

初次确诊非小细胞肺癌患者首次化疗后骨髓抑制危险因素的前瞻性研究

高小月^{1,2}, 周彩存¹, 顾芬¹, 侯黎莉²

(1. 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科, 上海 200433; 2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院, 上海 200011)

【摘要】目的 探讨初次确诊为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者,首次吉西他滨联合顺铂(GP)方案化疗后,在其第1个化疗周期发生骨髓抑制的危险因素。**方法** 采用前瞻性研究,最终纳入165例初次确诊NSCLC患者,GP方案首次化疗前采用《基线资料调查表》调查其疾病相关因素,每周定期随访其血红蛋白、白细胞、中性粒细胞、血小板情况并记录,随访至第1个化疗周期结束后,根据是否发生骨髓抑制分为未发生骨髓抑制(63例)和骨髓抑制(102例)两组,分析骨髓抑制的危险因素。**结果** 单因素方差分析显示:未发生骨髓抑制组与骨髓抑制组年龄、手术、TNM分期、合并症、化疗前血红蛋白、白细胞、中性粒细胞、血小板比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic回归分析提示,年龄、TNM分期、合并症、化疗前血红蛋白是骨髓抑制的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 年龄、TNM分期、合并症、化疗前血红蛋白是初次确诊NSCLC首次GP方案化疗后,第1个化疗周期中发生骨髓抑制的独立危险因素。

【关键词】 初次确诊患者;非小细胞肺癌;化疗;骨髓抑制;危险因素

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2018)06-0102-06

Risk factors of myelosuppression after initial chemotherapy in patients with initially diagnosed non-small cell lung cancer: a prospective study

GAO Xiao-yue^{1,2}, ZHOU Cai-cun¹, GU Fen¹, HOU Li-li²

(1. Dept. of Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China;

2. Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

【Abstract】Objective To analyze the risk factors of myelosuppression in patients with initially diagnosed non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing initial chemotherapy. **Methods** One hundred and sixty five patients with initially diagnosed NSCLC were prospectively enrolled in the study. All patients received chemotherapy of gemcitabine/cisplatin (GP) regimen. The hemoglobin, white blood cells, neutrophil and platelets were weekly followed-up until the completion of chemotherapy cycles. The risk factors of myelosuppression after initial chemotherapy were analyzed. **Results** There were 63 cases having no myelosuppression and 102 cases with myelosuppression. There were significant differences in age, surgery, TNM stage, comorbidities, as well as the hemoglobin, leukocytes, neutrophil and platelets levels before chemotherapy between two groups ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, TNM stage, comorbidities and hemoglobin before chemotherapy were risk factors of myelosuppression ($P < 0.05$). **Conclusion** Age, TNM

收稿日期: 2018-03-20

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(16411951900)

作者简介: 高小月(1991—),女,硕士.E-mail: 1198174666@qq.com

通信作者: 侯黎莉.E-mail: houlili1977@hotmail.com

stage, comorbidities and hemoglobin before chemotherapy are independent risk factors of myelosuppression after initial chemotherapy in patients with initially diagnosed Non-small cell lung cancer.

【Key words】 initial diagnosis patient; non-small-cell lung cancer; chemotherapy; myelosuppression; risk factor

肺癌是最常见的癌症,其发病率和死亡率逐年增加,居恶性肿瘤的首位^[1-3]。约85%的肺癌为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),是最常见的类型^[4-5]。虽然近年来,靶向及免疫治疗发展迅速,但化疗在肺癌的治疗过程中仍占重要地位^[6]。化疗会产生较多不良反应,90%以上的化疗药物可出现骨髓抑制,表现为血红蛋白、白细胞和血小板等减少,是最常见且最严重的不良反应^[7],且骨髓抑制可延迟或减缓化疗进程,甚至中止化疗,严重影响患者的后续治疗及生活质量^[8]。目前虽有文献报道骨髓抑制的危险因素,但多为回顾性研究,且鲜见报道初次确诊且首次化疗的NSCLC患者在第1化疗周期中发生骨髓抑制的危险因素,故本研究采用前瞻性研究的方法,且为避免多次化疗及化疗方案对骨髓抑制的影响,以初次确诊且首次吉西他滨联合顺铂(GP)方案化疗的NSCLC患者为研究对象,探讨第1个化疗周期中骨髓抑制的危险因素,为骨髓抑制的预测及预防提供依据,以期在第1个化疗周期时便可预防并减少骨髓抑制的发生,保证后续化疗的顺利进行。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2017年12月同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科初次确诊为NSCLC,拟行GP方案首次化疗的患者。纳入标准:(1)经病理或细胞学证实,符合中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)^[9],初次确诊为NSCLC;(2)按照美国国家综合癌症网络(NCCN, National Comprehensive Cancer Network)临床实践指南: NSCLC明确为TNM分期^[10];(3)拟采用GP方案首次化疗;(4)化疗前肝肾功能、心电图均在正常范围,无严重骨髓、心、脑等器质性损害;(5)生活质量评分(Kamofsky评分)60分以上;(6)知晓病情并签署知情同意书,自愿参加本研究。排除标准:(1)化

疗前血细胞计数已发生Ⅱ级及以上骨髓抑制,暂缓化疗者;(2)语言沟通障碍、理解力差;(3)精神病患者,或不能自主和切题回答问题者。剔除标准:(1)第1化疗周期内进行中药治疗者;(2)未每周定期检查血常规者;(3)随访过程中失访者。

本研究初始纳入180例研究对象,最终完成一整个化疗周期随访者165例。未发生骨髓抑制组63例,年龄38~75岁,平均(60.40±8.04)岁;骨髓抑制组102例,年龄41~76岁,平均(63.16±7.44)岁。165例研究对象中,男146例,女19例;肺癌家族史无143例,有22例;过敏史无152例,有13例;吸烟史有152例,无13例;吸烟指数(每日烟支数×吸烟年数)≤400为22例,400~1000为95例,>1000为48例;有饮酒史130例,无35例;腺癌17例,鳞癌103例,其他45例;TNM分期Ⅰ期17例,Ⅱ期41例,Ⅲ期60例,Ⅳ期47例;有骨转移25例,无140例;未手术127例,手术38例;有糖尿病、高血压等合并症48例,无合并症117例;化疗前血红蛋白正常者122例,异常者43例;白细胞正常者126例,异常者39例;中性粒细胞正常值145例,异常者20例;血小板正常者113例,异常者52例。

1.2 治疗方法

所有患者均给予GP方案化疗,具体方案为吉西他滨以1000 mg/m²的剂量,第1、8天静脉滴注;顺铂以75 mg/m²的剂量,分第1、2、3天静脉滴注(避光),21 d为1个化疗周期。所有患者化疗前均检验血常规,血常规符合化疗指标者方可实施化疗,否则暂缓化疗。化疗时给予水化,并常规给予5-HT₃受体拮抗剂预防恶心呕吐等化疗不良反应,出院后告知患者每周检验一次血常规,如出现Ⅲ度及以上骨髓抑制,及时对症治疗。

1.3 调查及随访方法

首次化疗前,由本研究者采用统一问卷用语,向研究对象解释研究目的、内容及意义,采用自行设计的《基线资料调查表》,并结合病历,完善相关信息。

检查各项目无漏后,回收问卷。

1.3.1 基线资料调查表 包括性别、年龄、吸烟史、吸烟指数、饮酒史、家族史、过敏史、病理分型、TNM 分期、化疗前是否手术、有无骨转移、有无合并症、化疗前血常规等。

1.3.2 随访 采用门诊、电话和微信随访的方式每周定期随访患者的血红蛋白、白细胞、中性粒细胞、血小板计数并记录,随访至 1 个化疗周期结束。

1.4 评定标准

按照美国国立癌症研究院常见不良反应事件评价标准 4.03 版^[11](National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03, CTCAE v4.03)评定骨髓抑制等级,以 4 项指标中等级最高的 1 项记为相应的骨髓抑制等级,并以整个化疗周期中每位患者出现的骨髓抑制最高分级纳入统计分析,见表 1。

表 1 CTCAE v4.03 骨髓抑制分级评定标准
Tab.1 CTCAE v4.03 myelosuppression grading criteria

检测指标	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	正常范围	正常值下线~100	100~80	<80 g/L 需输血治疗	危及生命,需紧急治疗
白细胞(×10 ⁹)/L ⁻¹)	正常范围	正常值下线~3.0	3.0~2.0	2.0~1.0	<1.0
中性粒细胞(×10 ⁹)/L ⁻¹)	正常范围	正常值下线~1.5	1.5~1.0	1.0~0.5	<0.5
血小板(×10 ⁹)/L ⁻¹)	正常范围	正常值下线~75.0	75.0~50.0	50.0~25.0	<25.0

1.5 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行统计分析。计数资料以频数、百分比表示;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;采用 χ^2 检验进行单因素分析,二元 Logistics 回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 初次确诊且首次 GP 方案化疗后第 1 个化疗周期中骨髓抑制的发生情况

初始纳入 180 例患者,第 1 个化疗周期随访后,最终纳入 165 例,其中,因随访期间服用中药 6 例、未每周定期检查血常规 6 例、通信失访 3 例。未发生骨髓抑制组 63 例,骨髓抑制组 102 例,发生率为 61.8%,其中骨髓抑制 I 级 47 例,占发生骨髓抑制的 46.1%,II 级 39 例,占 38.2%,III 级 14 例,占 13.7%,IV 级 2 例,占 2.0%。

2.2 第 1 个化疗周期骨髓抑制危险因素的单因素分析

采用 χ^2 检验对各危险因素进行分析,性别、过敏史、吸烟史、饮酒史、病理分型、骨转移比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),年龄、手术、TNM 分期、合并症、化疗前血红蛋白、化疗前中性粒细胞、化疗前白细胞、化疗前血小板比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 第 1 个化疗周期骨髓抑制危险因素的单因素分析
Tab.2 Univariate factor analysis of risk factors of myelosuppression in the first chemotherapy

危险因素	未发生骨髓抑制组	骨髓抑制组	χ^2	P
性别				
男	52(35.6%)	94(64.4%)	3.535	0.060
女	11(57.9%)	8(42.1%)		
年龄				
≤60 岁	35(59.3%)	24(40.7%)	17.389	<0.01
>60 岁	28(26.4%)	78(73.6%)		
过敏史				
无	56(36.8%)	96(63.2%)	1.467	0.226
有	7(53.8%)	6(46.2%)		
吸烟史				
无	8(61.5%)	5(38.5%)	3.262	0.071
有	55(36.2%)	97(63.8%)		
饮酒史				
无	12(34.3%)	23(65.7%)	0.286	0.593
有	51(39.2%)	79(60.8%)		
手术				
否	42(33.1%)	85(66.9%)	6.103	0.013
是	21(55.3%)	17(44.7%)		
病理分型				
腺癌	7(41.2%)	10(58.8%)	0.007	0.933
鳞癌	38(36.9%)	65(63.1%)		
其他 NSCLC	18(40.0%)	27(60.0%)		
TNM 分期				
I 期	11(64.7%)	6(35.3%)	17.834	<0.01

(续表 2)

危险因素	未发生骨髓抑制组	骨髓抑制组	χ^2	P
II 期	25(61.0%)	16(39.0%)		
III 期	16(26.7%)	44(73.3%)		
IV 期	11(23.4%)	36(76.6%)		
骨转移				
无	56(40.0%)	84(60.0%)	1.294	0.255
有	7(28.0%)	18(72.0%)		
合并症				
无	54(46.2%)	63(53.8%)	10.829	0.001
有	9(18.8%)	39(81.2%)		
化疗前血红蛋白				
正常	55(45.1%)	67(54.9%)	9.443	0.002
异常	8(18.6%)	35(81.4%)		
化疗前白细胞				
正常	55(43.7%)	71(56.3%)	6.755	0.009
异常	8(20.5%)	31(79.5%)		
化疗前中性粒细胞				
正常	60(41.4%)	85(58.6%)	5.182	0.023
异常	3(15.0%)	17(85.0%)		
化疗前血小板				
正常	49(43.4%)	64(56.6%)	4.078	0.043
异常	14(26.9%)	38(73.1%)		

2.3 初次确诊 NSCLC 患者第 1 个化疗周期中骨髓抑制危险因素的多因素分析

以是否发生骨髓抑制为因变量,单因素分析中有统计学意义的年龄、手术、TNM 分期、合并症、化疗前血红蛋白、化疗前白细胞、化疗前中性粒细胞、

化疗前血小板为自变量,进行 Logistic 回归分析,变量赋值表如表 3 所示。Logistic 回归分析结果显示,年龄、TNM 分期、合并症、化疗前血红蛋白是其危险因素。年龄>60 岁的患者,发生骨髓抑制的风险更高(OR=2.743,95%CI 为 1.171~6.424);TNM 分期越大,发生骨髓抑制的风险越高,III 期发生骨髓抑制的风险高于 I 期(OR=7.328,95%CI 为 1.696~31.665),IV 期发生骨髓抑制的风险高于 I 期(OR=6.504,95%CI 为 1.340~31.555),但 II 期发生骨髓抑制与 I 期相比,差异无统计学意义(P>0.05);有合并症的患者发生骨髓抑制的风险更高(OR=3.663,95%CI 为 1.439~9.324);化疗前血红蛋白异常发生骨髓抑制的风险较高(OR=2.739,95%CI 为 1.034~7.257),见表 4。

表 3 变量赋值表
Tab.3 Variable assignment situation

变量名	赋值
骨髓抑制	1="未发生骨髓抑制";2="骨髓抑制"
年龄	1="≤60岁";2=">60岁"
手术	1="未手术";2="手术"
TNM 分期	1="I期";2="II期";3="III期";4="IV期"
合并症	1="无";2="有"
化疗前血红蛋白	1="正常";2="异常"
化疗前白细胞	1="正常";2="异常"
化疗前中性粒细胞	1="正常";2="异常"
化疗前血小板	1="正常";2="异常"

表 4 第 1 个化疗周期骨髓抑制危险因素的多因素分析结果

Tab.4 Logistic multivariate analysis of risk factors of myelosuppression in the first chemotherapy

指标	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	1.009	0.434	5.402	0.020	2.743	1.171~6.424
手术	0.059	0.527	0.013	0.911	1.061	0.377~2.982
TNM 分期						
I 期*			8.515	0.036		
II 期	1.027	0.744	1.907	0.167	2.792	0.650~11.991
III 期	1.992	0.747	7.116	0.008	7.328	1.696~31.665
IV 期	1.872	0.806	5.399	0.020	6.504	1.340~31.555
合并症	1.298	0.477	7.416	0.006	3.663	1.439~9.324
化疗前血红蛋白	1.008	0.497	4.110	0.043	2.739	1.034~7.257
化疗前白细胞	0.345	0.595	0.336	0.562	1.412	0.440~4.533
化疗前中性粒细胞	1.478	0.878	2.833	0.092	4.385	0.784~24.512
化疗前血小板	0.597	0.434	1.898	0.168	1.817	0.777~4.252
常量	-4.944	1.462	11.427	0.001	0.007	

* TNM 分期自动生成哑变量,以 I 期为参考类别

3 讨 论

3.1 初次确诊且首次化疗患者骨髓抑制的危险因素更具针对性

有研究^[12]显示,治疗天数长、化疗次数多,体内蓄积的药物量就多,血液毒性便会增加,所以本研究为避免多次化疗导致化疗药物在机体的累积效应、以及不同化疗药物所致血液毒性的不同,以初次确诊且首次化疗,化疗方案为 GP 的 NSCLC 患者为研究对象,确保研究的准确性及针对性。另外,虽有文献^[13-14]报道骨髓抑制的危险因素,但多为回顾性研究,本研究采用前瞻性研究,对患者的第 1 个化疗周期进行随访,使研究结果更具针对性。

3.2 初确诊 NSCLC 患者第 1 个化疗周期中重度骨髓抑制的发生率较低

本研究显示,初次确诊且首次 GP 方案化疗的 NSCLC 患者,Ⅰ、Ⅱ级骨髓抑制的发生率为 52.1%,Ⅲ、Ⅳ级骨髓抑制的发生率为 9.7%。研究^[15]报道,GP 方案化疗时,Ⅲ级和Ⅳ级白细胞减少症的发生率为 67%、血小板减少症的发生率为 61%。另有研究^[16]表明,GP 方案化疗后Ⅲ级和Ⅳ级中性粒细胞减少、血小板减少和血红蛋白减少的发生率分别为 58%、65%、30%;另有报道 16% 的患者出现Ⅲ级和Ⅳ级血小板减少,35% 的患者出现Ⅲ级和Ⅳ级中性粒细胞减少^[17]。这些研究报道的均为重度骨髓抑制,且研究对象为晚期 NSCLC 患者。本研究Ⅲ级、Ⅳ级重度骨髓抑制的发生率为 9.7%,低于其他报道,可能与本研究以初次确诊的 NSCLC 为研究对象,且第 1 次化疗有关。

3.3 首次化疗患者骨髓抑制的危险因素异于多次化疗的患者

Logistic 回归示,年龄、TNM 分期、合并症、化疗前血红蛋白是其危险因素。大于 60 岁的患者发生骨髓抑制的风险较高,可能为年龄偏大的患者,机体功能下降,骨髓造血功能减弱,或对不良反应耐受性差,国外研究^[18]亦表明年龄偏大是骨髓抑制的危险因素。TNM 分期是首次化疗后骨髓抑制的高危险因素,与临床报道^[19]中多次化疗一致,Ⅳ期的晚期 NSCLC 患者出现淋巴结、骨等部位的转移,相比早期 NSCLC 患者更易发生骨髓抑制,但骨转移并未纳入风险模型中,有待进一步验证。高血压、糖尿病

等合并症的患者,首次化疗后发生骨髓抑制的风险较高,不同于报道中多次化疗后骨髓抑制的危险因素^[12,20]。另有研究^[21]表明,化疗次数亦与 NSCLC 患者的预后及生存期相关,提示首次化疗与多次化疗的区别。骨髓以及造血微环境的损害,会导致造血干细胞功能受损,阻碍造血恢复,导致骨髓抑制的发生^[22],本研究显示,化疗前血红蛋白异常,发生骨髓抑制的风险较高,可能与此有关。因化疗前血细胞情况属于本研究的危险因素之一,故纳入了化疗前稍低于正常值但可实施化疗的患者。另有研究^[23-24]表明,第 1 个化疗周期时血细胞计数降低是发生骨髓抑制的危险因素,与本研究一致,提示可根据其血象预测骨髓抑制的发生,及早进行预防及干预。

3.4 高危人群可在首次化疗前使用预防性药物

有研究^[18,25]表明,预防性使用集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)能有效降低血象细胞的减少,并有效减少其并发症的发生,且第 1 个化疗周期开始前预防使用 CSF,对减少血液毒性和促进全剂量后续化疗至关重要^[26],所以本研究预测的第 1 个化疗周期骨髓抑制的危险因素,可对高危人群及时进行预防,保证后续化疗的顺利进行。另外,预防性使用促血小板生成素、促红细胞生成素及其他细胞因子如 IL-11 等,也可降低骨髓抑制,但临床中不常规预防,故可根据此危险因素模型,化疗前评估为高危人群的患者,在其首次化疗前使用 CSF 等,避免医疗资源的浪费及医疗成本的增高^[27]。

综上所述,第 1 个化疗周期中,年龄>60 岁,有高血压、糖尿病等合并症,化疗前血红蛋白异常, TNM 分期为Ⅲ期、Ⅳ期的初次确诊 NSCLC 患者是骨髓抑制的高危人群。因此,医务工作者应在首次化疗前进行评估,针对高危人群在化疗开始前使用 CSF 等药物,并在化疗周期中严密观察,预防、降低骨髓抑制的发生,保证后续化疗的顺利进行。在本研究中,Ⅲ级、Ⅳ级骨髓抑制的样本量较小,为避免统计偏差,未对骨髓抑制的等级进行 Logistic 回归分析,后期将扩大样本量,并在高危人群首次化疗前,使用 CSF 等药物,以证实结果的科学性、可靠性。

【参考文献】

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer Statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115 - 132.
- [2] ZHI X Y, ZOU X N, HU M, et al. Increased lung cancer mortality rates in the Chinese population from 1973 - 1975 to 2004 - 2005: an adverse health effect from exposure to smoking [J]. *Cancer*, 2015, 121 (S17): 3107 - 3112.
- [3] CHEN W, ZHENG R, ZENG H, et al. Epidemiology of lung cancer in China [J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6 (2): 209 - 215.
- [4] GOLDSTRAW P, BALL D, JETT J R, et al. Non-small-cell lung cancer [J]. *Lancet*, 2011, 378 (9804): 1727 - 1240.
- [5] DELA CRUZ C S, TANOUE L T, MATTHAY R A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention [J]. *Clin Chest Med*, 2011, 32(4): 605 - 644.
- [6] 张国伟,王慧娟,张米娜,等.靶向治疗背景下非小细胞肺癌传统化疗的地位与发展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2015(9): 587 - 591.
- [7] 周彩存.肺部肿瘤学 [M].北京:科学出版社,2016.
- [8] 谢嵩,魏长生.肿瘤化疗患者骨髓抑制发生情况调查与分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2010, 27(s1): 1219 - 1221.
- [9] 支修益,石远凯,于金明.中国原发性肺癌诊疗规范 (2015年版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67 - 78.
- [10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for patients-lung cancer-Non-Small Cell Lung Cancer [EB/OL]. <http://www.nccn.org/patients/guidelines/lung-nscl/22/>.
- [11] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 [EB/OL]. <http://www.cancer.gov/types/lung>.
- [12] 袁蕾.肺癌化疗后骨髓抑制反应危险因素分析 [D].大连:大连医科大学,2010.
- [13] 朱青,徐丽华.抗肿瘤药致骨髓抑制的相关因素分析 [J]. *药学与临床研究*, 2015, 23(1): 68 - 70.
- [14] 雷彬花,郑国宝.非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制危险因素分析及预测性模型的建立 [J]. *临床医药文献杂志(电子版)*, 2015, 2(36): 7378 - 7379.
- [15] HUISMAN C, GIACCONE G, VAN GROENINGEN C J, et al. Combination of gemcitabine and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study with emphasis on scheduling [J]. *Lung Cancer*, 2001, 33(2-3): 267 - 275.
- [16] JASSEM J, KRZAKOWSKI M, ROSZKOWSKI K, et al. A phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: clinical outcomes and quality of life [J]. *Lung Cancer*, 2002, 35(1): 73 - 79.
- [17] CORTESI E, RAMPONI S, CORONA M, et al. Decreased myelotoxicity of gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with cisplatin infusion on day 15 [J]. *Lung Cancer*, 2001, 31 (2/3): 271 - 276.
- [18] AAPRO M S, CAMERON D A, PETTENGELL R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(15): 2433 - 2453.
- [19] 徐西岳,朱新群,刘小静.妇科恶性肿瘤患者 TC 方案化疗后发生重度骨髓抑制的影响因素 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2016, 51(5): 657 - 660.
- [20] 牛丽满,王德华.宫颈癌同步放化疗骨髓抑制的相关因素分析 [J]. *天津医科大学学报*, 2013, 19(1): 48 - 51.
- [21] 蒯逸琴,倪健,唐峰,等. III a 期单站纵隔淋巴结肿大 NSCLC 患者术后生存分析 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2017, 38(2): 69 - 74, 78.
- [22] 陈娟娟. Notch 重组配体 D1R 在促进造血重建中的作用与机理 [D].西安:第四军医大学,2015.
- [23] DANG C T, FORNIER M N, HUDIS C A. Risk models for neutropenia in patients with breast cancer [J]. *Oncology*, 2003, 17(11): 14 - 20.
- [24] RIVERA E, HAIM ERDER M, FRIDMAN M, et al. First-cycle absolute neutrophil count can be used to improve chemotherapy-dose delivery and reduce the risk of febrile neutropenia in patients receiving adjuvant therapy: a validation study [J]. *Breast Cancer Res*, 2003, 5(5): R114 - 120.
- [25] DALE D. Current management of chemotherapy-induced neutropenia: the role of colony-stimulating factors [J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(4 Suppl 13): 3 - 9.
- [26] BALDUCCI L. Myelosuppression and its consequences in elderly patients with cancer [J]. *Oncology*, 2003, 17 (11): 27 - 32.
- [27] RADER M. Granulocyte colony-stimulating factor use in patients with chemotherapy-induced neutropenia: clinical and economic benefits [J]. *Oncology*, 2006, 20 (4): 16 - 21.