-induced neutropenia 3. Acceleration of neutrophil recovery following HSCT 4. Neutropenia in myelodysplastic syndrome 5. Congenital or idiopathic neutropenia 		Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia for patients with non-myeloid malignancy
Prescribing information			
Dose	SC, IV 5 mcg/kg/day	Taiwan, Japan: SC 2 mcg/kg/day or IV 5 mcg/kg/day; Europe: SC 150 mg/m ² /day (5 mcg/kg/day) ²³	SC 6 mg once in each cycle
Initiation time	No earlier than 24 hours after C/T	No earlier than 24 hours after C/T	Don't administered between 14 days before and 24 hours after C/T
Target	Up to 14 days or until ANC \geq 10,000/mm ³ after the expected nadir	ANC \geq 5,000/mm ³ after the expected nadir	
Guidelines ³⁻⁵			
Dose	5 mcg/kg/day	6 mg once/cycle	
Initiation time	Within 1-3 days after completion of C/T	24 hours after completion of C/T	
Target ANC for discontinuation			
NCCN	Until post-nadir ANC recover to normal or near-normal level		
ASCO	Until ANC >2000-3000/mm ³		
EORTC	Until ANC recovery, which typically takes 10-11 days		

HSCT=hematopoietic stem cell transplantation, SC=subcutaneous, IV=intravenous, ANC=absolute neutrophil count, C/T=chemotherapy, NCCN=National Comprehensive Cancer Network, ASCO=American Society of Clinical Oncology, EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer

2.2.4 G-CSF 的使用天數探討

由於國外臨床治療指引對於短效G-CSF(filgrastim, lenograstim)的使用天數以及ANC的目標並無明確的定義，故以下針對此部分加以討論。³⁻⁵

Filgrastim(Neupogen[®])的仿單中建議應給與至 ANC 從最低點升至 10,000/mm³(最多使用 14 天)，²⁹根據臨床試驗的結果，其中多數病患使用 filgrastim 的時間平均為 10-11 天，其預防 FN 的效果與 pegfilgrastim 固定劑量一劑相似。^{32,33}

然而臨床實務部分，大部分病人所使用的天數卻較短。2009 年發表之分
析 G-CSF 處方型態的研究中發現，不論是初級預防、次級預防或治療，filgrastim 使用天數中位數約 5-6 天。與 pegfilgrastim 固定劑量一劑相比，filgrastim 發生 FN 的比例較高(24.3% versus 10.7%)，且因 FN 而住院的比例也較高(19.8% versus 9.3%)，但此篇並未進行更深入之統計分析，因此無法得知兩者的差異是否具統計的意義；⁶ 另一篇 2007 年在美國的處方型態研究中發現，於化學治療的第一週期預防性使用 filgrastim 的病人，使用天數 8 天以下者佔 90%；84% 的病人於之後的化學治療週期中，預防性使用 filgrastim 的天數為 8 天以下；⁷ Weycker D et al. 在 2006 年發表的研究中同樣發現，NHL、乳癌及肺癌的病人僅使用 4-7 天左右的 filgrastim 以預防 FN。另外，Weycker D et al. 的研究中提出每多預防一天，可分別降低 NHL 病人、乳癌病人、肺癌病人的化學治療週期，各 19%、23% 及 9% 因嗜中性白血球低下或感染而住院的風險，因此預防性使用 filgrastim 的天數越短，可能會增加病人因嗜中性白血球低下或感染而再住院的風險。³⁴ 各處方型態分析之研究結果整理於 Table 2-5。

Table 2-5 Comparison of retrospective, observational studies for usage patterns of G-CSF

	Almenar D et al. ⁶	Morrison VA et al. ⁷	Weycker D et al. ³⁴
Data sources	Medical records	IMS Health database → Medical records	Medical claims
Inclusion	1. Non-myeloid tumors 2. Receiving C/T supported by G-CSF	1. Breast, lung, ovarian, colon cancer and lymphoma 2. Receiving C/T, and new users of G-CSF	1. NHL, breast cancer, and lung cancer 2. Receiving C/T, and new users of G-CSF
Results	n=248 (filgrastim, and pegfilgrastim)	n=2863 (filgrastim, and pegfilgrastim)	n=598 (all use filgrastim)
Outcome	FN: 24.3% Hospitalization due to FN: 14.9%	FN: 7.3% [*]	Hospitalization for neutropenia or infection: NHL: 20% Breast cancer: 10% Lung cancer: 15%
Patterns of filgrastim	Primary prophylaxis: 39.6% Secondary prophylaxis: 47.8% Treatment: 5%		Primary prophylaxis: NHL: 15.4% Breast cancer: 11.4% Lung cancer: 32.8%
Duration of filgrastim	Median: 5-6 days; Range: 1-13 days	Mean: [*] First cycle: 3.7 ± 2.8 days; Subsequent cycles: 4.6 ± 3.2 days	Mean: 4-7 days

C/T=chemotherapy, G-CSF= granulocyte colony-stimulating factor, FN=febrile neutropenia, NHL= non-Hodgkin's lymphoma

^{*}data from 2003

第三節 國外臨床治療指引與國內健保給付規定

2.3.1 國外治療指引對於 G-CSF 的使用建議³⁻⁵

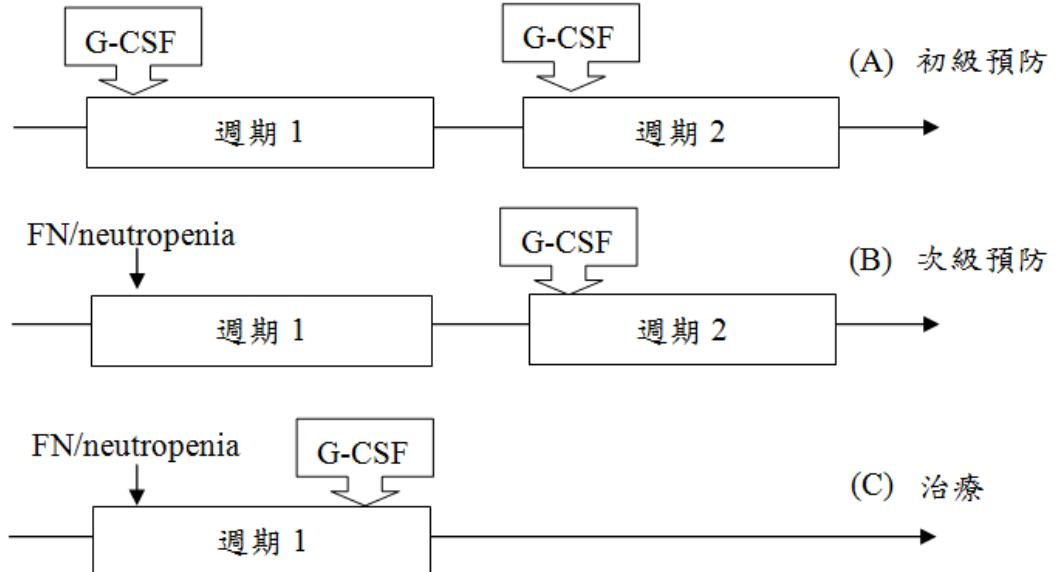
2.3.1.1 初級預防、次級預防與治療之定義³⁻⁵

根據國外治療指引，G-CSF 用於化學治療所引起的嗜中性白血球低下及 FN，目的可分為預防以及治療，而預防又可分為初級預防(primary prophylaxis)和次級預防(secondary prophylaxis)兩類。

初級預防：先前化學治療週期沒有出現過嗜中性白血球低下或是 FN，並於當次化學治療給藥完成後，開始使用 G-CSF 以預防其發生。

次級預防：若上個化學治療週期出現嗜中性白血球低下或是 FN，而在此次化學治療給藥後給與 G-CSF 做預防。

治療：在化學治療後出現嗜中性白血球低下或是 FN 時，給與 G-CSF 以加速 ANC 回復至正常值。



2.3.1.2 初級預防的優點¹⁵

NHL 的老年病人(大於 60 歲)在使用 CHOP 時，其中因嗜中性白血球低下之併發症而死亡的人，63% 是在化學治療的第一個週期發生。³⁵ 在使用 doxorubicin 和 docetaxel 且發生 FN 的乳癌病人中，其中有 75% 發生於化學治療的第一個週期。³⁶ 由於嗜中性白血球低下的時間點，最常出現在前幾個化學治療週期，特別是化學治療的第一個週期，因此更突顯了 G-CSF 初級預防的重要性。

在一篇綜合分析(meta-analysis)的結果顯示，實質腫瘤及惡性淋巴癌病人使用 G-CSF 做初級預防，可顯著的下降 FN 的相對危險(relative risk, RR=0.54, p<0.0001) 以及感染相關死亡率的相對危險(RR=0.55, p=0.018)，且可以顯著提高化學治療藥物的給藥強度(+8.4%, p=0.001)。³⁷

2.3.1.3 FN 的危險因子

國外臨床治療指引指出有較高機率造成 FN 的可能危險因子有：³⁻⁵

1. 使用的化學治療處方與其劑量強度
2. 病人相關的危險因子：
 - (1) 年齡大於 65 歲
 - (2) 先前有使用過化學治療或放射線療法(特別是照射範圍很大者)
 - (3) 腫瘤侵犯至骨髓
 - (4) 化學治療前有嗜中性白血球低下、感染/開放性傷口或最近有手術
 - (5) 日常體能狀態不佳(poor performance status)
 - (6) 腎功能不佳、肝功能不佳(特別是膽紅素(bilirubin)上升)
 - (7) 同時併用化學治療與放射線療法
 - (8) 曾出現過 FN
 - (9) 營養狀況不佳
 - (10) 癌症分期晚期的病人(advanced cancer)
 - (11) 未及早使用 G-CSF

除此之外，也有研究分析指出其他可能的危險因子，像是腫瘤型態、共病症、低血紅素(hemoglobin, Hb)以及化學治療前的健康狀況等等。^{15,38}

針對同一種癌症中，不同研究分析而得的危險因子也會有所不同。有研究指出使用 CHOP 的 NHL 病人，其發生 FN 的危險因子有：白蛋白(albumin)小於等於 3.5 g/dL、乳酸脫氫酵素(lactate dehydrogenase, LDH)超過正常值及腫瘤侵犯至骨髓。³⁹ 針對同樣的癌症及同樣的化學治療處方，另一個研究分析出年紀大於等於 65 歲、有腎臟疾病的病史、使用的化學治療藥物平均劑量大於 80% 的標準劑量與未及早使用 G-CSF 者，較容易發生 FN。⁴⁰ 而另一篇 NHL 的研究中，並無限定化學治療處方的類型，其結果顯示：年紀較大、化學治療的劑量較高(cyclophosphamide 或 etoposide)、曾使用過化學治療或白蛋白小於 3.5 g/dL 的病人，在第一個化學治療週期較容易發生 FN。⁴¹ 這些差異可能與各研究所收集到的資料不同有關。

然而在乳癌、肺癌、大腸直腸癌和攝護腺癌的病人的第一個化學治療週期中，會顯著增加 FN 風險的因子有：肺癌以及大腸癌(相較於乳癌)、晚期癌症、診斷癌症後越慢給予第一次化學治療和共病症越多。⁴²

由上述可知，不同種類的癌症，其發生 FN 的可能危險因子並不相同。但即使是同樣的癌症，由於各研究納入的研究族群或其化學治療處方的差異，也會得到不同的結果。因此不論是危險因子的強度或種類，目前尚缺乏一個很好的標準可供評估。以下將各篇研究結果整理於 Table 2-6。

Table 2-6 Comparison of different studies that identified risk factors for FN

Study	Data sources	Inclusion	Outcome: FN	Results for Cycle 1 (By patients)	
				FN	Independent Variables
Hosmer W et al. ⁴² n=86963	SEER-Medicare database	Breast, lung, prostate, and colorectal cancer (No G-CSF in first 7 days of C/T)	Neutropenia ICD code=288.0 Fever ICD code=780.6	Breast: 4.1% Lung: 10.2% Colorectal: 5.5% Prostate: 1.0%	Cancer type, stage, time from diagnosis to first C/T, comorbid conditions at diagnosis
Pettengell R et al. ⁴¹ n=240	INC-EU prospective observational European neutropenia study	NHL	ANC<500/mm ³ Body temperature: ≥38°C	9% (All cycles: 22%)	↑ risk: Increased age, previous C/T, higher planned cyclophosphamide or etoposide dose, albumin<3.5 g/dL ↓ risk: higher weight, and prophylactic G-CSF use
Morrison VA et al. ⁴⁰ n=577	Medical records	NHL with CHOP	Hospitalizations for FN	Hospitalizations: ≥65y/o: 28% <65 y/o: 16%	First 3 cycles: Age≥65y/o, renal disease, planned ARDI >80%, no early G-CSF use (use within the first 5 days of cycle 1)
Intragumtornchai T et al. ³⁹ n=145	Prospective	NHL with CHOP (No G-CSF prophylaxis)	ANC<500/mm ³ Body temperature: 38.3°C	33.1%	Albumin≤3.5 g/dL, LDH above normal range, bone marrow involvement

FN= febrile neutropenia, SEER= Surveillance Epidemiology and End Results, G-CSF= granulocyte colony-stimulating factor, C/T=chemotherapy, ICD= International Classification of Disease, NHL=non-Hodgkin's lymphoma, ANC=absolute neutrophil count, CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone, CCI= Charlson Comorbidity Index, LDH=lactate dehydrogenase, ARDI =average relative dose intensity, ALP=alkaline phosphatase, CV=cardiovascular, WBC=white blood cells

2.3.1.4 危險因子評估標準

國外臨床治療指引指出使用 G-CSF 做為初級預防，需根據病人當次使用之化學治療處方引起 FN 之機率而訂。若當次化學治療處方發生 FN 的機率大於 20%，則建議使用 G-CSF 做初級預防；然而若化學治療處方發生 FN 的機率介於 10-20% 之間，則需考慮病人本身的危險因子，若評估後認定發生 FN 的機率大於 20%，則同樣建議使用 G-CSF 做初級預防。整理化學治療處方與發生 FN 的機率如 Table 2-7。

至於 FN 的治療，也僅建議有感染相關併發症的高危險群(年紀大於 65 歲、ANC 小於 $100/\text{mm}^3$ 、預期嗜中性白血球低下會持續 10 天以上、癌症不受控制、曾出現過 FN、低血壓、多重器官衰竭、肺炎、侵犯性黴菌感染或其他的感染疾病)可使用 G-CSF 做為治療。

Table 2-7 Chemotherapy regimens with moderate to high risk for FN in breast cancer and NHL^{3,4}

High risk of FN (>20%)	
Breast cancer	NHL
Docetaxel and trastuzumab	(R)-ICE: (ifosfamide, carboplatin, etoposide± rituximab)
AC-T (doxorubicin , cyclophosphamide, taxanes)	CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)
AT (doxorubicin , taxanes)	DHAP (dexamethasone, high dose cytarabine, cisplatin)
A-T-C (doxorubicin, taxanes, cyclophosphamide)	Hyper CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)
DC ⁴³ (docetaxel, cisplatin)	

Moderate risk of FN (10-20%)	
Breast cancer	NHL
Taxanes	FM (fludarabine, mitoxantrone)
Capecitabine and docetaxel	
taxanes=paclitaxel or docetaxel	

2.3.1.5 危險因子評估的難處⁴

現今化學治療處方所造成骨髓抑制的機率，其相關實證研究仍不足，現存的研究結果也仍存在許多不確定性。在同樣或相仿的處方下，只要納入的病人族群或化學治療藥物之使用劑量不同，其造成骨髓抑制的程度也會不同。另外化學治療處方的使用劑量在各國家或是各醫院間並不一致，導致在判定化學治療處方所造成的嗜中性白血球低下之機率十分不易。對於其他病人相關的危險因子，也尚無一個評估標準可供參考。因此如何將 G-CSF 用於最適當的病人仍是目前重要的臨床研究問題。

2.3.2 國內健保對於 G-CSF 的給付規定

2012 年國內的健保給付規定可參照 Table 2-8。若與國外臨床治療指引做對照，我國健保局目前在預防或治療嗜中性白血球低下的目的上，給付血液惡性疾病患者在靜脈輸注化學治療後可使用 G-CSF，也給付非血液惡性疾病患者在接受化學治療後，曾經發生白血球少於 $1000/\text{mm}^3$ ，或 ANC 小於 $500/\text{mm}^3$ 者，可使用 G-CSF。而對於化學治療引發 FN 者，若為感染相關併發症之高危險群(例如：ANC 小於 $100/\text{mm}^3$ 、癌症不受控制、肺炎、低血壓、多重器官衰竭或侵犯性黴菌感染)，可使用 G-CSF。由此可見，在預防性使用 G-CSF 的部分，健保給付並未明確規範。由於醫師開方常會受到健保給付的影響，因此 G-CSF 紿付條文的不明確，可能會影響癌症病人使用 G-CSF 的效果。

Table 2-8 國內對於 G-CSF 的健保給付規定⁴⁴

藥物	含量	健保給付	發證日	價格
Filgrastim (Filgrastim®)	150 mcg/0.6 mL	91/8/1-迄今	91/4/26	\$1662
	75 mcg/0.3 mL	91/8/1-迄今	91/4/26	\$810
	300 mcg/0.7 mL	90/9/1-迄今	90/6/11	\$2209
Lenograstim (Granocyte®)	50 mcg	92/7/1-迄今	92/2/12	\$497
	250 mcg	92/7/1-迄今	92/2/12	\$2288
	100 mcg	92/7/1-迄今	92/2/12	\$923
Pegfilgrastim (Neulasta®)	6 mg/0.6 ml	101/6/1-迄今	100/9/8	\$21515
健保給付規定				

白血球生長激素(G-CSF) (至多攜回六天)(98/11/1、101/6/1)：

短效型注射劑(如 filgrastim、lenograstim)：(85/10/1、93/4/1、96/1/1、101/6/1)

1. 限

- (1) 用於造血幹細胞移植患者。
- (2) 血液惡性疾病接受靜脈輸注化學治療後。
- (3) 先天性或循環性中性白血球低下症者(當白血球數量少於 $1000/\text{mm}^3$ ，或中性白血球(ANC)少於 $500/\text{mm}^3$)。
- (4) 其他惡性疾病患者在接受化學治療後，曾經發生白血球少於 $1000/\text{mm}^3$ ，或中性白血球(ANC)少於 $500/\text{mm}^3$ 者，即可使用。(96/1/1)
- (5) 重度再生不良性貧血病人嚴重感染時使用，惟不得作為此類病人之預防性使用。(86/9/1)
- (6) 化學治療，併中性白血球缺乏之發燒，若中性白血球小於 $100/\text{mm}^3$ 、癌症不受控制、肺炎、低血壓、多器官衰竭或侵犯性黴菌感染等危機程度高之感染。
- (7) 對於骨髓造血功能不良症候群(MDS)的病人，若因嚴重性的中性白血球過低($\text{ANC}<500/\text{mm}^3$)而併發感染時，可間歇性使用 G-CSF，但不得作為長期且常規性使用。
- (8) 週邊血液幹細胞的趨動—不論在自體或異體幹細胞的收集，應於收集前之 4~5 日開始皮下注射 G-CSF，其劑量為 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 。

2. 患者如白血球超過 $4000/\text{mm}^3$ ，或中性白血球超過 $2000/\text{mm}^3$ 時，應即停藥。惟當預估其骨髓功能不易恢復時，雖其血球已達上述標準，仍可給予半量之治療，若仍可維持血球數，則可給予四分之一劑量，若仍可維持血球數，則停用。任何時候，若白血球或中性白血球數過度增高，即應停藥。

長效型注射劑(如 pegfilgrastim)：(101/6/1)

1. 限非骨髓性癌症合併有骨髓侵犯之患者，在骨髓抑制性抗癌藥物治療後，且曾經發生白血球少於 $1000/\text{mm}^3$ ，或中性白血球(ANC)少於 $500/\text{mm}^3$ 者使用。

第3章 研究目的

化學治療處方造成骨髓抑制的機率，可能因研究族群的差異或各國家與醫院所制定的化學治療處方配方及劑量不一樣，導致骨髓抑制的程度不盡相同，因而提升判定化學治療處方發生 FN 之機率的困難度。在病人相關危險因子的部分，不同的研究最後分析而得的危險因子種類和強度並不一致。由於現今尚無一個確切的評估標準可供參考，如何將 G-CSF 使用在最適當的病人身上，是目前研究的重要目標。

另外，雖然臨床試驗中短效的 G-CSF，平均使用天數約 10-11 天左右，但大多數國家實際開方的天數僅只有臨床試驗使用天數的一半左右，而研究也指出使用 G-CSF 天數越短，可能會導致病人因嗜中性白血球低下或感染而住院的風險增加。

因此期望藉由本研究在單一教學醫院以病歷回顧的方式，取得更詳實的病人基本資料、化學治療處方、G-CSF 使用情形與病人實驗室生化數值，以分析目前 G-CSF 的實際開方狀況，並進一步分析預防性使用 G-CSF 對於嗜中性白血球低下之相關事件的影響，以及找出其他影響嗜中性白血球低下的相關因子。

第4章 研究方法

第一節 研究材料

本研究為一回溯性世代研究，以臺灣北部某教學醫院的醫院資料庫以及病歷系統作為研究材料。

醫院資料庫可分為「就醫資料檔」及「用藥檔」。就醫資料檔記錄門診及住院病人之相關就診資料以及部分個人資料，包含病歷號、生日、性別、就醫日期、所有 ICD9-CM(International Classification of Disease, Ninth Revision, Clinical Modification)診斷碼與當年度有無接受化學治療。用藥檔中則記錄病人於門診或住院的用藥紀錄，包含開方藥物與其含量、開方劑量、開方日期及處方天數。

病歷系統分為紙本病歷與電子病歷，本研究以電子病歷為主要的資料來源，收集病人所有的基本資料，包含性別、身高、體重、共病症、之前有無使用過化學治療或放射線療法、化學治療處方及實驗室生化數值等相關資訊。若研究對象的相關資訊於電子病歷中有所不足，則以紙本病歷為輔，例如記錄病人有無發生 FN 需確認病人的體溫，若在電子病歷上查無相關數據，則翻閱紙本病歷進行確認。

第二節 研究族群與研究架構

4.2.1 研究族群的納入與排除條件

本研究先利用 ICD9-CM 診斷碼，從醫院資料庫的就醫資料檔中，篩選出 2010 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日期間內診斷有乳癌(174.xx)以及 NHL(200.xx, 202.xx) 的病人，流程圖請參照 Figure 4-1。

選擇乳癌以及 NHL 病人當作研究族群，其主因有幾個：此兩族群可分別代表不同的癌症類型(實質腫瘤及血液惡性疾病)，且此兩癌症通常以治癒病人為目標，研究顯示此兩癌症若因化學治療引發的 FN 而造成下一次給藥延遲或劑量減少，可能會降低病人化學治療的成功率，故傾向使用 G-CSF 做預防。^{3,4} 同時現已發表之 G-CSF 的處方型態研究中發現，使用 G-CSF 的族群中以乳癌及 NHL 病人所佔比例較高，^{6,7} 因而挑選之。

從資料庫篩選完畢後，因為 2010 年未使用化學治療者，無法分析其造成的嗜中性白血球低下與相關併發症的發生，故予以排除。另外為避免研究結果受到其他癌症的化學治療處方影響，故排除合併有其他癌症診斷碼的病人(排除除了乳癌及 NHL 以外，ICD9-CM code=140.xx-208.xx 的病人以及用病歷回顧的方式，去除醫師曾開立診斷含其他癌症者)，最後剩下的病人即為經資料庫篩選而得之初步研究族群。

由於有些病人在 2010 年所使用的化學治療處方是延續 2009 年而來，為了定義一個觀察起始點以收集病人資料，故排除 2010 年未開始一個新化學治療處方者。另外，參與癌症治療之臨床試驗者，由於不一定能收集到病人所使用的化學治療藥物，其化學治療處方也較無臨床實證，故予以排除。年齡<18 歲、後天免疫不全者及接受骨髓幹細胞移植的病人也予以排除，剩下的病人群即為最終的研究族群。本段所列之排除條件均以病歷回顧的方式獲得。

從醫院資料庫篩選出：2010 年診斷為
 (1) 乳癌(ICD9-CM code=174.xx)或
 (2) 非何杰金氏淋巴癌(ICD9-CM code=200.xx, 202.xx)的病人

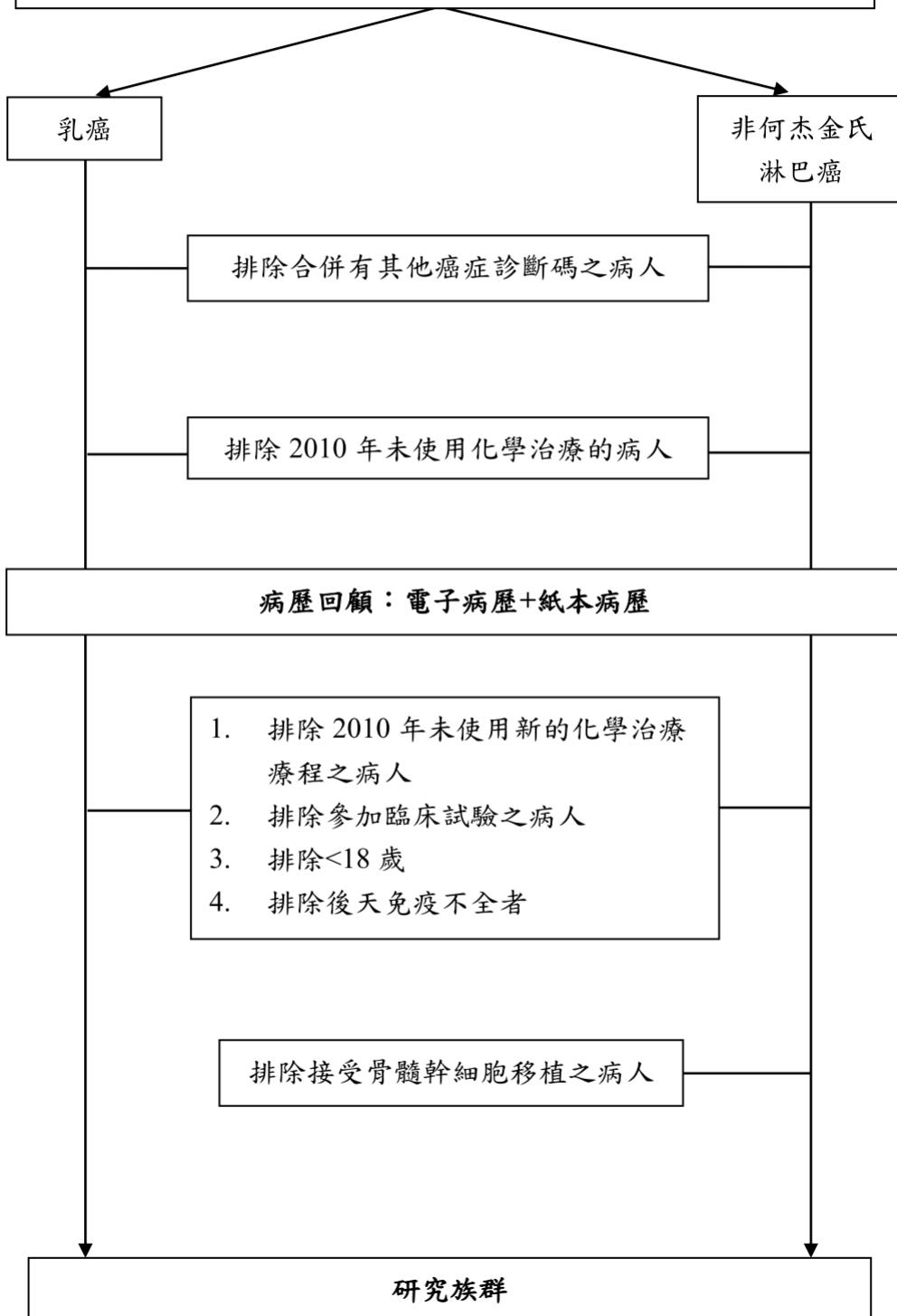


Figure 4-1 Flow chart of patient population screening

4.2.2 研究架構

本研究主要分為三部分：

1. 分析乳癌及 NHL 病人在使用化學治療下，嗜中性白血球低下之相關事件的發生率。
2. G-CSF 之處方型態分析及其對於嗜中性白血球低下之相關事件的影響。
3. 將化學治療週期依照出現嗜中性白血球低下的有無分為兩組，比較兩組的基本資料、癌症相關資料、G-CSF 預防的有無以及實驗室生化數值的差異，藉此分析可能的危險因子。架構如 Figure 4-2 所示。

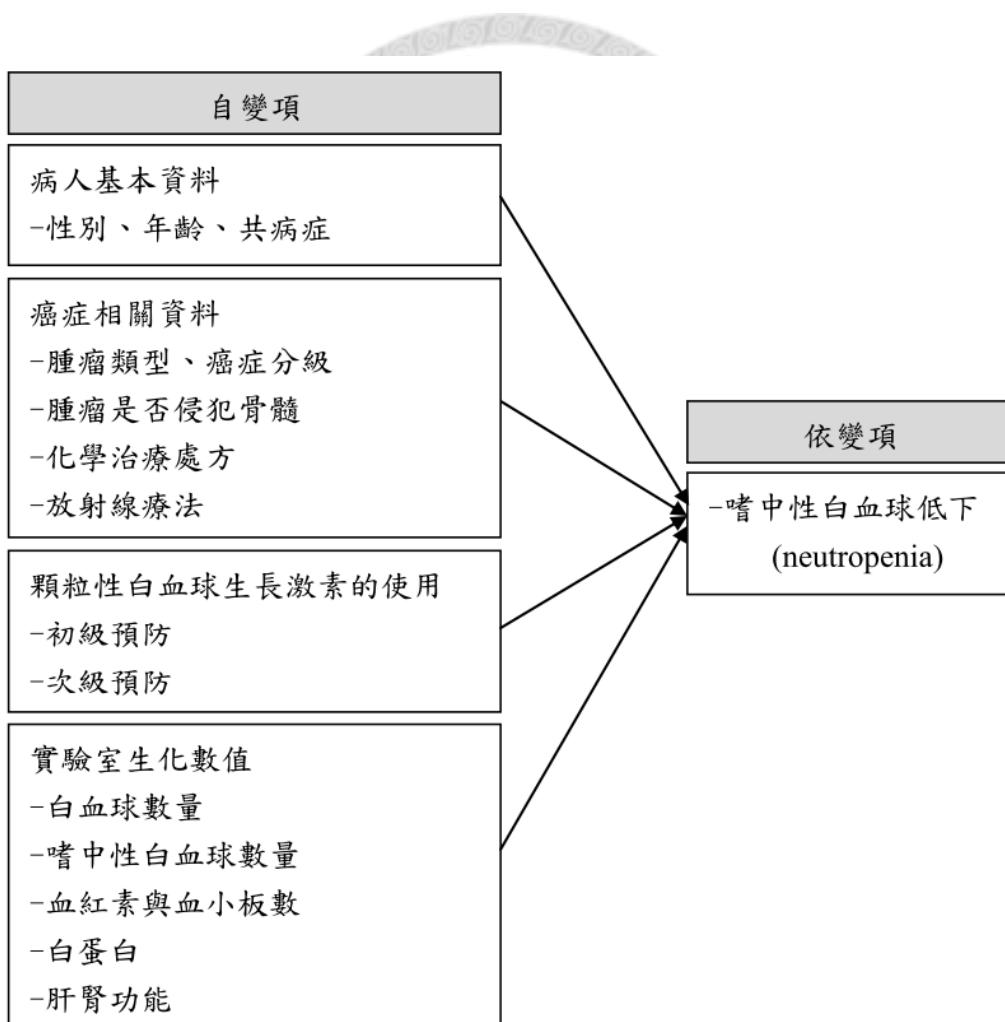


Figure 4-2 Study framework

4.2.3 研究期間定義

所有研究病人以其 2010 年開始一個新化學治療處方之第一週期(cycle)的第一天為「進入研究世代日期(index date)」，以病人死亡、失去後續追蹤(loss-to-follow-up)、完成已計畫好的化學治療或放射線療法或「進入研究世代日期」後觀察滿一年之日期為觀察終點(end point)，從「進入研究世代日期」至觀察終點則為研究期間(observational period)。

4.2.4 研究資料收集

由於每個病人皆使用不只一個化學治療週期，故資料收集的方式除了以人為單位收集病人相關的基本資料(身高、體重、性別及生日)及癌症相關資料(腫瘤型態、癌症分級、「進入研究世代日期」之前有無接受化學治療或放射線療法及「進入研究世代日期」之前有無出現嗜中性白血球低下或 FN)外，也同時以週期為單位，收集病人在各個週期的癌症治療狀況(包含化學治療處方及放射線療法處方)和每個週期化學治療前的肝腎功能，並記錄研究期間內所有的血球數值。若化學治療週期內發生嗜中性白血球低下之相關事件，也會將之記錄下來。

嗜中性白血球低下之相關事件的定義

嗜中性白血球低下以及 FN 皆為嗜中性白血球低下之相關事件。本研究中對於嗜中性白血球低下的定義包含第三級嗜中性白血球低下($ANC=500\text{-}1000/\text{mm}^3$)或第四級嗜中性白血球低下($ANC<500/\text{mm}^3$)。若同時出現第三級或第四級的嗜中性白血球低下($ANC<1000/\text{mm}^3$)且體溫 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ ，則定義為 FN。

G-CSF 之處方型態

根據醫院資料庫的用藥檔，篩選出 2010-2011 年所有使用過 G-CSF 的病人，取得其 G-CSF 的含量、開方劑量、開方日期及開方天數，再用病歷回顧的方式，擷取病人在研究期間內每個週期使用 G-CSF 的狀況，確認其使用 G-CSF 之目的。

本研究的化學治療週期中，G-CSF 的使用目的有三個，分別定義為：

初級預防： 在化學治療的第一週期或在嗜中性白血球低下之相關事件出現前，於當次化學治療給藥完成後，開始使用 G-CSF 預防者。

次級預防： 在同個化學治療處方下，若因前一個化學治療週期出現嗜中性白血球低下之相關事件，而在此次化學治療給藥完成後，開始使用 G-CSF 預防者。

治療： 在化學治療給藥完成後，出現嗜中性白血球低下之相關事件而使用 G-CSF 以加速 ANC 回復至正常值。

危險因子分析

國外臨床治療指引及相關研究中所提到的危險因子，包含年齡、腫瘤有無侵犯骨髓、「進入研究世代日期」之前的治療狀況、實驗室生化數值、共病症、肝腎功能及日常體能狀態等。

共病症的納入條件為查閱病歷資料時，病人「進入研究世代日期」前三個月內醫師所列的診斷。根據共病症的多寡，計算 Charlson 共病症指數(Charlson Comorbidity Index, CCI)。由於高血壓並不包含於 CCI 中，故將高血壓獨立討論。CCI 所包含的共病症項目，請參照 Table 4-1。

4.2.5 研究變項定義

以是否發生嗜中性白血球低下(包含 FN)為依變項。而自變項可分為基本資料、癌症相關資料、G-CSF 的使用及實驗室生化數值。各個變項的種類與其分類定義，請參考 Table 4-1。

Table 4-1 Definitions of all variables

Variable	Categories	Coding	Definitions
Baseline characteristics			
1. Age	Continuous variable		
2. Sex	Categorical variable	0: male 1: female	
3. CCI	Categorical variable	0: $CCI \leq 1$ 1: $CCI > 1$	myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, dementia, chronic pulmonary disease, connective tissue disease, ulcer disease, mild liver disease, diabetes mellitus, hemiplegia, moderate or severe renal disease, diabetes with end organ damage, any tumor, leukemia, lymphoma, moderate or severe liver disease, metastatic solid tumor, acquired immune deficiency syndrome
4. History of hypertension	Categorical variable	0: No 1: Yes	
Clinical information for cancer			
5. Stage	Categorical variable	NHL 1: stage 1 2: stage 2 3: stage 3 4: stage 4	Breast cancer 1: stage 1 and 2 2: stage 3 3: stage 4
6. Tumor type	Categorical variable	NHL 1: DLBCL 2: FL	Breast cancer 1: IDC 2: ILC

		3: MCL 4: MALT 5: Others	3: MIX 4: Others
7. Previous chemotherapy	Categorical variable	0: No 1: Yes	Receiving chemotherapy one year before index date
8. Previous radiation therapy	Categorical variable	0: No 1: Yes	Receiving radiation therapy one year before index date
9. Previous neutropenia	Categorical variable	0: No 1: Yes	Events of neutropenia one year before index date
10. Previous FN	Categorical variable	0: No 1: Yes	Events of FN one year before index date
11. Radiation therapy	Categorical variable	0: No 1: Yes	Receiving radiation therapy during observational period
12. Receiving chemotherapy which is high risk of FN	Categorical variable	0: No 1: Yes	FN risks >20% Breast cancer: A-T-C, AC-T, DC NHL: (R)-ICE, (R)-DHAP, (R)-CHOP, (R)-CVAD
13. Number of neutropenia in observational period	Continuous variable		
14. Doses decrease of planned chemotherapy ³⁸	Categorical variable	0: ARDI >80% 1: ARDI \leq 80%	$RDI = \frac{\text{planned dose of myelosuppressive drug}}{\text{standard dose of myelosuppressive drug}}$ $ARDI = \frac{\text{sum of RDI}}{\text{number of myelosuppressive drugs in the protocol}}$
15. Delay planned date of chemotherapy	Categorical variable	0: \leq 7days 1: >7days	

Usage of G-CSF

16. G-CSF prophylaxis	Categorical variable	1: No prophylaxis 2: Primary prophylaxis 3: Secondary prophylaxis	
Laboratory data			
17. Hemoglobin (Hb) ³⁸	Categorical variable	0: ≥ 12 g/dL 1: < 12 g/dL	According to recent study of risk factors ³⁸
18. Absolute neutrophil count (ANC) ^{7,45}	Categorical variable	0: $\geq 2000/\text{mm}^3$ 1: $< 2000/\text{mm}^3$	Grade 1 neutropenia: $< \text{LLN}-1500/\text{mm}^3$ (other reference: 1500-2000/ mm^3)
19. Platelet ⁴⁵	Categorical variable	0: $\geq 150,000/\text{mm}^3$ 1: $< 150,000/\text{mm}^3$	Grade 1 thrombocytopenia: $< \text{LLN}-75,000/\text{mm}^3$ (LLN=150,000/ mm^3 in this teaching hospital)
20. Renal function	Categorical variable	0: normal renal function 1: poor renal function	Poor renal function: underlying disease including chronic renal disease, or serum creatinine increased to 1.5-fold ⁴⁶
21. Alanine aminotransferase (ALT) ^{45,47}	Categorical variable	0: ≤ 66 U/L 1: > 66 U/L	Grade 1 ALT increased: $>\text{ULN}-3\times\text{ULN}$ Elevated ALT level 2-3 times higher than ULN should be suspected for liver disease (chronic viral hepatitis or alcoholic liver disease)

CCI=Charlson Comorbidity Index, NHL=non-Hodgkin's lymphoma, DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma, FL=follicular lymphoma, MCL=mantle cell lymphoma, MALT=marginal zone lymphoma, IDC=invasive ductal carcinoma, ILC=invasive lobular carcinoma, MIX=IDC+ILC, A-T-C=doxorubicin→ docetaxel or paclitaxel→ cyclophosphamide, AC-T=doxorubicin, cyclophosphamide→ docetaxel or paclitaxel, DC=docetaxel, cisplatin, (R)-ICE= ifosfamide, carboplatin, etoposide±rituximab, (R)-DHAP=dexamethasone, high dose cytarabine, cisplatin±rituximab, (R)-CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone±rituximab, (R)-CVAD=cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone±rituximab, RDI=relative dose intensity, ARDI=average relative dose intensity, G-CSF=granulocyte colony-stimulating factor, LLN=lower limit of normal, ULN=upper limit of normal

第三節 統計分析

4.3.1 研究族群之描述性統計分析

將乳癌及 NHL 病人之基本資料(例如：性別、年齡及共病症)、癌症相關資料(例如：癌症分級、腫瘤類型及是否侵犯骨髓、化學治療或放射線療法的使用情形)及 G-CSF 的使用狀況分別以病人數和週期數為單位進行描述性統計分析。連續變項以平均值和標準差表示，類別變項則以百分比表示。另外也依照研究對象的週期中是否使用 G-CSF 做預防分成初級預防、次級預防及沒有預防三組，檢測三組間之週期特性有無差異。連續變項進行變異數分析(analysis of variance, ANOVA)，類別變項進行卡方檢定(chi-square)或費雪精確檢定(Fisher's exact test)，以雙尾檢定之 p-value 小於 0.05 做為統計上顯著的判定。

4.3.2 邏輯式迴歸分析(logistic regression)

依照研究對象的週期是否發生嗜中性白血球低下分為兩組，利用邏輯式迴歸分析，比較其基本資料、癌症相關資料、G-CSF 的使用及實驗室生化數值的差異，以分析病人在不同週期的特質對此副作用之影響。

單變項迴歸分析

以是否發生嗜中性白血球低下為依變項，自變項則單獨放入下列變項：

1. 基本資料：年齡、性別、共病症
2. 癌症相關資料：
 - (1) 癌症分級、腫瘤類型
 - (2) 「進入研究世代日期」前一年內：有無使用化學治療或放射線療法、有無發生嗜中性白血球低下或 FN
 - (3) 研究期間內：有無使用放射線療法、發生嗜中性白血球低下或 FN 的次數、有無延後化學治療的預定期、有無降低化學治療藥物的劑量

3. G-CSF 的使用：初級預防與次級預防
4. 實驗室生化數值：血紅素、血小板、ANC 等數值的正常與否
5. 腎功能及肝功能

由於本研究為回溯性病歷回顧，部分資料並非每個週期都會記載於病歷，且實驗室生化數值也不一定每個週期固定檢驗，因此會有資料缺失(missing data)的問題。處理資料缺失的方式為：若資料缺失大於 10% 的變項，不予納入邏輯式迴歸分析；若資料缺失小於等於 10% 的變項，則將資料缺失的部分填 0，以併入參考組(reference group)做分析。資料缺失的變項，請參考 Table 4-2。

多變項迴歸分析

將上述單變項迴歸分析的所有自變項，共同放入多變項迴歸分析模式中分析，經由 stepwise 的篩選步驟，探討校正其他危險因子後，各變項對於嗜中性白血球低下的影響。分析結果以勝算比(odds ratio, OR)及 95% 信賴區間(confidence interval, CI)表示。

4.3.3 廣義估計方程式(generalized estimating equations, GEE)

由於每個病人收集了多個化學治療週期，這些來自相同病人的化學治療週期彼此間有相關性，為了處理這種重複測量的問題，故使用 GEE。同樣也將上述所有自變項，共同放入 GEE 中分析，探討校正重複測量問題後，各變項對於嗜中性白血球低下的影響。分析結果以勝算比及 95% 信賴區間表示。

以上分析皆以雙尾檢定之 p-value 小於 0.05 做為統計上顯著的判定。

Table 4-2 Variables of missing data

	Breast cancer	NHL
>10%	<ul style="list-style-type: none"> -Karnofsky Performance Scale -Total bilirubin -Albumin 	<ul style="list-style-type: none"> -Bone marrow involvement -Karnofsky Performance Scale -Total bilirubin -Albumin -Lactate dehydrogenase (LDH)
$\leq 10\%$	<ul style="list-style-type: none"> -Stage -Alanine aminotransferase (ALT) -Hemoglobin (Hb) -Platelet -Absolute neutrophil count (ANC) 	<ul style="list-style-type: none"> -Stage -Alanine aminotransferase (ALT) -Hemoglobin (Hb) -Platelet -Absolute neutrophil count (ANC)

4.3.4 統計軟體

本研究利用 Microsoft Office Excel 2010 進行資料整理，並以 SAS 統計軟體 9.2 版進行統計分析。



第5章 研究結果

第一節 研究族群的建立

依照研究方法 4.2.1 定義的篩選過程，分別篩選出最終乳癌及 NHL 的病人群，其詳細篩選步驟如 Figure 5-1 和 Figure 5-2。

5.1.1 乳癌病人群

2010 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日間，ICD9-CM 診斷碼有乳癌的病人共 7028 人，刪除合併其他癌症診斷碼之病人 909 位及 2010 年未使用化學治療者 5663 位。經查閱病歷後，再排除：(1) 93 位未於 2010 年開始新化學治療療程之病人，(2) 0 位年齡<18 歲之病人，(3) 0 位後天免疫不全者，(4) 10 位參與臨床試驗者，最終納入乳癌研究族群病人數為 353 人。

5.1.2 NHL 病人群

2010 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日間，ICD9-CM 診斷碼有 NHL 的病人共 564 人，刪除合併其他癌症診斷碼之病人 38 位及 2010 年未使用化學治療者 430 位。經查閱病歷後，再排除：(1) 15 位未於 2010 年開始新化學治療療程之病人，(2) 0 位年齡<18 歲之病人，(3) 0 位後天免疫不全者，(4) 1 位參與臨床試驗者，(5) 8 位接受骨髓幹細胞移植的病人，最終納入 NHL 研究族群病人數為 72 人。

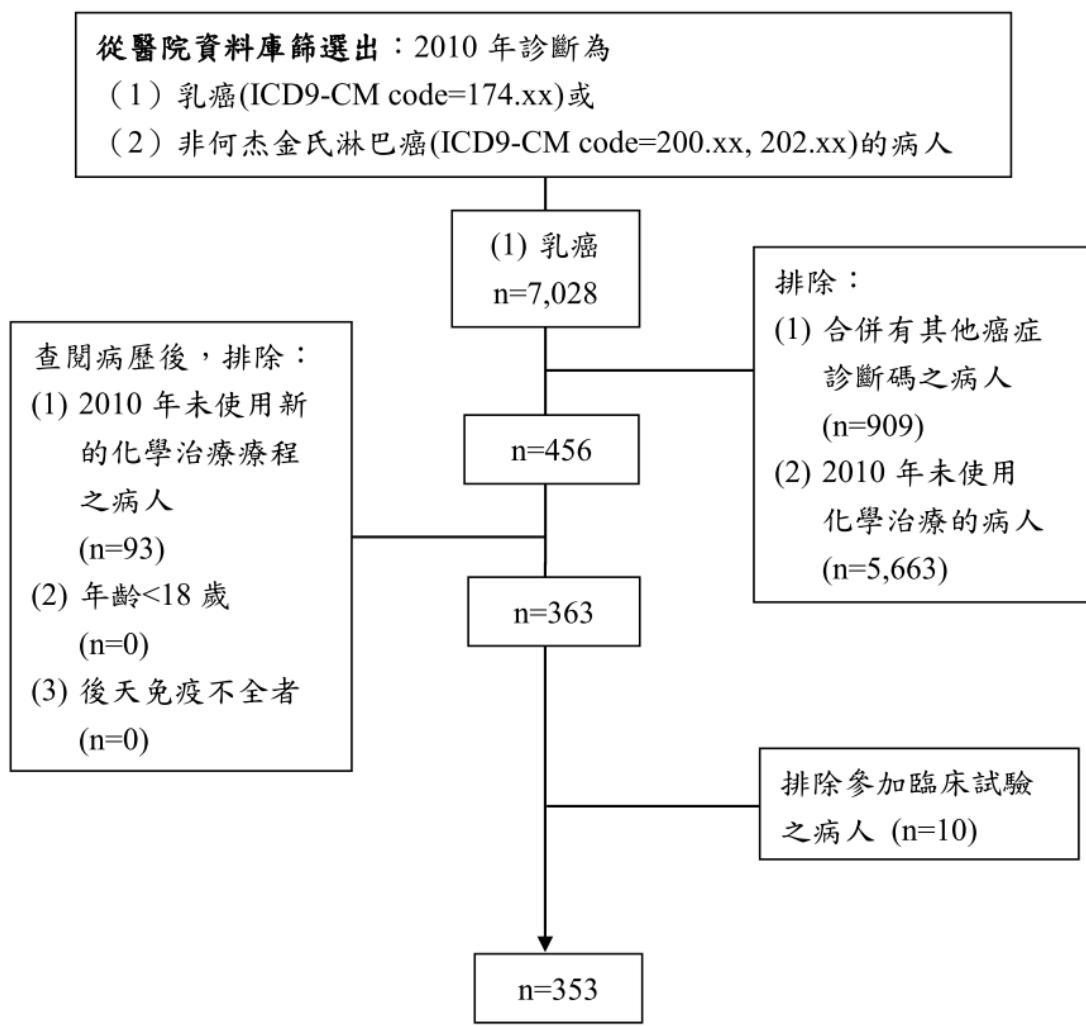


Figure 5-1 Study flow chart for breast cancer patients

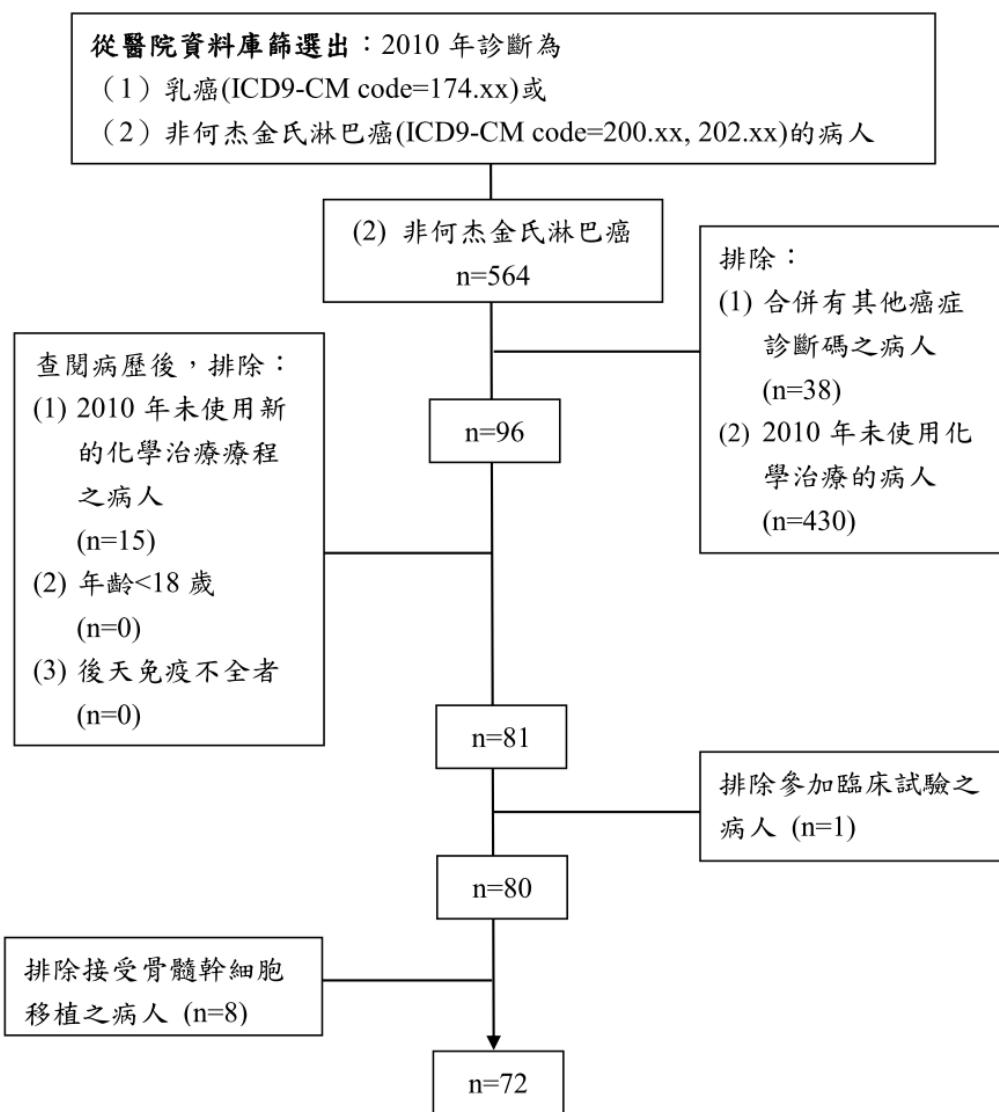


Figure 5-2 Study flow chart for NHL patients

第二節 乳癌及 NHL 病人背景資料分析

本研究共納入 425 個病人，包含乳癌 353 人及 NHL72 人，其中共有 3209 個化學治療週期數(乳癌：共 2776 個週期；NHL：共 433 個週期)納入分析。本研究分別以病人為單位及化學治療週期數為單位，分析病人之背景資料 (Table 5-1、Table 5-2、Table 5-3 及 Table 5-4)。

5.2.1 乳癌病人之背景資料描述

乳癌病人的平均年齡為 49.7 ± 10.1 歲(範圍為 26-78 歲)，其中大於 65 歲者有 20 位(5.7%)。最常見的組織病理學型態(histopathologic type)以侵襲性腺管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)為主，共有 319 位病人(90.4%)。有 60 位(16.9%)乳癌病人為晚期的腫瘤(stage 3 and 4)。以 CCI 評估共病症情形發現， $CCI > 1$ 的有 96 人(27.2%)。

癌症治療的部分，分別有 41 位(11.6%)及 9 位(2.6%)病人在「進入研究世代日期」前曾接受化學治療以及放射線療法。而在放射線療法中只有 1 位病人是單用放射線療法，其餘皆合併使用化學治療。共有 18 位病人(5.1%)在「進入研究世代日期」前曾出現嗜中性白血球低下的副作用，其中 1 位病人(0.3%)為 FN。

以 2776 個化學治療週期進行分析，病人的日常體能狀態平均為 91.3 ± 5.6 分(範圍為 60-100)。最常被使用的化學治療處方為 cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil (CAF)，共 1240 個週期(44.7%)。

將乳癌病人的化學治療週期，依照是否使用 G-CSF 做預防分成初級預防、次級預防及未使用 G-CSF 預防三組，比較三組間週期的特性有無差異。由 Table 5-2 可見，使用 G-CSF 做初級預防的組別，其年紀較小、組織病理學型態上為 ILC 或是混合型(IDC+ILC)所佔比例較高、腫瘤分級以 stage 3 所佔比例較高、先前曾使用過化學治療的比例較高、先前曾出現嗜中性白血球低下之相關事件的比例較高、使用放射線療法的比例較高、合併有糖尿病的共病症之比例較高、使用高 FN 風險的化學治療處方的比例較高、血紅素<12 g/dL 的比例較高及血小板<150,000/mm³

的比例較高；先前曾使用過放射線療法以及丙胺酸轉胺酶(alanine transaminase, ALT)>66 U/L 的比例較低。

5.2.2 NHL 病人之背景資料描述

NHL 病人的平均年齡為 55.9 ± 15.4 歲(範圍為 19-89 歲)，其中大於 65 歲者有 24 位(33.3%)。最常見的 NHL 以瀰漫性大型 B 細胞淋巴癌(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)為主，共有 36 位病人(50.0%)。有 48 位(66.7%)NHL 病人為晚期的腫瘤(stage 3 and 4)。22 個病人(30.6%)腫瘤有侵犯骨髓。以 CCI 評估共病症情形發現， $CCI > 1$ 的有 31 人(43.1%)。

癌症治療的部分，分別有 16 位(22.2%)及 3 位(4.2%)病人在「進入研究世代日期」前曾接受化學治療以及放射線療法。而在放射線療法中的 3 位病人都曾使用化學治療。共有 5 位病人(6.9%)在「進入研究世代日期」前曾出現嗜中性白血球低下的副作用，其中 2 位病人(2.8%)為 FN。

以 433 個化學治療週期進行分析，病人的日常體能狀態平均為 88.4 ± 6.5 分(範圍為 60-100)。最常被使用的化學治療處方為 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone±rituximab ((R)-CHOP)，共佔了 162 個週期(37.4%)。

將 NHL 痘人的化學治療週期，依照是否使用 G-CSF 做預防分成初級預防、次級預防及未使用 G-CSF 預防三組，比較三組間週期的特性有無差異。由 Table 5-4 可見，使用 G-CSF 做初級預防或次級預防的組別，其腫瘤型態為 DLBCL 的比例較高、癌症分級為 stage 2 或 stage 3 的比例較高、先前曾出現嗜中性白血球低下之相關事件的比例較高、合併有高血壓的共病症的比例較高、使用高 FN 風險的化學治療處方之比例較高及血紅素<12 g/dL 的比例較高；先前曾使用過化學治療處方、先前曾使用過放射線療法、血小板< $150,000/\text{mm}^3$ 、ANC< $2000/\text{mm}^3$ 及合併有慢性肺部疾病的 proportion 則較低。

Table 5-1 Characteristics of breast cancer patients

Characteristics	Breast cancer (n=353)
Age, y, mean±SD (range)	49.7±10.1 (26-78)
>65 y/o	20 (5.7)
Male, n (%)	0 (0)
Type, n (%)	
IDC	319 (90.4)
ILC	14 (4.0)
Others	20 (5.6)
Stage, n (%)	
1	127 (36.0)
2	165 (46.7)
3	45 (12.7)
4	15 (4.2)
Missing data	1 (0.4)
Previous chemotherapy[†], n (%)	41 (11.6)
Previous radiation therapy[†], n (%)	9 (2.6)
Previous neutropenia[†], n (%)	18 (5.1)
Previous FN [‡] , n (%)	1 (0.3)
CCI, mean±SD	1.3±0.5
CCI>1, n (%)	96 (27.2)
Comorbid conditions, n (%)	
Chronic pulmonary disease	12 (3.4)
Liver disease	55 (15.6)
Heart disease	17 (4.8)
Peptic ulcer disease	9 (2.6)
Diabetes mellitus	31 (8.8)
Chronic renal failure	4 (1.1)
Hypertension [‡]	63 (17.9)
Others	75 (21.2)

IDC=invasive ductal carcinoma, ILC=invasive lobular carcinoma, FN=febrile neutropenia, CCI=Charlson

Comorbidity Index

[†]Previous chemotherapy, previous radiation therapy, previous neutropenia, previous FN=one year before the first day of the first cycle in a new regimen in 2010

[‡]Hypertension is not included in CCI

Table 5-2 Characteristics of chemotherapy cycles for breast cancer patients

Characteristics	Cycle numbers (n)			
	Primary prophylaxis n=202	Secondary prophylaxis n=319	No prophylaxis n=2255	P-value
Age, y, mean±SD	48.9±11.0	48.3±10.2	50.3±10.0	0.0011*
Male, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tumor type, n (%)				<0.0001*
IDC	166 (82.2)	281 (88.1)	2049 (90.9)	
ILC	15 (7.4)	18 (5.6)	77 (3.4)	
Mix	19 (9.4)	11 (3.5)	51 (2.3)	
Others	2 (1.0)	9 (2.8)	78 (3.4)	
Stage, n (%)				<0.0001*
1 and 2	57 (28.2)	236 (74.0)	1790 (79.4)	
3	130 (64.4)	78 (24.5)	313 (13.4)	
4	15 (7.4)	5 (1.6)	152 (6.7)	
Previous chemotherapy[†], n (%)	66 (32.7)	28 (8.8)	373 (16.5)	<0.0001*
Previous radiation therapy[†], n (%)	0 (0)	5 (1.6)	114 (5.1)	0.0001*
Previous neutropenia[†], n (%)	22 (10.9)	16 (5.0)	164 (7.3)	0.0423*
Previous FN [†] , n (%)	0 (0)	0 (0)	17 (0.8)	0.2304
Radiation therapy, n (%)	34 (16.8)	41 (12.9)	235 (10.4)	0.0128*
Comorbid conditions, n (%)				
Chronic pulmonary disease	11 (5.5)	15 (4.7)	71 (3.2)	0.1075
Liver disease	27 (13.4)	40 (12.5)	386 (17.1)	0.0584
Chronic renal failure	6 (3.0)	3 (0.9)	36 (1.6)	0.1978
Heart disease	8 (4.0)	14 (4.4)	124 (5.5)	0.4894
Peptic ulcer disease	10 (5.0)	9 (2.8)	72 (3.2)	0.3600
Diabetes mellitus	29 (14.4)	18 (5.6)	194 (8.6)	0.0026*
Hypertension [‡]	29 (14.4)	66 (20.7)	392 (17.4)	0.1619
CCI>1, n (%)	68 (33.7)	81 (25.4)	633 (28.1)	0.1200
Chemotherapy regimen with high risk of FN[¶], n (%)	152 (75.3)	176 (55.2)	399 (17.7)	<0.0001*
Laboratory data, n (%)				
ALT>66 U/L	5 (2.5)	17 (5.3)	181 (8.0)	0.0052*
Hemoglobin (Hb)<12g/dL	113 (55.9)	191 (60.0)	694 (30.8)	<0.0001*
Platelet<150 x 10 ³ /mm ³	26 (12.9)	14 (4.4)	116 (5.1)	<0.0001*

ANC<2000/mm ³	27 (13.4)	49 (15.4)	422 (18.7)	0.0732
--------------------------	-----------	-----------	------------	--------

IDC=invasive ductal carcinoma, ILC=invasive lobular carcinoma, Mix=IDC+ILC, FN=febrile neutropenia, CCI=Charlson Comorbidity Index, ALT=alanine transaminase, ANC=absolute neutrophil count

* p<0.05

†Previous chemotherapy, previous radiation therapy, previous neutropenia, previous FN=one year before the first day of the first cycle in a new regimen in 2010

‡Hypertension is not included in CCI

¶Chemotherapy regimen with high risk of FN included DC (docetaxel, cisplatin), A-T-C (doxorubicin→ docetaxel or paclitaxel→ cyclophosphamide), and AC-T (doxorubicin, cyclophosphamide→ docetaxel or paclitaxel)



Table 5-3 Characteristics of NHL patients

Characteristics	NHL (n=72)
Age, y, mean±SD (range)	55.9±15.4 (19-89)
>65 y/o	24 (33.3)
Male, n (%)	38 (52.8)
Type, n (%)	
DLBCL	36 (50.0)
FL	17 (23.6)
Others	19 (26.4)
Stage, n (%)	
1	13 (18.1)
2	9 (12.5)
3	18 (25.0)
4	30 (41.7)
Missing data	2 (2.7)
Bone marrow involvement, n (%)	22 (30.6)
Missing data	11
Previous chemotherapy[†], n (%)	16 (22.2)
Previous radiation therapy[†], n (%)	3 (4.2)
Previous neutropenia[†], n (%)	5 (6.9)
Previous FN [†] , n (%)	2 (2.8)
CCI, mean±SD	1.5±0.7
CCI>1, n (%)	31 (43.1)
Comorbid conditions, n (%)	
Chronic pulmonary disease	7 (9.7)
Liver disease	17 (23.6)
Heart disease	7 (9.7)
Peptic ulcer disease	9 (12.5)
Diabetes mellitus	5 (6.9)
Chronic renal failure	6 (8.3)
Hypertension [‡]	16 (22.2)
Others	12 (16.7)

DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma, FL=follicular lymphoma, FN=febrile neutropenia,

CCI=Charlson Comorbidity Index

[†]Previous chemotherapy, previous radiation therapy, previous neutropenia, previous FN=one year before the first day of the first cycle in a new regimen in 2010

[‡]Hypertension is not included in CCI

Table 5-4 Characteristics of chemotherapy cycles for NHL patients

Characteristics	Cycle numbers (n)			
	Primary prophylaxis n=111	Secondary prophylaxis n=178	No prophylaxis n=144	P-value
Age, y, mean±SD	55.5±14.9	55.8±13.8	55.1±14.9	0.9306
Male, n (%)	66 (59.5)	87 (48.9)	69 (47.9)	0.1329
Tumor type, n (%)				<0.0001*
DLBCL	53 (47.8)	103 (57.9)	36 (25.0)	
FL	32 (28.8)	42 (23.6)	52 (36.1)	
MCL	7 (6.3)	10 (5.6)	36 (22.2)	
MALT	1 (0.9)	1 (0.6)	17 (11.8)	
Others	18 (16.2)	22 (12.3)	7 (4.9)	
Stage, n (%)				0.0002*
1	18 (16.2)	32 (18.0)	28 (19.4)	
2	14 (12.6)	17 (9.6)	8 (5.6)	
3	31 (27.9)	67 (37.6)	24 (16.7)	
4	48 (43.3)	62 (34.8)	84 (58.3)	
Previous chemotherapy[†], n (%)	19 (17.1)	24 (13.5)	47 (32.6)	<0.0001*
Previous radiation therapy[†], n (%)	4 (3.6)	0 (0)	12 (8.3)	0.0004*
Previous neutropenia[†], n (%)	14 (12.6)	8 (4.5)	1 (0.7)	0.0001*
Previous FN [†] , n (%)	7 (6.3)	6 (3.4)	0 (0)	0.0053*
Radiation therapy, n (%)	6 (5.4)	16 (9.0)	35 (24.3)	<0.0001*
Comorbid conditions, n (%)				
Chronic pulmonary disease	10 (9.0)	6 (3.4)	27 (18.8)	<0.0001*
Liver disease	25 (22.5)	47 (26.4)	32 (22.2)	0.6231
Chronic renal failure	7 (6.3)	8 (4.5)	13 (9.0)	0.2578
Heart disease	13 (11.7)	12 (6.7)	12 (8.3)	0.3373
Peptic ulcer disease	10 (9.0)	19 (10.7)	15 (10.4)	0.8945
Diabetes mellitus	4 (3.6)	13 (7.3)	14 (9.7)	0.1703
Hypertension [‡]	31 (27.9)	35 (19.7)	14 (9.7)	0.0009*
CCI>1, n (%)	43 (38.7)	73 (41.0)	68 (47.2)	0.3468
Chemotherapy regimen with high risk of FN[¶], n (%)	74 (66.7)	119 (66.9)	20 (13.9)	<0.0001*
Laboratory data, n (%)				
ALT >66 U/L	9 (8.1)	16 (9.0)	12 (8.3)	0.9607

Hemoglobin (Hb) < 12g/dL	36 (32.4)	106 (59.6)	46 (31.9)	<0.0001*
Platelet <150 x 10 ³ /mm ³	17 (15.3)	17 (9.6)	43 (29.9)	<0.0001*
ANC <2000/mm ³	15 (13.5)	19 (10.7)	31 (21.5)	0.0222*

DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma, FL=follicular lymphoma, MCL=mantle cell lymphoma, MALT=marginal zone lymphoma, FN=febrile neutropenia, CCI=Charlson Comorbidity Index, ALT=alanine transaminase, ANC=absolute neutrophil count

* p<0.05

†Previous chemotherapy, previous radiation therapy, previous neutropenia, previous FN=one year before the first day of the first cycle in a new regimen in 2010

‡Hypertension is not included in CCI

¶Chemotherapy regimen with high risk of FN included (R)-ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide± rituximab), (R)-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone±rituximab), (R)-DHAP (dexamethasone, high dose cytarabine, cisplatin±rituximab), and (R)-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone±rituximab)



第三節 嗜中性白血球低下的相關事件(neutropenic events)

本研究所指嗜中性白血球低下的相關事件包含嗜中性白血球低下以及 FN，分別以病人為單位和以週期為單位，分析發生嗜中性白血球低下的相關事件之比例。

5.3.1 乳癌

在 353 個乳癌病人中，共有 166 個病人(47.0%)在研究期間內出現嗜中性白血球低下的相關事件，其中有 97 個病人(27.5%)發生第四級嗜中性白血球低下，共 15 個病人(4.2%)在研究期間內出現過 FN。

在 2776 個化學治療週期中，共有 364 個化學治療週期(13.1%)出現嗜中性白血球低下的相關事件，其中有 128 個化學治療週期(4.6%)發生第四級嗜中性白血球低下，共 20 個化學治療週期(0.7%)出現 FN。

在 364 個出現嗜中性白血球低下的化學治療週期中，其中 CAF 佔的比例最高(180 個週期，49.5%)，次之者為 doxorubicin, cyclophosphamide, taxanes (AC-T) (90 個週期，24.7%)。在 20 個出現 FN 的化學治療週期中，以 CAF 及 AC-T 佔的比例最高，皆佔 7 個週期(35.0%)。

5.3.2 NHL

在 72 個 NHL 病人中，共有 57 個病人(79.2%)在研究期間內出現嗜中性白血球低下的相關事件，其中有 49 個病人(68.1%)發生第四級嗜中性白血球低下，共 21 個病人(29.2%)在研究期間內出現過 FN。

在 433 個化學治療週期中，在研究期間內共有 173 個化學治療週期(40.0%)出現嗜中性白血球低下的相關事件，其中有 116 個化學治療週期(26.8%)發生第四級嗜中性白血球低下，共 43 個化學治療週期(9.9%)在研究期間內出現 FN。

在 173 個出現嗜中性白血球低下的化學治療週期中，其中(R)-CHOP 佔的比例最高(76 個週期，43.9%)，次之者為 ifosfamide, carboplatin, etoposide±rituximab

((R)-ICE) 和 cyclophosphamide, epirubicin, vincristine, prednisolone ± rituximab ((R)-CEOP)，皆佔 23 個週期(13.3%)。在 43 個出現 FN 的化學治療週期中，其中 (R)-CHOP 佔的比例最高(14 個週期, 23.6%)，次之者為(R)-ICE (12 個週期, 27.9%)。



第四節 G-CSF 對於嗜中性白血球低下之相關事件的影響

由於此教學醫院之 G-CSF 只有 lenograstim 一種，故以下關於 G-CSF 的結果皆指 lenograstim。

5.4.1 G-CSF 的使用與發生嗜中性白血球低下之關係

5.4.1.1 乳癌

乳癌病人的化學治療共收集了 2776 個週期，其中 202 個週期使用 G-CSF 做為初級預防，319 個週期有使用 G-CSF 做次級預防，其餘 2255 個週期則未預防性使用 G-CSF。以下將乳癌化學治療週期中之研究結果與分析統整於 Figure 5-3。

在初級預防中，共有 23 個週期(11.4%)發生了嗜中性白血球低下的相關事件，包含 1 個週期(0.5%)發生 FN 以及 22 個週期(10.9%)發生嗜中性白血球低下。發生 FN 的週期皆使用 G-CSF 做治療，但發生嗜中性白血球低下的週期中，只有 18 個週期(8.9%)使用 G-CSF 做治療。

在次級預防中，共有 73 個週期(22.9%)發生了嗜中性白血球低下的相關事件，包含 3 個週期(0.9%)發生 FN 以及 70 個週期(22.0%)發生嗜中性白血球低下。發生 FN 的週期皆使用 G-CSF 做治療，但發生嗜中性白血球低下的週期中，只有 59 個週期(18.5%)使用 G-CSF 做治療。

在未預防性使用 G-CSF 的週期中，共有 268 個週期(11.9%)發生了嗜中性白血球低下的相關事件，包含 16 個週期(0.7%)發生 FN 以及 252 個週期(11.2%)發生嗜中性白血球低下。發生 FN 的週期中，共計 13 個週期(0.6%)使用 G-CSF 做治療，而發生嗜中性白血球低下的週期中，則計有 73 個週期(3.2%)使用 G-CSF 做治療。

5.4.1.2 NHL

NHL 病人的化學治療共收集了 433 個週期，其中 111 個週期使用 G-CSF 做初級預防，178 個週期使用 G-CSF 做為次級預防，其餘 144 個週期則未預防性使用

G-CSF。以下將 NHL 化學治療週期之研究結果與分析統整於 Figure 5-4。

在初級預防中，共有 59 個週期(53.2%)發生了嗜中性白血球低下的相關事件，包含 13 個週期(11.7%)發生 FN 以及 46 個週期(41.5%)發生嗜中性白血球低下。發生 FN 的週期皆使用 G-CSF 做治療，但發生嗜中性白血球低下的週期中，只有 38 個週期(34.2%)使用 G-CSF 做治療。

在次級預防中，共有 91 個週期(51.1%)發生了嗜中性白血球低下的相關事件，包含 23 個週期(12.9%)發生 FN 以及 68 個週期(38.2%)發生嗜中性白血球低下。發生 FN 的週期皆使用 G-CSF 做治療，但發生嗜中性白血球低下的週期中，只有 59 個週期(33.1%)使用 G-CSF 做治療。

在未預防性使用 G-CSF 的週期中，共有 23 個週期(16.0%)發生了嗜中性白血球低下的相關事件，包含 7 個週期(4.9%)發生 FN 以及 16 個週期(11.1%)發生嗜中性白血球低下。發生 FN 的週期中，共計 6 個週期(4.2%)使用 G-CSF 做治療，而發生嗜中性白血球低下的週期中，則計有 8 個週期(5.6%)使用 G-CSF 做治療。

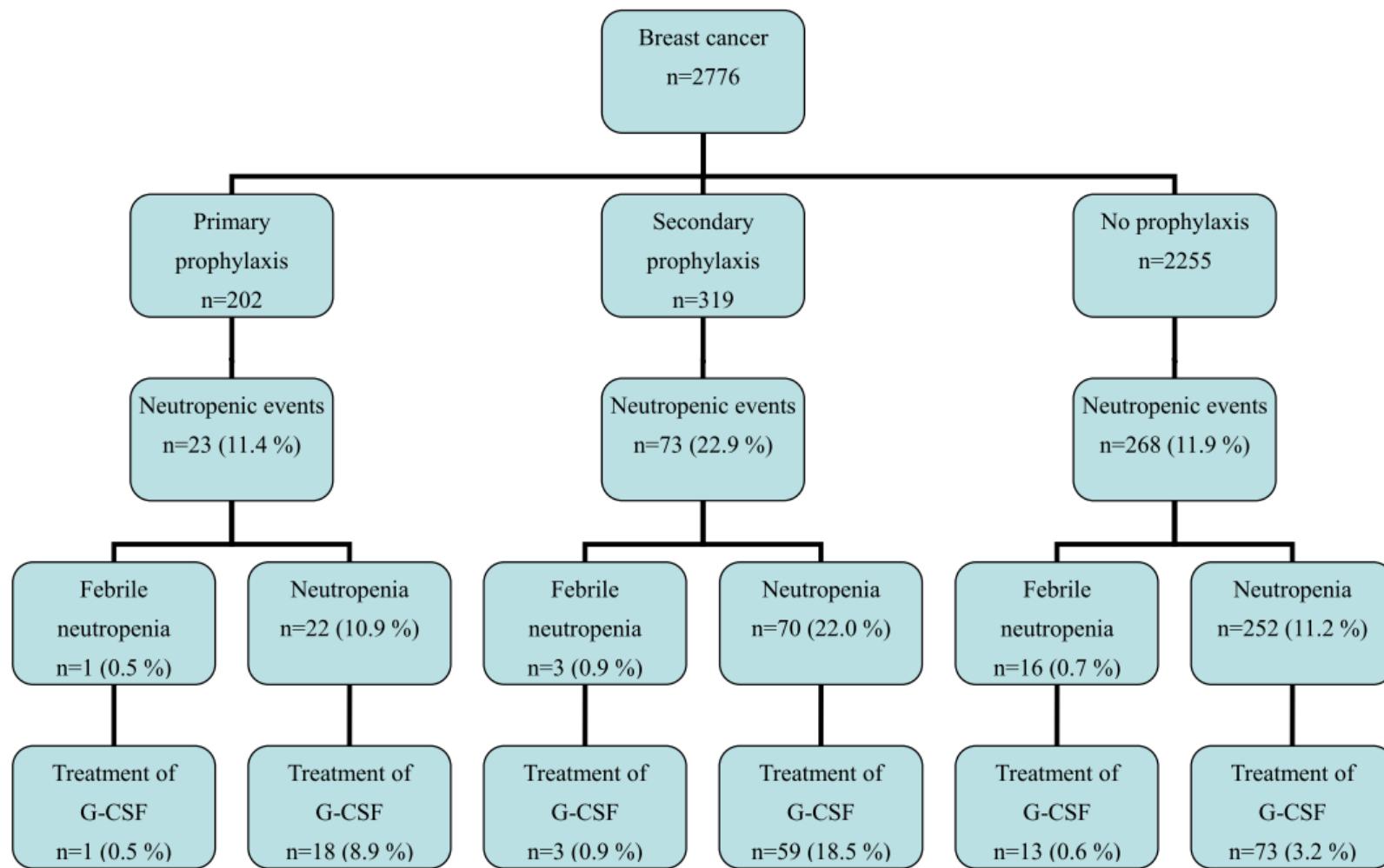


Figure 5-3 Tree-like representation of results in breast cancer patients (by cycles)

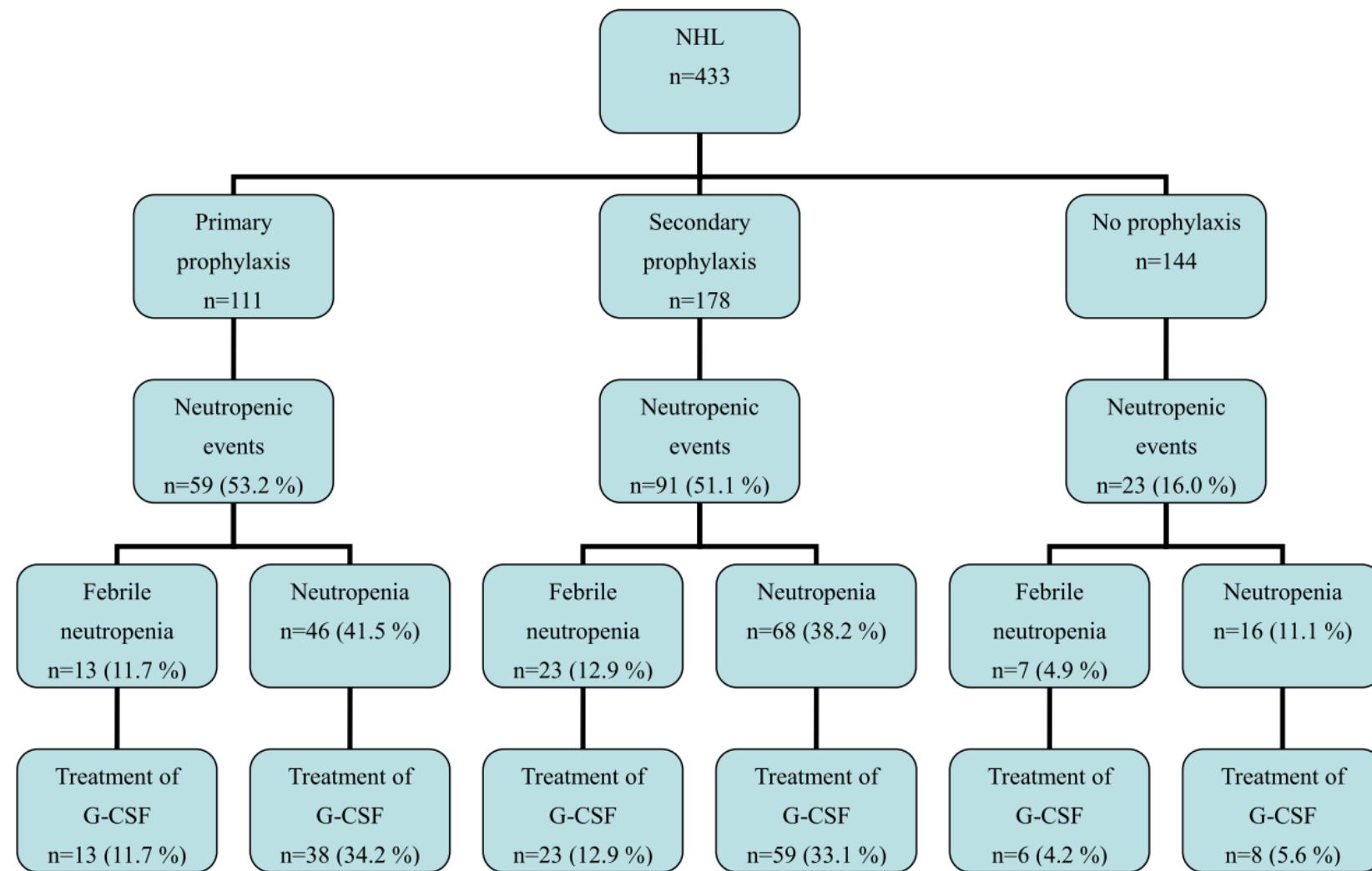


Figure 5-4 Tree-like representation of results in NHL patients (by cycles)

5.4.2 G-CSF 的處方型態分析

G-CSF 用於初級預防、次級預防與治療之處方型態分析，可參照 Table 5-5、Table 5-6 及 Table 5-7。

5.4.2.1 乳癌

在初級預防及次級預防中，平均使用 G-CSF 的天數分別為 4.9 ± 2.2 天和 3.7 ± 1.5 天。在初級預防中，使用天數的分布集中在 3 天(46.0%)以及 8 天(28.7%)；而次級預防則主要集中於 3 天(67.1%)，少部分集中於 6 天(10.3%)。在初級預防及次級預防中，G-CSF 的平均使用劑量分別為 2.6 ± 1.4 mcg/kg 和 3.9 ± 1.2 mcg/kg。用於初級預防的劑量，共有 66.3% 的週期小於 3 mcg/kg；用於次級預防的劑量則稍高，主要分布於 3 mcg/kg - 6 mcg/kg，佔了 78.7%。

最常使用 G-CSF 做為初級預防的化學治療處方為 doxorubicin, taxanes, cyclophosphamide (A-T-C)，約佔 50%，使用天數則以 8 天佔最多數；最常使用 G-CSF 做為次級預防的化學治療處方為 AC-T 以及 CAF，分別各佔 38%。

用於治療的 G-CSF 平均使用天數為 3.0 ± 0.8 天。有 74.9% 集中於 3 天的療程。平均使用劑量為 3.7 ± 1.3 mcg/kg，主要分布於 3 mcg/kg - 6 mcg/kg，佔了 70.7%。

5.4.2.2 NHL

在初級預防及次級預防中，平均使用 G-CSF 的天數分別為 2.9 ± 0.3 天和 3.1 ± 0.5 天。不論是初級預防還是次級預防，使用天數的分布皆集中於 3 天，分別佔 92.8% 以及 93.8%。在初級預防及次級預防中，平均使用劑量分別為 4.0 ± 0.9 mcg/kg 和 4.2 ± 0.8 mcg/kg，其中初級預防和次級預防皆以分布於 3 mcg/kg - 6 mcg/kg 所佔比例最高，各佔 88.3% 及 92.7%。

最常使用初級預防或是次級預防的化學治療處方為 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone±rituximab ((R)-CHOP)，分別佔 51.4% 及 50.0%。

用於治療的 G-CSF 平均使用天數為 3.3 ± 1.9 天，使用天數範圍為 1 天到 11 天，

主要集中於 2-3 天。平均使用劑量為 4.1 ± 0.8 mcg/kg，與預防性使用 G-CSF 的劑量相似，主要也是分布於 3 mcg/kg - 6 mcg/kg，佔了 91.8%。



Table 5-5 Usage patterns of G-CSF for primary prophylaxis

Characteristics	Cycle numbers (n)		
	Breast cancer n=2776	NHL n=433	Total n=3209
	n=202	n=111	n=313
G-CSF primary prophylaxis,			
Duration, days (mean±SD)	4.9±2.2	2.9±0.3	4.2±2.0
1 days	1 (0.5)	1 (0.9)	2 (0.6)
2 days	3 (1.5)	6 (5.4)	9 (2.9)
3 days	93 (46.0)	103 (92.8)	196 (62.6)
4 days	13 (6.4)	1 (0.9)	14 (4.5)
5 days	10 (5.0)	0 (0)	10 (3.2)
6 days	23 (11.4)	0 (0)	23 (7.3)
7 days	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.3)
8 days	58 (28.7)	0 (0)	58 (18.6)
Dose, mcg/kg (mean±SD)	2.6±1.4	4.0±0.9	3.1±1.4
Range, mcg/kg	1.2-5.6	2.0-6.0	1.2-6.0
<3 mcg/kg, n(%)	134 (66.3)	11 (9.9)	145 (46.3)
3≤x<6 mcg/kg, n(%)	68 (33.7)	98 (88.3)	166 (53.0)
≥6 mcg/kg, n(%)	0 (0)	2 (1.8)	2 (0.7)
Regimen, n (%)			
A-T-C	101 (50.0)	-	-
AC-T	51 (25.2)	-	-
CAF	25 (12.4)	-	-
Others	25 (12.4)	-	-
(R)-CHOP	-	57 (51.4)	-
(R)-CEOP	-	18 (16.2)	-
(R)-COP	-	11 (9.9)	-
Others	-	25 (22.5)	-
Discontinuation, n (%)			
Once	8 (4.0)	2 (1.8)	10 (3.2)
Twice	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.3)

A-T-C=doxorubicin→docetaxel or paclitaxel→cyclophosphamide, AC-T=doxorubicin, cyclophosphamide→docetaxel or paclitaxel, CAF=cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, (R)-CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone±rituximab, (R)-CEOP=cyclophosphamide, epirubicin, vincristine, prednisolone±rituximab, (R)-COP=cyclophosphamide, vincristine, prednisolone±rituximab

Table 5-6 Usage patterns of G-CSF for secondary prophylaxis

Characteristics	Cycle numbers (n)		
	Breast cancer n=2776	NHL n=433	Total n=3209
	n=319	n=178	n=497
G-CSF secondary prophylaxis,			
Duration, days (mean±SD)	3.7±1.5	3.1±0.5	3.5±1.2
1 days	4 (1.3)	1 (0.6)	5 (1.0)
2 days	6 (1.9)	3 (1.7)	9 (1.8)
3 days	214 (67.1)	167 (93.8)	381 (76.7)
4 days	18 (5.6)	3 (1.7)	21 (4.2)
5 days	28 (8.8)	0 (0)	28 (5.6)
6 days	33 (10.3)	4 (2.2)	37 (7.4)
8 days	16 (5.0)	0 (0)	16 (3.3)
Dose, mcg/kg (mean±SD)	3.9±1.2	4.2±0.8	4.0±1.1
Range, ug/kg	1.3-5.6	2.0-6.0	1.3-6.0
<3 mcg/kg, n(%)	68 (21.3)	8 (4.5)	76 (15.3)
3≤x<6 mcg/kg, n(%)	251 (78.7)	165 (92.7)	416 (83.7)
≥6 mcg/kg, n(%)	0 (0)	5 (2.8)	5 (1.0)
Regimen, n (%)			
AC-T	121 (37.9)	-	
CAF	120 (37.6)	-	
DC	33 (10.3)	-	
Others	45 (14.2)	-	
(R)-CHOP	-	89 (50.0)	
(R)-CEOP	-	33 (18.5)	
(R)-ICE	-	17 (9.6)	
Others	-	39 (21.9)	
Discontinuation, n (%)			
Once	37 (11.6)	10 (5.6)	47 (9.5)
Twice	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.2)

AC-T=doxorubicin, cyclophosphamide→docetaxel or paclitaxel, CAF=cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, DC=docetaxel, cisplatin, (R)-CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone±rituximab, (R)-CEOP=cyclophosphamide, epirubicin, vincristine, prednisolone±rituximab, (R)-ICE=ifosfamide, carboplatin, etoposide±rituximab

Table 5-7 Usage patterns of G-CSF for treatment

Characteristics	Cycle numbers (n)		
	Breast cancer n=2776	NHL n=433	Total n=3209
	n=167	n=147	n=314
G-CSF treatment,			
Duration, days (mean±SD)	3.0±0.8	3.3±1.9	3.2±1.5
1 days	7 (4.2)	10 (6.8)	17 (5.4)
2 days	13 (7.8)	39 (26.5)	52 (16.6)
3 days	125 (74.9)	65 (44.2)	190 (60.5)
4 days	15 (9.0)	7 (4.8)	22 (7.0)
5 days	4 (2.3)	5 (3.4)	9 (2.9)
6 days	2 (1.2)	9 (6.1)	11 (3.5)
7 days	1 (0.6)	4 (2.7)	5 (1.6)
8 days	0 (0)	2 (1.4)	2 (0.6)
9 days	0 (0)	3 (2.0)	3 (1.0)
10 days	0 (0)	2 (1.4)	2 (0.6)
11 days,	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.3)
Dose, mcg/kg (mean±SD)	3.7±1.3	4.1±0.8	3.9±1.1
Range, mcg/kg	1.3-5.6	2.0-6.1	1.3-6.1
<3 mcg/kg, n(%)	49 (29.3)	6 (4.1)	55 (17.5)
3≤x<6 mcg/kg, n(%)	118 (70.7)	135 (91.8)	253 (80.6)
≥6 mcg/kg, n(%)	0 (0)	6 (4.1)	6 (1.9)
Regimen, n (%)			
AC-T	60 (35.9)	-	
CAF	75 (44.9)	-	
DC	17 (10.2)	-	
Others	15 (9.0)	-	
(R)-CHOP	-	62 (42.2)	
(R)-CEOP	-	21 (14.3)	
(R)-ICE	-	23 (15.6)	
Others	-	41 (27.9)	
Discontinuation, n (%)			
Once	15 (9.0)	11 (7.5)	26 (8.3)
Twice	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.3)

AC-T=doxorubicin, cyclophosphamide→docetaxel or paclitaxel, CAF=cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, DC=docetaxel, cisplatin, (R)-CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone±rituximab, (R)-CEOP=cyclophosphamide, epirubicin, vincristine, prednisolone±rituximab, (R)-ICE=ifosfamide, carboplatin, etoposide±rituximab

5.4.3 嗜中性白血球低下相關因子之單變項邏輯式迴歸分析

依照每個週期 G-CSF 的使用分成：初級預防、次級預防以及沒有預防三組，以沒有預防的組別當作參考組做單變項的邏輯式迴歸分析。另外也將其他可能的危險因子個別使用單變項邏輯式迴歸做分析，以釐清 G-CSF 之預防及其他危險因子與嗜中性白血球低下之相關事件的相關性。

5.4.3.1 乳癌

進行迴歸分析後發現，與沒有預防的組別相比，使用初級預防的組別其發生嗜中性白血球低下的風險較低，但未達統計上的顯著 ($OR=0.95, 95\% CI=0.61-1.50$)。使用次級預防相較於沒有預防的組別，對於嗜中性白血球低下則沒有保護的效果($OR=2.20, 95\% CI=1.65-2.94$)。

針對其他因子進行單變項邏輯式迴歸分析的結果顯示，會顯著提高嗜中性白血球低下風險的因子包括使用高 FN 風險的化學治療處方、研究期間內發生較多次嗜中性白血球低下及血紅素低於 12 g/dL 。顯著降低風險的因子則有年紀大、癌症分級較晚期(stage 4)、「進入研究世代日期」前一年內使用過化學治療、「進入研究世代日期」前一年內使用過放射線療法、「進入研究世代日期」前一年內曾出現過嗜中性白血球低下及血小板低於 $150,000/\text{mm}^3$ 。其分析結果請參考 Table 5-8。

5.4.3.2 NHL

進行迴歸分析後發現，與沒有預防的組別相比，無論是使用初級預防或次級預防，皆沒有顯著降低嗜中性白血球低下風險的效果(初級預防： $OR=5.97, 95\% CI=3.34-10.67$ ；次級預防： $OR=5.50, 95\% CI=3.23-9.39$)。

針對其他因子進行單變項邏輯式迴歸分析的結果顯示，會顯著提高嗜中性白血球低下風險的因子包括「進入研究世代日期」前曾出現過嗜中性白血球低下、有高血壓病史、使用高 FN 風險的化學治療處方、研究期間內發生較多次嗜中性白血球低下及血紅素低於 12 g/dL 。會顯著降低風險的因子則有女性及 DLBCL 外之

其他腫瘤類型(包含濾泡性淋巴癌(follicular lymphoma, FL)、被套細胞淋巴癌(mantle cell lymphoma, MCL)以及邊緣區域淋巴癌(marginal zone lymphoma, MALT)。其分析結果請參考 Table 5-9。



Table 5-8 Uni-variate logistic regression of patients with breast cancer

Variable	p-value	Odds Ratio	95% CI
Prophylaxis			
Primary prophylaxis	0.8336	0.95	0.61-1.50
Secondary prophylaxis	<0.0001*	2.20	1.65-2.94
Reference group = No prophylaxis			
Age	0.0207*	0.99	0.98-1.00
Stage			
Stage 3	0.2783	1.16	0.89-1.53
Stage 4	0.0217*	0.50	0.27-0.90
Reference group = Stage 1 and 2			
Tumor type			
ILC	0.1228	1.48	0.90-2.44
IDC+ILC(Mix)	0.8525	0.94	0.48-1.84
Others	0.2440	0.61	0.26-1.41
Reference group = IDC			
Previous chemotherapy	<0.0001*	0.47	0.33-0.68
Previous radiation therapy	0.0209*	0.40	0.19-0.87
Previous neutropenia	0.0422*	0.59	0.35-0.98
Comorbidity			
CCI>1	0.3512	1.12	0.88-1.43
Hypertension	0.7514	1.05	0.79-1.40
Chemotherapy with high risk of FN[†]	<0.0001*	2.05	1.63-2.58
Radiation therapy	0.4071	0.86	0.59-1.24
Planned date of chemotherapy delay>7 days	0.2007	1.47	0.82-2.65
Planned ARDI≤80%	0.4039	0.85	0.57-1.25
Number of neutropenia[‡]	<0.0001*	1.47	1.34-1.61
Poor renal function	0.3997	1.30	0.71-2.37
ALT>66 U/L	0.1020	0.67	0.41-1.08
Hb<12 g/dL	0.0338*	1.28	1.02-1.60
ANC<2000/mm³	0.1409	0.79	0.58-1.08
Platelet<150 x10³/mm³	0.0420*	0.54	0.30-0.98

CCI=Charlson Comorbidity Index, ARDI=average relative dose intensity, IDC=invasive ductal carcinoma, ILC=invasive lobular carcinoma, FN=febrile neutropenia, ALT= alanine transaminase, Hb=hemoglobin, ANC=absolute neutrophil count

*p<0.05

[†]high risk = FN risk >20%

[‡]number of neutropenia in total observational period

Table 5-9 Uni-variate logistic regression of patients with NHL

Variable	p-value	Odds Ratio	95% CI
Prophylaxis			
Primary prophylaxis	<0.0001*	5.97	3.34-10.67
Secondary prophylaxis	<0.0001*	5.50	3.23-9.39
Reference group = No prophylaxis			
Age	0.2134	0.99	0.98-1.01
Female	0.0269*	0.65	0.44-0.95
Stage			
Stage 2	0.3588	1.44	0.66-3.11
Stage 3	0.8529	0.95	0.53-1.69
Stage 4	0.3390	0.77	0.45-1.32
Reference group = Stage 1			
Tumor type			
FL	0.0038*	0.50	0.31-0.80
MCL	0.0195*	0.44	0.23-0.88
MALT	0.0034*	0.19	0.06-0.58
Others	0.0600	1.98	0.97-4.04
Reference group = DLBCL			
Previous neutropenia	0.0050*	3.68	1.48-9.15
Previous chemotherapy	0.3391	0.79	0.49-1.28
Comorbidity			
CCI>1	0.1964	0.77	0.52-1.14
Hypertension	0.0233*	1.76	1.08-2.87
Chemotherapy with high risk of FN[†]	<0.0001*	3.73	2.48-5.60
Radiation therapy	0.1682	0.66	0.36-1.19
Planned date of chemotherapy delay>7 days	0.0829	1.61	0.94-2.77
Planned ARDI≤80%	0.4503	0.76	0.38-1.54
Number of neutropenia[‡]	<0.0001*	1.46	1.24-1.72
Poor renal function	0.4947	1.26	0.65-2.42
ALT>66 U/L	0.4375	1.31	0.66-2.57
Hb<12 g/dL	<0.0001*	3.16	2.12-4.71
ANC<2000/mm³	0.3730	0.79	0.46-1.34
Platelet<150 x 10³/mm³	0.3348	0.78	0.47-1.30

DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma, FL=follicular lymphoma, MCL=mantle cell lymphoma,

MALT=marginal zone lymphoma, FN=febrile neutropenia, CCI=Charlson Comorbidity Index,

ARDI=average relative dose intensity, ALT= alanine transaminase, Hb=hemoglobin, ANC=absolute neutrophil count

*p<0.05

[†]high risk = FN risk >20%

[‡]number of neutropenia in total observational period

5.4.4 嗜中性白血球低下相關因子之多變項邏輯式迴歸分析

將單變項邏輯式迴歸分析中所用到的所有自變項，放入多變項邏輯式迴歸分析模式中，經過 stepwise 篩選步驟，將 $p\text{-value} < 0.1$ 的危險因子留在模型中，以校正其他風險因子的影響。

5.4.4.1 乳癌

經過多變項邏輯式迴歸分析校正後，初級預防的組別相較於沒有預防的組別，發生嗜中性白血球低下的風險顯著降低($OR=0.49, 95\% CI=0.30-0.80$)，而使用次級預防的組別其發生嗜中性白血球低下的風險較低，但未達統計上的顯著($OR=0.96, 95\% CI=0.67-1.37$)。其他顯著提高嗜中性白血球低下之風險的因子有：使用高 FN 風險的化學治療處方及研究期間內發生較多次嗜中性白血球低下者。顯著降低嗜中性白血球低下風險的因子有年齡較高者。其篩選過程與最終迴歸模式，請參考 Table 5-10 及 Table 5-11。

由於「進入研究世代日期」前一年內使用過化學治療和「進入研究世代日期」前一年內曾出現過嗜中性白血球低下此兩個變項之斯皮爾曼等級相關係數(Spearman's rank correlation coefficient)為 0.62，有正相關性。「進入研究世代日期」前一年內使用過化學治療，在臨床治療指引中為嗜中性白血球低下之相關事件的危險因子，主因在於先前化學治療的使用會對於骨髓造成影響，若先前使用的化學治療對於骨髓抑制程度高，「進入研究世代日期」前一年內出現過嗜中性白血球低下的次數也會較高，故不將「進入研究世代日期」前一年內曾使用過化學治療的變項放入多變項邏輯式迴歸分析中。

5.4.4.2 NHL

經過多變項邏輯式迴歸模式校正後，初級預防與次級預防的組別相較於沒有預防的組別，皆沒有顯著降低嗜中性白血球低下風險的效果(初級預防： $OR=5.54,$

95% CI=2.79-10.99；次級預防：OR=2.30, 95% CI=1.23-4.30)。其他顯著提高嗜中性白血球低下的因子有：血紅素低於 12 g/dL、使用高 FN 風險的化學治療處方及研究期間內發生較多次嗜中性白血球低下者。其篩選過程與最終迴歸模式，請參考 Table 5-12 以及 Table 5-13。

Table 5-10 Stepwise selection of multi-variate logistic regression for breast cancer

Variable	Number In	Chi-Square	p-value
Number of neutropenia[†]	1	72.4139	<0.0001
C/T with high risk of FN[‡]	2	22.6821	<0.0001
G-CSF prophylaxis	3	8.5567	0.0139
Age	4	5.1009	0.0239

C/T=chemotherapy, FN=febrile neutropenia, G-CSF=granulocyte colony-stimulating factors

[†]Number of neutropenia in total observational period

[‡]High risk=FN risk >20%

Table 5-11 Final model of multi-variate logistic regression for breast cancer

Variable	p-value	Odds Ratio	95% CI
Prophylaxis			
Primary prophylaxis	0.0044*	0.49	0.30-0.80
Secondary prophylaxis	0.8271	0.96	0.67-1.37
Reference group = No prophylaxis			
C/T with high risk of FN[†]	<0.0001*	1.98	1.54-2.56
Number of neutropenia[‡]	<0.0001*	1.44	1.28-1.60
Age	0.0241*	0.99	0.98-1.00

C/T= chemotherapy, FN=febrile neutropenia

*p<0.05

[†]High risk=FN risk >20%

[‡]Number of neutropenia in total observational period

Table 5-12 Stepwise selection of multi-variate logistic regression for NHL

Variable	Number In	Chi-Square	p-value
G-CSF prophylaxis	1	51.8381	<0.0001
Hb	2	25.9450	<0.0001
C/T with high risk of FN[†]	3	14.3345	0.0002
Number of neutropenia[‡]	4	9.1652	0.0025

G-CSF=granulocyte colony-stimulating factors, Hb=hemoglobin, C/T= chemotherapy, FN= febrile neutropenia

[†]High risk=FN risk >20%

[‡]Number of neutropenia in total observational period

Table 5-13 Final model of multi-variate logistic regression for NHL

Variable	p-value	Odds Ratio	95% CI
Prophylaxis			
Primary prophylaxis	<0.0001*	5.54	2.79-10.99
Secondary prophylaxis	0.0088*	2.30	1.23-4.30
Reference group = No prophylaxis			
C/T with high risk of FN[†]	0.0005*	2.34	1.45-3.78
Number of neutropenia[‡]	0.0029*	1.40	1.12-1.75
Hb<12 g/dL	<0.0001*	2.80	1.76-4.47

Hb=hemoglobin, C/T= chemotherapy, FN= febrile neutropenia

*p<0.05

[†]High risk=FN risk >20%

[‡]Number of neutropenia in total observational period

5.4.5 嗜中性白血球低下相關因子之 GEE 分析

使用 GEE 以校正重複測量的問題，其結果顯示，在乳癌的化學治療週期中，使用高 FN 風險的化學治療處方，會顯著增加嗜中性白血球低下的風險(OR=2.18, 95% CI=1.47-3.23)。在 NHL 的化學治療週期中，使用 G-CSF 做初級預防的組別相較於沒有預防的組別，沒有顯著降低嗜中性白血球低下風險之效果(OR=6.49, 95% CI=2.22-19.04)；使用 G-CSF 做為次級預防則對於嗜中性白血球低下沒有顯著的影響(OR=2.27, 95%CI=0.90-5.76)。另外會顯著增加嗜中性白血球低下風險的因子還有血紅素低於 12 g/dL；而 NHL 中淋巴癌類型為 MALT 相較於 DLBCL 會顯著降低嗜中性白血球低下風險(OR=0.25, 95%CI=0.08-0.84)。其詳細結果請參考 Table 5-14。

Table 5-14 Use GEE analysis to adjust repeated measurements of cycles in breast cancer and NHL

Variables	Odds Ratio	95% CI
Breast cancer		
C/T with high risk of FN [†]	2.18	1.47-3.23
NHL		
Prophylaxis		
Primary prophylaxis	6.49*	2.22-19.04
Secondary prophylaxis	2.27	0.90-5.76
Reference group = No prophylaxis		
Hb<12 g/dL	3.45*	1.85-6.44
Tumor type		
FL	0.66	0.23-1.86
MCL	0.44	0.07-2.85
MALT	0.25*	0.08-0.84
Others	1.25	0.45-3.50
Reference group=DLBCL		

C/T=chemotherapy, FN=febrile neutropenia, Hb=hemoglobin, DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma,

FL=follicular lymphoma, MCL=mantle cell lymphoma, MALT=marginal zone lymphoma

*p<0.05

[†]High risk=FN risk >20%

第6章 討論

本研究以乳癌當作實質腫瘤的代表，以 NHL 當作血液惡性疾病的代表，收集了兩類癌症在使用化學治療時，其使用 G-CSF 做為嗜中性白血球低下預防與治療的處方型態分析，以及影響嗜中性白血球低下發生的可能危險因子探討。

第一節 研究族群的背景資料分析

6.1.1 基本資料分析

由 Table 5-1 可知，本研究族群之乳癌病人平均年齡為 49.7 ± 10.1 歲。而根據我國國民健康局公布的 2008 年癌症登記資料顯示，我國乳癌好發年齡為 45-55 歲，與本研究之統計結果相似。本研究族群之 NHL 病人其年齡中位數，女性為 56 歲，男性為 57 歲；在 2008 年癌症登記資料顯示，我國 NHL 女性病人之年齡中位數為 60 歲，男性病人之年齡中位數為 62 歲，也同樣與本研究之統計結果相近。¹

就共病症而言，由於 CCI 中包含有「所有腫瘤」以及「淋巴癌」的選項，因此研究族群中所有病人之 CCI 皆為 1 以上。從本研究統計資料分析可知，除了腫瘤和淋巴癌以外，有其他共病症的人($CCI > 1$)在乳癌病人僅佔 27.2%，在 NHL 病人中所佔的比例稍高(43.1%)。在 The Impact of Neutropenia in Chemotherapy-European (INC-EU)研究團隊執行的一個前瞻性觀察的歐洲研究(prospective observational European study)中，雖然沒有提到共病症的個數內容，但 NHL 病人的平均共病症個數也比乳癌病人多了一些(number of co-morbidities: 2.1 ± 2.1 versus 1.6 ± 2.1)。⁴⁸

乳癌病人一般最常見的組織病理學型態為 IDC，約佔所有乳癌病人的 75% 左右，侵襲性乳小葉癌(invasive lobular carcinoma, ILC)則佔 5-10% 左右。⁴⁹ 與本研究相較，本研究族群 IDC 的比例最高(90.4%)，ILC 則佔 4.0%。淋巴癌主要是 B 淋巴球、T 淋巴球或是自然殺手細胞由正常細胞轉化成不正常的癌細胞而成，超過 80% 的 NHL 為 B 淋巴球的惡性腫瘤，包含 DLBCL、FL、MCL、MALT 等，特別是以

DLBCL 和 FL 所佔比例最多。本研究中 73.6% 的 NHL 病人為 DLBCL 及 FL，與臨床資料相符。⁵⁰

6.1.2 化學治療處方分析

臨床試驗結果顯示，使用含有 anthracycline 類藥物(例如：epirubicin 或 doxorubicin)的化學治療處方和不含 anthracycline 類藥物的處方相比，其乳癌的復發率及死亡率較低，因此在化學治療中，anthracycline 類藥物對乳癌病人極為重要。⁴⁹ 一篇比利時的回溯性分析研究發現，在乳癌病人中最常使用的化學治療處方為 cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil (CEF)，約佔 45%。⁵¹ 在 INC-EU 前瞻性研究中，使用含有 anthracycline 類藥物的化學治療處方約佔全部處方的 70.3%，其中以 CAF/CEF 所佔比例最高(36.7%)。⁴⁸ 而在本研究中，乳癌病人最常使用的化學治療處方也為 CAF，佔 44.7%，與乳癌病人一般常使用的化學治療處方相似。

在本研究中 NHL 最常使用的化學治療處方為(R)-CHOP，佔 37.4%。而目前(R)-CHOP 在 NHL 病人中已為一標準治療，⁵⁰ 一篇比利時的回溯性分析研究發現，使用(R)-CHOP 的 NHL 病人佔 41%，所佔比例最高；在 INC-EU 前瞻性研究中，(R)-CHOP 更佔了 75% 之多。^{48,51}

第二節 嗜中性白血球低下之相關事件的發生率

本研究對於嗜中性白血球低下的定義，在臨牀上包含了第三級($\text{ANC}=500\text{-}1000/\text{mm}^3$)及第四級($\text{ANC}<500/\text{mm}^3$)嗜中性白血球低下，故分別與其他研究做比較。(比較結果請參照 Table 6-1)

由研究結果 5.3 可知，本研究之乳癌病人有 47.0% 在研究期間內出現第三級或第四級嗜中性白血球低下(27.5% 為第四級)，並有 4.2% 在研究期間內出現過 FN。本研究之 NHL 病人有 79.2% 在研究期間內出現第三級或第四級嗜中性白血球低下(68.1% 為第四級)，並有 29.2% 在研究期間內出現過 FN。跟乳癌病人相比，無論是第三級、第四級嗜中性白血球低下或是 FN，NHL 病人的發生率皆較高，而此現象同樣也出現在其他的研究中。INC-EU 前瞻性研究中，64% 乳癌病人出現第三級或第四級的嗜中性白血球低下(34.4% 為第四級)，並有 5.9% 的乳癌病人出現 FN；NHL 病人中有 72% 出現第三級或第四級的嗜中性白血球低下(53.8% 為第四級)，並有 22.1% 的 NHL 病人出現 FN，與本研究的趨勢具有一致性。不過 INC-EU 前瞻性研究中，其乳癌病人發生 FN 以及第四級嗜中性白血球低下的比例與本研究相近，但發生第三級嗜中性白血球低下的比例卻偏高，推測可能與兩研究族群使用的化學治療處方上的差異有關：本研究並無限制病人使用化學治療的目的，但 INC-EU 前瞻性研究的納入條件為使用輔助性化學治療(adjvant chemotherapy)或前置性化學治療(neoadjuvant chemotherapy)的乳癌病人，造成兩研究族群中所使用的各類化學治療處方所佔比例不同。在 NHL 病人中，本研究與 INC-EU 前瞻性研究相比，發生第四級嗜中性白血球低下的比例較高，可能與本研究 NHL 病人，其之前接受過化學治療的比例較高(22.2% versus 10.4%)、肝臟相關的共病症較多(23.6% versus 2.1%)、癌症分期晚期(stage 3 and 4)的病人比例較多(66.7% versus 56.2%)有關。

41,48,52

大多數的研究皆以病人為單位計算其嗜中性白血球低下之相關事件的發生率，然而一個病人在完整的化學治療中，可能會出現一次或是多次的嗜中性白血

球低下之相關事件，且發生嗜中性白血球低下之相關事件不只是與病人的基本資料相關，可能也與各化學治療週期病人的狀況不同而異。若只用病人為單位，可能會無法完整得知其化學治療週期間發生嗜中性白血球低下之相關事件的狀況。故本研究同時也以化學治療週期為單位，計算嗜中性白血球低下之相關事件的發生率。

以化學治療週期為單位來看，乳癌病人的化學治療週期出現第三級或第四級的嗜中性白血球低下共有 13.1%(4.6%為第四級)，然而僅有 0.7% 的化學治療週期出現 FN。NHL 病人的化學治療週期中，出現第三級或第四級的嗜中性白血球低下共有 40.0%(26.8%為第四級)，9.5% 的化學治療週期出現 FN。由本研究可知，不論以週期為單位抑或是以人為單位計算嗜中性白血球低下之相關事件的發生率，皆以 NHL 所佔比率較高。

Table 6-1 Comparison between our study and INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study

	Grade 3 or 4 neutropenia	Grade 4 neutropenia	Febrile neutropenia
Breast cancer			
Our study	47.0%	27.5%	4.2%
INC-EU	64%	34.4%	5.9%
NHL			
Our study	79.2%	68.1%	29.2%
INC-EU	72%	53.8%	22.1%

第三節 G-CSF 的處方型態分析

由 Table 5-5、Table 5-6 及 Table 5-7 可知，本研究乳癌病人的化學治療週期中，G-CSF 用於初級預防的天數為 4.9 ± 2.2 天，次級預防為 3.7 ± 1.5 天；NHL 病人的化學治療週期中，G-CSF 用於初級預防的天數為 2.9 ± 0.3 天，次級預防為 3.1 ± 0.5 天。相較於本研究，Weycker D et al.的研究中並無區分 G-CSF 為初級或次級預防，乳癌病人預防性使用 G-CSF 的平均天數為 6.1 ± 2.9 天，NHL 病人預防性使用 G-CSF 的平均天數為 6.5 ± 3.1 天。³⁴ 在臨床試驗中，預防性使用 G-CSF 的天數大部分為 10-14 天。³⁷ 可得知本研究中無論是乳癌或 NHL 病人，其使用 G-CSF 預防的天數，比起臨床試驗和 Weycker D et al.研究來的低。

整體來說，本研究的病人，其使用 G-CSF 做預防的平均天數在初級預防中為 4.2 ± 2.0 天(中位數為 3 天)，次級預防為 3.5 ± 1.2 天(中位數為 3 天)。在 Almenar D et al.的研究中，G-CSF 初級預防的使用天數中位數為 6 天，次級預防的使用天數中位數 5 天，相較於本研究來說，其預防天數偏高。⁶ 在 Morrison VA et al.的研究中，預防性用於化學治療第一週期的 G-CSF 平均天數為 3.7 ± 2.8 天，而其他週期的 G-CSF 平均天數則為 4.6 ± 3.2 天，與本研究預防用之 G-CSF 使用天數相近。⁷

由此可見，本研究與 Morrison VA et al.研究中，預防性使用 G-CSF 的平均天數比起其他研究來的短，約 3-5 天；Almenar D et al.研究及 Weycker D et al.研究，預防性使用 G-CSF 的天數，則約為 5-7 天；但皆明顯比臨床試驗中使用的天數來的短。

在本研究中乳癌的化學治療週期，G-CSF 用於初級預防的天數明顯分布於 3 天和 8 天。使用初級預防之化學治療週期中，使用 A-T-C 療程之比例最高(50.0%)，集中以 8 天之療程做為初級預防。G-CSF 用於次級預防以及治療的化學治療週期，比例佔最多的化學治療處方反而為 AC-T(37.9%)及 CAF(37.6%)。出現嗜中性白血球低下之相關事件最多的化學治療處方，也為 CAF 與 AC-T。推斷可能是因 AC-T 和 CAF 較少使用初級預防，導致之後出現嗜中性白血球低下或是 FN 的比例較高，

而需要 G-CSF 做次級預防或治療有關。

乳癌病人的化學治療週期在初級預防、次級預防及治療中，平均 G-CSF 使用劑量分別為 2.6 ± 1.4 mcg/kg、 3.9 ± 1.2 mcg/kg 及 3.7 ± 1.3 mcg/kg。NHL 病人的化學治療週期在初級預防、次級預防及治療中，平均 G-CSF 使用劑量分別為 4.0 ± 0.9 mcg/kg、 4.2 ± 0.8 mcg/kg 及 4.1 ± 0.8 mcg/kg。在台灣與日本的仿單中建議 lenograstim 的使用劑量為 2 mcg/kg，而在歐洲的仿單則建議 lenograstim 的使用劑量為 5 mcg/kg，故本研究之乳癌和 NHL 病人的化學治療週期，所使用的劑量與文獻上所建議的一致。^{23,30}



第四節 嗜中性白血球低下之相關因子

本研究分別使用了多變項邏輯式迴歸模式(Table 5-11 和 Table 5-13)以及 GEE(Table 5-14)，探討乳癌和 NHL 病人的化學治療週期中，預防性使用 G-CSF 對於嗜中性白血球低下之影響，以及找出其他影響嗜中性白血球低下的相關因子。

6.4.1 乳癌

6.4.1.1 預防性使用 G-CSF 對於嗜中性白血球低下之影響

使用多變項邏輯式迴歸模式校正後，使用 G-CSF 做初級預防可顯著降低乳癌病人於化學治療週期中，發生嗜中性白血球低下之相關事件的風險。使用 G-CSF 做次級預防對於嗜中性白血球低下的風險，則沒有顯著的影響。其他隨機對照試驗(randomized controlled trials)或回溯性研究的結果皆顯示，乳癌病人預防性使用 G-CSF 相較於沒有使用 G-CSF 預防，嗜中性白血球低下之相關事件的發生率顯著較低，^{53,54} 就初級預防上，與本研究之分析結果一致。

由於在分析化學治療週期上會有重複測量的問題，大部分的研究皆以 GEE 來校正此問題，因此本研究也使用 GEE 再做一次分析。結果顯示，無論是初級預防或次級預防，對於嗜中性白血球低下之風險皆沒有顯著的影響，與多變項邏輯式迴歸模式中，初級預防的結果有所差異。在 INC-EU 前瞻性研究中使用 GEE 做分析，研究結果顯示預防性使用 G-CSF，可顯著降低第四級嗜中性白血球低下的風險($OR=0.36, 95\%CI=0.18-0.70$)；⁵² 與本研究中的結果不一致。其可能原因為兩研究族群使用的化學治療處方上的差異：本研究並無限制病人使用化學治療的目的，但 INC-EU 前瞻性研究的納入條件為使用輔助性化學治療(adjvant chemotherapy)或前置性化學治療(neoadjuvant chemotherapy)的乳癌病人，而此兩類的化學治療皆以治癒為目標，通常化學治療處方對於癌細胞的治療效果很好，相對來說發生的副作用也較嚴重。一般臨床治療指引中建議使用初級預防於化學治療處方發生 FN 機率>20%者，故初級預防對於嗜中性白血球低下的好處，可能在高 FN 風險的化

學治療處方下才得以顯現。另外本研究的處理方法為資料缺失過多($>10\%$)的變項，則不予放入模型中；INC-EU 前瞻性研究將缺失的資料另分做一組，以發揮所有可用資訊的最大效果。處理資料缺失的方式不同，會影響 GEE 模型中的變項個數，也有可能造成結果的差異。

6.4.1.2 乳癌之其他危險因子分析

本研究乳癌病人的化學治療週期中，不論是使用多變項邏輯式迴歸分析或是 GEE，使用高 FN 風險的化學治療處方皆為一個顯著增加嗜中性白血球低下風險的因素(multiple logistic regression: OR=1.98, 95%CI=1.54-2.56； GEE: OR=2.18, 95%CI=1.47-3.23)。化學治療處方的分類，雖然在不同研究中有所差異，然而在許多研究中都顯示高風險的化學治療處方為造成嗜中性白血球低下的危險因子。³⁸

使用多變項邏輯式迴歸模式下，研究期間內出現較多次嗜中性白血球低下會顯著增加乳癌病人的化學治療週期，發生嗜中性白血球低下的風險(OR=1.44, 95%CI=1.28-1.60)；但在使用 GEE 分析時，研究期間內出現嗜中性白血球低下的次數對於嗜中性白血球低下的影響，則沒有達到統計上的顯著，表示此因子會因重複測量的問題，影響其在模型中的顯著程度。

在多變項邏輯式迴歸模式中，年紀大會降低嗜中性白血球低下的風險(OR=0.99, 95%CI=0.98-1.00)，和其他文獻中年紀大會顯著增加嗜中性白血球低下風險並不一致。³⁻⁵ 不過本研究年齡的 OR 值和 95%CI 皆接近 1，為統計上顯著差異的邊緣(borderline significant)，故對本研究乳癌病人的化學治療週期來說，年齡並不是一個顯著影響嗜中性白血球發生風險的因子。

6.4.2 NHL

6.4.2.1 預防性使用 G-CSF 對於嗜中性白血球低下之影響

使用多變項邏輯式迴歸模式校正後，不論是使用 G-CSF 做初級預防或是次級預防，皆沒有顯著降低 NHL 病人於接受化學治療週期內，發生嗜中性白血球低下

風險的效果。然而在其他隨機對照試驗中，預防性使用 G-CSF 可降低 NHL 病人發生嗜中性白血球低下之相關事件的風險。^{55,56}

由於在分析化學治療週期上會有重複測量的問題，大部分的研究皆使用 GEE 來校正此問題。在 NHL 的化學治療週期中，GEE 分析結果顯示，使用 G-CSF 做初級預防，沒有顯著降低嗜中性白血球低下風險的效果；次級預防對於嗜中性白血球低下則沒有顯著的影響。在初級預防上，其結論與使用多變項邏輯式迴歸模式的結果類似。而在 INC-EU 前瞻性研究中，預防性使用 G-CSF 相較於沒有使用 G-CSF 做預防的組別，可顯著降低 NHL 病人發生 FN 的風險(OR=0.21, 95%CI=0.10-0.44)。⁴¹ 因此比較後，提出一些可能原因：本研究中 NHL 病人僅有 72 位，比起 INC-EU 前瞻性研究中有 NHL 病人 240 位，病人數量差異大，因此本研究以化學治療週期為單位，增加樣本數以穩定 GEE。另外兩研究間放入的研究變項有差異，可能也會導致顯著危險因子的不同。例如，本研究有一些資料遺失大於 10%(例如：總膽紅素(total bilirubin)或是白蛋白的量)，無法放入 GEE 中校正。

6.4.2.2 NHL 之其他危險因子分析

本研究 NHL 病人的化學治療週期中，不論是使用多變項邏輯式迴歸分析或是 GEE，血紅素<12 g/dL 皆為一個顯著增加嗜中性白血球低下風險的因子(multiple logistic regression: OR=2.80, 95%CI=1.76-4.47 ; GEE: OR=3.45, 95%CI=1.85-6.44)。其他研究中也指出血紅素低於 12 g/dL 為嗜中性白血球低下之危險因子。^{3,38,57} 雖然 INC-EU 前瞻性研究中並無分析出此因子，但這可能跟兩研究間血紅素分類的切點不同有關(INC-EU 前瞻性研究: 血紅素<10 g/dL)。

使用多變項邏輯式迴歸模式下，使用高 FN 風險的化學治療處方及研究期間出現較多次嗜中性白血球低下皆顯著增加 NHL 病人於接受化學治療週期內，發生嗜中性白血球低下的風險(OR=2.34, 95%CI=1.45-3.78 ; OR=1.40, 95%CI=1.12-1.75)；但在使用 GEE 分析時，此兩因子對於嗜中性白血球低下的影響，皆沒有達到統計上的顯著。

在多變項邏輯式迴歸分析中，腫瘤型態並非顯著影響嗜中性白血球低下的因子之一，然而在使用 GEE 分析後結果顯示，MALT 相較於 DLBCL 可顯著降低嗜中性白血球低下的風險($OR=0.25$, $95\%CI=0.08-0.84$)，但目前仍缺乏文獻證實其相關性。



第五節 更改嗜中性白血球低下與 FN 的定義對於統計模型之影響

由於不同研究對於嗜中性白血球低下與 FN 的定義不同，因此本研究進一步採用不同的嗜中性白血球低下與 FN 的定義，以探討更改定義後對於分析結果的影響。

若依照乳癌或 NHL 病人的化學治療週期發生 FN($\text{ANC} < 1000/\text{mm}^3 + 38^\circ\text{C}$)的有無分成兩組做統計模型之分析，因發生 FN 事件的化學治療週期比例太少，故無法得到結果，故在此不討論。

部分研究對於嗜中性白血球低下之定義為第四級嗜中性白血球低下($\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$)；FN 之定義為第四級嗜中性白血球低下且合併有發燒的症狀，但以實際臨床經驗而言，若為第三級嗜中性白血球低下($\text{ANC} = 500-1000/\text{mm}^3$)且合併發燒，仍會視為 FN 處置。故本研究將原來嗜中性白血球低下的定義($\text{ANC} < 1000/\text{mm}^3 \pm 38.0^\circ\text{C}$)更改為第四級嗜中性白血球低下(severe neutropenia, SN)及第三級或第四級 FN(以下簡稱 FN/SN)，並再次以多變項邏輯式迴歸模式和 GEE 做分析。相較於原定義，FN/SN 僅排除第三級嗜中性白血球低下的週期數。其分析結果可參照 Table 6-2 和 Table 6-3。

6.5.1 乳癌

乳癌病人的化學治療週期中，原本共有 364 個化學治療週期(13.1%)在研究期間內出現嗜中性白血球低下，更改定義為 FN/SN 後，共有 134 個化學治療週期(4.8%)出現 FN/SN。

更改定義後，使用多變項邏輯式迴歸模式分析的結果顯示，無論使用初級預防或次級預防對於乳癌病人的化學治療週期發生 FN/SN 的風險皆沒有顯著的影響，相較於 6.4.1.1 使用初級預防可顯著降低嗜中性白血球低下的風險，結果並不一致。推論本研究之乳癌病人其 G-CSF 做為初級預防的保護效果可能僅侷限於第三級嗜中性白血球低下的週期，但仍需要更多相關研究以進行確認。

在 GEE 模型中，更改定義並不改變 G-CSF 對於 FN/SN 的影響，預防性使用 G-CSF 對於 FN/SN 的發生風險，仍舊沒有顯著的影響。危險因子的部分也沒有改變，高 FN 風險之化學治療處方仍然為增加 FN/SN 風險的危險因子；唯一不同的是，更改定義後，化學治療藥物之平均使用劑量小於或等於標準劑量的 80%(ARDI $\leq 80\%$)可顯著降低 FN/SN 的發生風險。

6.5.2 NHL

NHL 病人的化學治療週期，原本共有 173 個化學治療週期(40.0%)出現嗜中性白血球低下，更改定義為 FN/SN 後，共有 121 個化學治療週期(27.9%)出現 FN/SN。

更改定義後，使用多變項邏輯式迴歸模式分析的結果顯示，NHL 病人的化學治療週期中，初級預防的組別相較於沒有預防的組別，仍然沒有顯著降低嗜中性白血球低下風險的效果，雖然 OR 值仍大於 1，但有下降的趨勢。

在 GEE 模型中，G-CSF 用於初級預防對於嗜中性白血球低下沒有保護的效果，而更改定義後，使用 G-CSF 做初級預防對於 FN/SN 發生的風險，則沒有顯著的影響，顯示 G-CSF 用於初級預防對於嗜中性白血球低下之影響，會隨著定義的改變而有所變動。危險因子的部分則沒有改變，血紅素 $<12\text{ g/dL}$ 仍然為增加 FN/SN 風險的危險因子。

6.5.3 總結與討論

由於我國醫師開方與健保給付規定息息相關，因此針對本研究未發現預防性使用 G-CSF 對於乳癌或 NHL 病人的化學治療週期有保護的效果，與我國健保給付交互探討。我國健保給付對於初級預防以及次級預防的規定並不明確(參照 Table 2-8)，對於血液惡性疾病患者，只要接受靜脈輸注化學治療後即可使用 G-CSF，若與國外臨床治療指引做對照，涵括了初級預防及次級預防；其他惡性疾病患者在接受化學治療後，曾發生嗜中性白血球低下之相關事件(白血球 $<1000/\text{mm}^3$ 或 ANC $<500/\text{mm}^3$)，則可使用 G-CSF，相較於國外臨床治療指引，僅包含次級預防，

對於初級預防的重要性則未提及；另外健保給付條款對於嗜中性白血球低下之相關事件的發生時間點是否為同一化學治療處方，也未明確定義。在健保給付上的不明確，可能造成醫師在 G-CSF 開方上，並未使用於最適當的病人族群。至於使用天數的部分，健保給付在 98 年 11 月以前規定至多攜回 3 天，而本研究族群也以 3 天所佔比例最多，雖然 98 年 11 月後，健保給付已將 G-CSF 的使用天數放寬至 6 天，但與臨床治療所使用的 10-14 天仍有一段距離。

在嗜中性白血球低下的危險因子部分，本研究的分析結果顯示，使用高 FN 風險之化學治療處方為增加乳癌病人化學治療週期中嗜中性白血球低下風險的危險因子；血紅素 <12 g/dL 為增加 NHL 病人化學治療週期中嗜中性白血球低下風險的危險因子。



Table 6-2 Multiple logistic regressions and GEE analysis for different definitions of neutropenia in breast cancer patient cycles

Multiple logistic regressions				
	Definition 1 [¶]		Definition 2 [§]	
Variables	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI
Prophylaxis				
Primary prophylaxis	0.49*	0.30-0.80	-	-
Secondary prophylaxis	0.96	0.67-1.37	-	-
Reference group = No prophylaxis				
C/T with high risk of FN[†]	1.98*	1.54-2.56	3.09*	2.16-4.43
Number of neutropenia[‡]	1.44*	1.28-1.60	1.23*	1.07-1.42
Age	0.99*	0.98-1.00	-	-
Planned ARDI≤80%	-	-	0.27*	0.10-0.74
GEE				
	Definition 1 [¶]		Definition 2 [§]	
Variables	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI
C/T with high risk of FN[†]	2.18*	1.47-3.23	3.22*	1.97-5.27
Planned ARDI≤80%	-	-	0.34*	0.14-0.83

C/T=chemotherapy, FN=febrile neutropenia, ARDI=average relative dose intensity

* p<0.05

[†]high risk = FN risk >20%

[‡]number of neutropenia in total observational period

[¶]definition 1 = grade 3(ANC=500-1000/mm³) or grade 4(ANC<500/mm³) neutropenia and FN

[§]definition 2 = grade 4(ANC<500/mm³) neutropenia and grade 3 or grade 4 FN

Table 6-3 Multiple logistic regressions and GEE analysis for different definitions of neutropenia in NHL patient cycles

Multiple logistic regressions				
	Definition 1 [¶]		Definition 2 [§]	
Variables	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI
Prophylaxis				
Primary prophylaxis	5.54*	2.79-10.99	2.49*	1.24-5.01
Secondary prophylaxis	2.30*	1.23-4.30	2.89*	1.45-5.75
Reference group = No prophylaxis				
C/T with high risk of FN[†]	2.34*	1.45-3.78	2.23*	1.33-3.76
Number of neutropenia[‡]	1.40*	1.12-1.75	-	-
Hb<12 g/dL	2.80*	1.76-4.47	2.83*	1.75-4.57
Female	-	-	0.61*	0.38-0.97
GEE				
	Definition 1 [¶]		Definition 2 [§]	
Variables	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI
Prophylaxis				
Primary prophylaxis	6.49*	2.22-19.04	-	-
Secondary prophylaxis	2.27	0.90-5.76	-	-
Reference group = No prophylaxis				
Hb<12 g/dL	3.45*	1.85-6.44	2.14*	1.03-4.43
Tumor type				
FL	0.66	0.23-1.86	-	-
MCL	0.44	0.07-2.85	-	-
MALT	0.25*	0.08-0.84	-	-
Others	1.25	0.45-3.50	-	-
Reference group=DLBCL				

C/T= chemotherapy, FN=febrile neutropenia, Hb=hemoglobin, DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma,

FL=follicular lymphoma, MCL=mantle cell lymphoma, MALT=marginal zone lymphoma

* $p<0.05$

[†]high risk = FN risk >20%

[‡]number of neutropenia in total observational period

[¶]definition 1 = grade 3(ANC=500-1000/mm³) or grade 4(ANC<500/mm³) neutropenia and FN

[§]definition 2 = grade 4(ANC<500/mm³) neutropenia and grade 3 or grade 4 FN

第六節 研究限制與優勢

6.6.1 研究限制

由於本研究為回溯性病歷回顧，部分資料並非每個週期都會記載於病歷，且實驗室生化數值也不一定每個週期固定檢驗，因此會有資料缺失(missing data)的問題。可能造成一些重要的因子因為缺失而無法納入分析，例如：白蛋白、乳酸脫氫酵素及日常體能狀態。另外，NHL 病人中，腫瘤有無侵犯骨髓是個影響嗜中性白血球低下和 FN 的重要因子，然而假若病人年紀太大，不適合做骨髓的切片檢查(biopsy)，即無法得到相關資料。這些重要因素無法納入分析，可能會影響呈現的結果。

此外，本研究只收集單一教學醫院的病歷資料，病人樣本數不夠大，因此在分析上另外使用化學治療週期數為分析單位以增加樣本數，但也因為資料皆出自於同一家醫院，在研究結果的外推性上需格外謹慎。

6.6.2 研究優勢

本研究對象包含實質腫瘤(乳癌)以及血液惡性疾病(NHL)兩種癌症類型，可互相比較其 G-CSF 之處方型態與嗜中性白血球低下之相關因子的差異。在嗜中性白血球低下之相關事件上，本研究除了以病人為單位以外，也同時以週期為單位計算其嗜中性白血球低下之相關事件的發生率，可更完整得知其化學治療週期間發生嗜中性白血球低下之相關事件的狀況。另外，本研究也忠實呈現實際臨床經驗的 G-CSF 使用情況，可用以和其他國家的 G-CSF 處方型態做比較。

第7章 結論與建議

本研究利用單一教學醫院之資料，分析乳癌及 NHL 病人在臨床上嗜中性白血球相關事件的發生率及 G-CSF 的使用狀況。再使用多變項邏輯式迴歸分析和 GEE 分析預防性使用 G-CSF 對於嗜中性白血球低下之相關事件的影響，並分析其他可能影響嗜中性白血球低下的相關因子，供醫師做未來評估嗜中性白血球低下之高危險群的參考。

在此教學醫院中，乳癌及 NHL 病人發生嗜中性白血球低下之相關事件發生率若以人為單位分別是 47% 及 79%，以週期為單位分別是 13% 及 40%，嗜中性白血球低下之相關事件皆以 NHL 的發生率為最高。G-CSF 初級預防及次級預防的平均使用天數，在乳癌病人的化學治療週期中，分別為 4.9 ± 2.2 天與 3.7 ± 1.5 天；NHL 病人的化學治療週期，分別為 2.9 ± 0.3 天及 3.1 ± 0.5 天，與其他研究相比使用天數稍短，且比臨床試驗中所用之 10-14 天短。針對預防性使用 G-CSF 之平均天數較短，建議可與臨床工作者討論在病人使用化學治療時，其預防性使用 G-CSF 之開方天數的考量及顧慮。

本研究並無發現預防性使用 G-CSF 對於乳癌或 NHL 病人的化學治療週期有保護的效果，其可能原因為 G-CSF 同時使用在適合及不適合的病人身上，造成預防性使用 G-CSF 的效果不明顯。另外本研究預防性使用 G-CSF 大多為 3 天，無法分析使用天數的差異對於嗜中性白血球低下之相關事件的影響。因此未來如果能收集更多醫院的資料，分析出最適合預防性使用 G-CSF 的研究族群(例如：使用高 FN 風險的化學治療處方之病人)及預防性使用 G-CSF 的最佳使用天數，對於將來健保給付條款也能有所影響。

本研究發現使用高 FN 風險之化學治療處方為增加乳癌病人化學治療週期中嗜中性白血球低下風險的危險因子；增加 NHL 病人化學治療週期中嗜中性白血球低下風險的危險因子則為血紅素 <12 g/dL。由於本研究乳癌及 NHL 病人影響嗜中性白血球低下之危險因子有所差異，故當乳癌病人在使用高 FN 風險的化學治療處

方或 NHL 病人在使用化學治療藥物前血紅素低於 12 g/dL，可能為發生嗜中性白血球低下之高危險群，應特別提醒醫師注意。



參考文獻

1. 健康統計資訊：Y97-癌症登記年度報告(全). 行政院衛生署國民健康局, 2010. (Accessed at <http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPnet/Portal/StatisticsShow.aspx?No=200911300001.>)
2. Medina PJ, Shord SS. Cancer Treatment and Chemotherapy. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach*. 8 ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
3. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 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;47:8-32.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Myeloid Growth Factors. National Comprehensive Cancer Network, 2012. (Accessed at <http://www.nccn.org/>)
5. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-205.
6. Almenar D, Mayans J, Juan O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain--results of the LEARN Study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009;18:280-6.
7. Morrison VA, Wong M, Hershman D, Campos LT, Ding B, Malin J. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3-4 week chemotherapy regimens in community oncology practices. *J Manag Care Pharm* 2007;13:337-48.
8. Age-Adjusted SEER Incidence and U.S. Death Rates and 5-Year Relative Survival (Table1.4). National Cancer Institute, 2005-2009. (Accessed at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/browse_csr.php.)
9. Kirstein M. Neoplastic Disorder and Their Treatment: General Principles. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ, eds. *Applied therapeutics : the clinical use of drugs*. 9 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
11. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, ed. *Evaluation of chemotherapeutic agents in cancer*. New York: Columbia University Press; 1949:191-205.

12. Seung AH. Adverse Effects of Chemotherapy and Targeted Agents. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ, eds. Applied therapeutics : the clinical use of drugs. 9 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
13. Weycker D, Malin J, Edelsberg J, Glass A, Gokhale M, Oster G. Cost of neutropenic complications of chemotherapy. Ann Oncol 2008;19:454-60.
14. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireic EJ. Quantitative Relationships between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. Ann Intern Med 1966;64:328-40.
15. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer 2004;100:228-37.
16. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer 2006;106:2258-66.
17. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. Ann Hematol 2008;87:277-83.
18. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2009;114:479-84.
19. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. Blood 1996;88:1907-29.
20. NEULASTA® (pegfilgrastim) Prescribing Information. Amgen Manufacturing, Thousand Oaks, California, 2007. (Accessed at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/125031s082lbl.pdf.)
21. Mucenski JW, Shogan JE. Maximizing the outcomes in cancer patients receiving chemotherapy through optimal use of colony-stimulating factor. J Manag Care Pharm 2003;9:10-4.
22. Curran MP, Goa KL. Pegfilgrastim. Drugs 2002;62:1207-13.
23. Keating GM. Lenograstim: a review of its use in chemotherapy-induced neutropenia, for acceleration of neutrophil recovery following haematopoietic stem cell transplantation and in peripheral blood stem cell mobilization. Drugs 2011;71:679-707.
24. Hutmenn A, Schirsafi K, Seeber S, Bojko P. Comparison of lenograstim and filgrastim: effects on blood cell recovery after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. J Cancer Res Clin Oncol 2005;131:152-6.
25. Martin-Christin F. Granulocyte colony stimulating factors: How different are they? How to make a decision? Anticancer Drugs 2001;12:185-91.
26. Watts MJ, Addison I, Long SG, et al. Crossover study of the haematological effects and pharmacokinetics of glycosylated and non-glycosylated G-CSF in healthy

- volunteers. Br J Haematol 1997;98:474-9.
27. Hashino S, Morioka M, Irie T, et al. Cost benefit and clinical efficacy of low-dose granulocyte colony-stimulating factor after standard chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Int J Lab Hematol 2008;30:292-9.
28. Bonig H, Silbermann S, Weller S, et al. Glycosylated vs non-glycosylated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) - results of a prospective randomised monocentre study. Bone Marrow Transplant 2001;28:259-64.
29. NEUPOGEN® (Filgrastim) Prescribing Information. Amgen Manufacturing, Thousand Oaks, California, 2010. (Accessed at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103353_5127lbl.pdf)
30. GRANOCYTE® (lenograstim) Prescribing Information. Amgen Manufacturing, Thousand Oaks, California, 2007. Chugai Pharmaceutical Co., Taipei, Taiwan, 2007. (Accessed at <http://www.fda.gov.tw/licnquery/DO81E0T1.asp?LicId=10000757>.)
31. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署 中央健康保險局, 2012. (Accessed at http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=20&menu_id=710&webdata_id=3501&WD_ID=812.)
32. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. Ann Oncol 2002;13:903-9.
33. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003;14:29-35.
34. Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS, Oster G, Glass AG. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? Ann Pharmacother 2006;40:402-7.
35. Gómez H, Hidalgo M, Casanova L, et al. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis[Abstract]. J Clin Oncol 1998;16:2065-9.
36. Meza L, Baselga J, Holmes FA, Liang B, Breddy J. Incidence of febrile neutropenia (FN) is directly related to duration of severe neutropenia (DSN) after myelosuppressive chemotherapy [Abstract 2840]. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:255b.
37. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol 2007;25:3158-67.
38. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. Oncologist 2005;10:427-37.

39. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000;37:351-60.
40. Morrison VA, Picozzi V, Scott S, et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma* 2001;2:47-56.
41. Pettengell R, Bosly A, Szucs TD, et al. Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Br J Haematol* 2009;144:677-85.
42. Hosmer W, Malin J, Wong M. Development and validation of a prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal, and prostate cancer. *Support Care Cancer* 2011;19:333-41.
43. Park SH, Cho EK, Bang SM, Shin DB, Lee JH, Lee YD. Docetaxel plus cisplatin is effective for patients with metastatic breast cancer resistant to previous anthracycline treatment: a phase II clinical trial. *BMC cancer* 2005;5:21.
44. 藥品給付規定內容 第四章 血液治療藥物. 行政院衛生署 中央健康保險局, 2012. (Accessed at http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=20&menu_id=710&WD_ID=812&webdata_id=2919.)
45. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. National Cancer Institute, 2010. (Accessed at http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.)
46. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
47. Aragon G, Younossi ZM. When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. *Cleve Clin J Med* 2010;77:195-204.
48. Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer* 2008;16:1299-309.
49. Michaud LB, Barnett CM, Estera FJ. Breast cancer. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach*. 8 ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
50. Valgus J, Haas M, Harvey III R, Holdsworth M. *Hematologic Malignancies*. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ, eds. *Applied*

- therapeutics : the clinical use of drugs. 9 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
51. Gerlier L, Lamotte M, Awada A, et al. The use of chemotherapy regimens carrying a moderate or high risk of febrile neutropenia and the corresponding management of febrile neutropenia: an expert survey in breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma. *BMC cancer* 2010;10:642.
52. Schwenkglenks M, Pettengell R, Jackisch C, et al. Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Support Care Cancer* 2011;19:483-90.
53. Chan A, Fu WH, Shih V, Coyuco JC, Tan SH, Ng R. Impact of colony-stimulating factors to reduce febrile neutropenic events in breast cancer patients receiving docetaxel plus cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer* 2011;19:497-504.
54. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: A multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:1178-84.
55. Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3041-50.
56. Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration [abstract]. *Leuk Lymphoma* 1997;25:289-300.
57. Salar A, Haioun C, Rossi FG, et al. The need for improved neutropenia risk assessment in DLBCL patients receiving R-CHOP-21: findings from clinical practice. *Leuk Res* 2012;36:548-53.

附錄-案例報告表

Case report form Patient No._____

First diagnosis date: _____

Regimen _____ Cycle 1 Initiation date _____

Chart No.			ID	
Date of birth	/ /		Sex	<input type="checkbox"/> M / <input type="checkbox"/> F
Bone marrow involvement	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N		Metastasis	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N
Alcohol			Tobacco	
Tumor type/Stage* Previous C/T				
Previous radiation therapy	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N 日期 : _____ 位置 : _____ Dose : _____			
Height	(/ /) cm			
Weight	(/ /) kg		Body surface area	m ²
Performance status	ECOG: _____ or KPS: _____			
Admission date	/ /		Discharged date	/ /
Patient status	<input type="checkbox"/> Outpatient / <input type="checkbox"/> Inpatient			
Open wounds/	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N			
Active infection*	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N			
Comorbidities:				
Respiratory disease	<input type="checkbox"/> Ventilator*		<input type="checkbox"/> Others _____	
Autoimmune	<input type="checkbox"/> Rheumatologic disease		<input type="checkbox"/> Others _____	
Liver disease	<input type="checkbox"/> Liver cirrhosis* child-pugh A / B / C		<input type="checkbox"/> HBV <input type="checkbox"/> HCV	
	<input type="checkbox"/> Acites		<input type="checkbox"/> Encephalopathy	
Renal disease	<input type="checkbox"/> ARF*		<input type="checkbox"/> CRF (stage:) <input type="checkbox"/> Dialysis: HD / PD / others _____	

Charlson comorbidity index:

<input type="checkbox"/> Cerebrovascular disease	<input type="checkbox"/> Dementia	<input type="checkbox"/> Chronic pulmonary disease
<input type="checkbox"/> Connective tissue disease	<input type="checkbox"/> Ulcer disease	<input type="checkbox"/> Mild liver disease <u>Cirrhosis w/o portal hypertension</u> <u>Chronic hepatitis</u>
<input type="checkbox"/> Diabetes		
<input type="checkbox"/> Diabetes with end organ damage	<input type="checkbox"/> Hemiplegia	<input type="checkbox"/> Moderate or severe renal disease <u>Dialysis, transplant, uremia, Scr>3 mg/dL</u>
<input type="checkbox"/> Any tumor	<input type="checkbox"/> Leukemia	<input type="checkbox"/> Lymphoma
<input type="checkbox"/> Moderate or severe liver disease <u>Cirrhosis+portal hypertension</u> <u>+/-variceal bleeding</u>	<input type="checkbox"/> MI	<input type="checkbox"/> CHF
<input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor	<input type="checkbox"/> AIDS	個數 : ⁴²

C/T Regimen D1: _____

Drug	Dose	Dose/Frequency	Start Day
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			

radiation therapy Duration: Start date: _____ End date: _____

Location	Dose
1.	
2.	
3.	
4.	

Previous episodes	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N	Previous episodes FN	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N
Neutropenia:	次		次

G-CSF prophylaxis Y / N

	Drug	Dose	Frequency	Start day	End day	Duration	Indication
1.	Lenograstim	Mcg Mcg/kg					<input type="checkbox"/> Primary <input type="checkbox"/> Secondary
2.	Lenograstim	Mcg Mcg/kg					<input type="checkbox"/> Primary <input type="checkbox"/> Secondary
3.	Lenograstim	Mcg Mcg/kg					<input type="checkbox"/> Primary <input type="checkbox"/> Secondary
4.		Mcg Mcg/kg					<input type="checkbox"/> Primary <input type="checkbox"/> Secondary

Outcome

Lab (from C/T D1 until ANC recover and discontinued G-CSF or discharge)

[Baseline]	Date :	Date					
Scr/BUN	Hb	Hb					
eGFR	PLT	PLT					
T-bil/D-bil	WBC	WBC					
AST/ALT	Seg/Band	Seg/Band					
LDH	ANC	ANC					
PT prolong	Temp	Temp					
Alb	CEA/CA-15-3						
Date							
Hb							
PLT							
WBC							
Seg/Band							
ANC							
Temp							
Neutropenia*	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N						
Neutropenia date*			WBC count				
FN*	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N						
FN date*			ANC (/mm ³)				
			Temp (°C)				
Hospitalization due to FN	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N						
G-CSF treatment	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N						
	Drug	Dose	Frequency	Start day	End day	Duration	Date/ ANC nadir
1.	Lenograstim	Mcg Mcg/kg					(/mm ³)
2.	Lenograstim	Mcg Mcg/kg					(/mm ³)
3.	Lenograstim	Mcg Mcg/kg					(/mm ³)
4.		Mcg Mcg/kg					(/mm ³)
ABX	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N						
	Drug	Dose	Frequency	Start day	End day	Duration	
1.							
2.							
3.							

Case report form

Patient No. _____

First diagnosis date: _____

Regimen _____ Cycle _____ Initiation date _____

Chart No.			ID				
疾病改變的狀況: (新的轉移? 疾病惡化? 骨髓 involve?)							
Height	(/ /) cm						
Weight	(/ /) kg		Body surface area	m ²			
Performance status	ECOG: _____ or KPS: _____						
Admission date	/ /		Discharged date	/ /			
Patient status	<input type="checkbox"/> Outpatient / <input type="checkbox"/> Inpatient						
C/T Regimen	D1: _____						
Drug	Dose	Dose/Frequency			Start Day		
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
radiation therapy	Duration: Start date: _____ End date: _____						
Location						Dose	
1.							
2.							
3.							
Previous episodes	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N	Previous episodes FN			<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N		
Neutropenia	次				次		
Delay Cycle (<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N)							
Planned date:		Actual date:				Δ(Planned – Actual)	
Dose reduction (<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N)							
1. Planned dose			1. Actual dose				
Reduction %							
2. Planned dose			2. Actual dose				
Reduction %							
G-CSF prophylaxis <input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N							
	Drug	Dose	Frequency	Start day	End day	Duration	Indication
1.	Lenograstim	Mcg					<input type="checkbox"/> Primary

		Mcg/kg					<input type="checkbox"/> Secondary
2.	Lenograstim	Mcg Mcg/kg					<input type="checkbox"/> Primary <input type="checkbox"/> Secondary

Outcome

[Baseline]	Date :	Date				
Scr/BUN	Hb	Hb				
eGFR	PLT	PLT				
T-bil/D-bil	WBC	WBC				
AST/ALT	Seg/Band	Seg/Band				
LDH	ANC	ANC				
PT prolong	Temp	Temp				
Alb	CEA/CA15-3					
Date						
Hb						
PLT						
WBC						
Seg/Band						
ANC						
Temp						

Neutropenia*	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N
Neutropenia date*	
WBC count	
FN*	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N
FN date*	
ANC (/mm ³)	
Temp (°C)	

Hospitalization due to FN	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N
G-CSF treatment	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N

	Drug	Dose	Frequency	Start day	End day	Duration	Date/ ANC nadir
1.	Lenograstim	Mcg Mcg/kg					(/mm ³)
2.	Lenograstim	Mcg Mcg/kg					(/mm ³)

ABX	<input type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> N
Drug	Dose
1.	
2.	