

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™ (NCCN ガイドライン™)

骨髄増殖因子

2011 年第 1 版
NCCN org.

つづく

日本語訳：NPO法人 日本乳がん情報ネットワーク

* Jeffrey Crawford, MD/Chair † ‡
DukeCancer Center

Jeffrey Allen, MD †
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee Cancer
Institute.

James Armitage, MD †
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Douglas W. Blayney, MD †
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Spero R. Cataland, MD ‡
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center-James Cancer Hospital and
Solove Research Institute

Mark L. Heaney, MD, PhD † ‡ †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Sally Htoy, PharmD Σ
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Susan Hudock, PharmD Σ
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins

Dwight D. Kloth, PharmD Σ
Fox Chase Cancer Center

David J. Kuter, MD, DPhil † ‡
Massachusetts General Hospital Cancer
Center

Gary H. Lyman, MD, MPH † ‡
Duke Center Institute

Brandon McMahon, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

David P. Steensma, MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center

Saroj Vadhan-Raj, MD †
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Peter Westervelt, MD, PhD †
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington University School
of Medicine

Michael Westmoreland, PharmD Σ
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

NCCN
Mary Dwyer, MS
Maria Ho, PhD

つづく

[NCCN 骨髄増殖因子委員会 委員名リスト](#)[ガイドライン更新事項の要約](#)[評価、リスクアセスメントおよび予防的治療 \(MGF-1\)](#)[二次以降の化学療法サイクルの前に行われる評価 \(MGF-2\)](#)[発熱性好中球減少症に対する CSF の治療的使用 \(MGF-3\)](#)[病状および化学療法レジメンの例ならびに発熱性好中球減少症のリスク \(MGF-A\)](#)[発熱性好中球減少症を発症する患者リスク要因 \(MGF-B\)](#)[発熱性好中球減少症の予防および治療ならびに予定投与量維持のための骨髄増殖因子 \(MGF-C\)](#)[増殖因子の毒性リスク \(MGF-D\)](#)[臨床成績不良または感染症関連合併症発現に関する患者側危険因子 \(MGF-E\)](#)

臨床試験：NCCN は、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

NCCN 加盟施設での臨床試験をオンラインで探す。

[こちらをクリック](#)：

http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN エビデンスおよびコンセンサス分類：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー 2A である。

NCCN エビデンスおよびコンセンサス分類を参照

NCCN ガイドライン™は、現在受け入れられている治療アプローチに関する、科学的証拠および著者らの合意を記載したものである。本ガイドラインの適用または閲覧を希望する臨床医家には、患者の管理・治療の確定に際して個々の臨床状況において医学上の判断を自主的に下すことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、および適用に関していかなる種類の表明および保証も行わず、適用や使用に対していかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は NCCN®に属するものとする。無断複写・複製・転載を禁ず。本ガイドラインおよびその図解は、NCCN からの書面による明示の許可なしには、いかなる形式においても転載してはならない。©2011

NCCN 骨髄増殖因子ガイドライン 2010 年第 1 版から 2011 年第 1 版への更新事項を以下にまとめる：

MGF-1

- 脚注「f」を次の通り変更した—「本表は、固形腫瘍および非骨髄性悪性腫瘍に対する最初の化学療法サイクルから始まる予防に適用される」。
- 脚注「h」に次の 3 つ目の文を追加した—「一次 G-CSF 支持療法を併用した、あるいは併用しない化学療法を受け、最低 2 年間の追跡を受けた患者を対象とした無作為化臨床試験の系統的レビューから、AML/MDS の相対および絶対リスクがそれぞれ 1.92 および 0.41% 増加したことが報告された。平均 5 年間追跡したところ、全死因死亡の相対リスクおよび絶対リスクはそれぞれ 0.897 および 3.40% 減少し、減少率は G-CSF 支持療法を用いた化学療法の相対総投与量と関連した (Lyman GH、Dale DC、Wolff DA ら、J Clin Oncol 2010; 28: 2914-2924)」。

MGF-A 1/5

- 発熱性好中球減少症リスクの高いレジメンに、非ホジキンリンパ腫に対する以下を追加した。
 - 17p 欠失を伴う再発／難治性 CLL のための CFAR (シクロホスファミド、フルダラビン、アレムツズマブ、リツキシマブ)

MGF-A 2/5

- 発熱性好中球減少症リスクが中等度のレジメンに、以下を追加した。
 - 非ホジキンリンパ腫で、CHOP+リツキシマブに、「ドキシソルビシンに代えてペグ化リポソームドキシソルビシンまたはミトキサントロンを用いたレジメンを含む」を追加した。
 - 前立腺癌治療のためのカバジタキセルおよび対応する脚注「カバジタキセルに関する公表済みの結果によると、発熱性好中球減少症の発現率は 8%、好中球減少症による死亡も報告された。高リスクの臨床的特徴を示す患者には、G-CSF を用いた一次予防を考えるべきである。

MGF-D

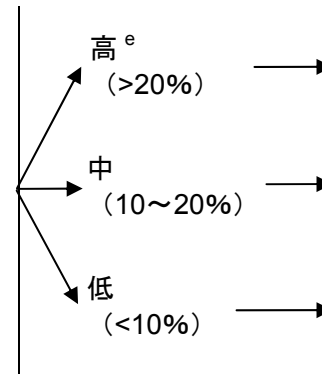
- フィルグラスチム、「警告」の下に「MDS および AML (詳細は、MS-2、MS-3 および MS-7 ページの解説を参照)」を加えた。

最初の化学療法
サイクルの前に
行われる評価^a

固形腫瘍および
非骨髄性悪性疾
患の成人患者に
おける化学療法
後の発熱性好中
球減少症リスク
を評価^b

発熱性好中球減少症に対す
るリスクアセスメント^c

- 疾患
- 化学療法レジメン^d
 - High dose (高用量) 療法
 - Dose dense (短投与間隔) 療法
 - Standard dose (標準用量) 療法
- 患者リスク要因^d
- 治療目的
(治癒的 vs 対症的)



CSF の発熱性好中球減少症に対する予防的使用^{c,f,g}

根治的/ 補助的	化学療法の目的	
	生存期間の延長/ 生活の質改善	症状管理/ 生活の質改善
CSF (カテゴリー1) _i	CSF (カテゴリー1) _i	CSF ^k
CSF を考慮	CSF を考慮 ^k	CSF を考慮 ^k
CSF を用いない _j	CSF を用いない	CSF を用いない

二次以降の化学療法
サイクルに先立っ
て行われる評価を参
照 (MGF-2)

CSF=コロニー刺激因子

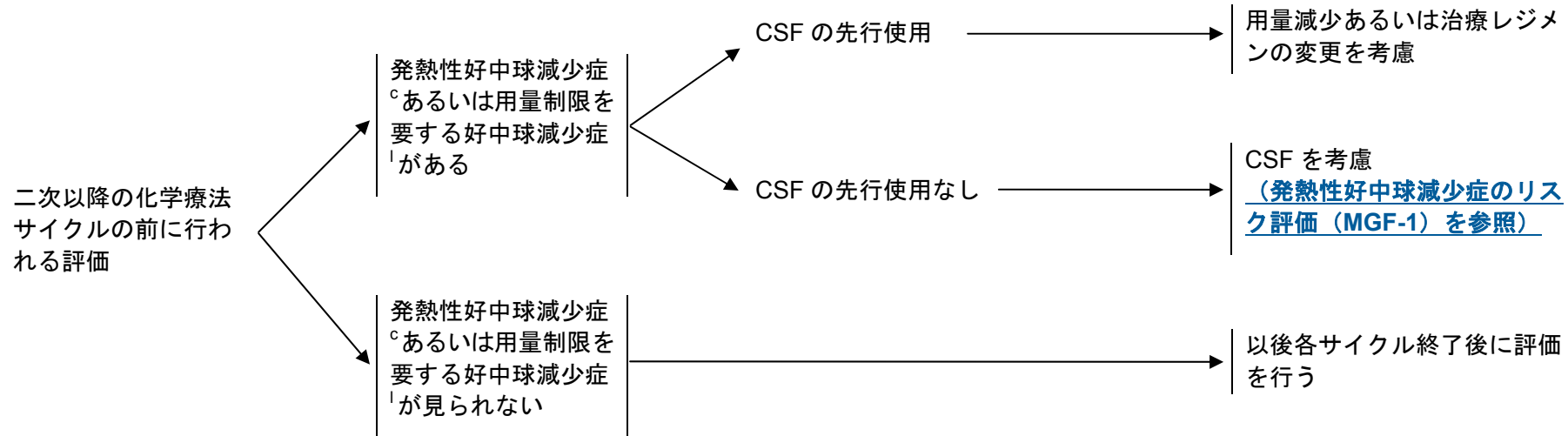
^a NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインは成人患者に関して作成された。
^b 骨髄異形成症候群に増殖因子を使用する場合、[NCCN 骨髄異形成ガイドラインを参照](#)。急性骨髄性白血病に増殖因子を使用する場合、[NCCN 急性骨髄性白血病ガイドラインを参照](#)。
^c 発熱性好中球減少症は、単回測定した体温 (口腔温) が 38.3°C 以上または 38.0°C 以上が 1 時間続くことと定義する。好中球減少症は、好中球数が 500/μl 未満または 1,000/μl かつ以後 48 時間で 500/μl 以下に低下することが予想される場合と定義する。[NCCN 癌関連感染症の予防および治療ガイドラインを参照](#)。
^d 患者のリスクを分類するには、多数の要因を評価する必要がある。例えば化学療法レジメンの種類 ([MGF-A を参照](#)) および患者リスク要因 ([MGF-B を参照](#)) などがあげられる。
^e 患者が高リスクであると判断する一つの基準は、直前のサイクルにおいて好中球減少症の合併症が発現しており、用量強度を低下させる予定がないことである。
^f 本表は、固形腫瘍および非骨髄性悪性腫瘍に対する化学療法の最初のサイクルの予防に適用される。[\(MGF-C 参照\)](#)
^g [増殖因子に伴う毒性リスクを参照 \(MGF-D\)。](#)

^h アントラサイクリンおよびアルキル化剤用量、照射線量および照射野サイズならびにコロニー刺激因子使用が、これらの薬剤投与や治療を受けた患者における僅かな白血病および MDS リスク増大に及ぼす交絡作用の大きさについては、現在のところ定量的に評価されていない。疫学試験から、これによる白血病および MDS の相対的なリスクが示唆されている。一次 G-CSF 支持療法を併用した、あるいは併用しない化学療法を受け、最低 2 年間の追跡を受けた患者を対象とした無作為化臨床試験の系統的レビューから、AML/MDS の相対および絶対リスクがそれぞれ 1.92% および 0.41% 増加したことが報告された。平均 5 年間追跡したところ、全死因死亡の相対リスクおよび絶対リスクはそれぞれ 0.897% および 3.40% 減少し、減少率は G-CSF 支持療法を用いた化学療法の相対総投与量と相関した (Lyman GH, Dale DC, Wolff DA ら, J Clin Oncol 2010; 28: 2914-2924)。
ⁱ G-CSF には、治療中の発熱性好中球減少症、入院、抗生物質静注リスクを軽減するカテゴリー 1 の証拠がある。G-CSF について、治療中の感染症関連死を軽減するカテゴリー 2A の証拠がある。(詳細は解説を参照)。
^j 患者に、死を含む発熱性好中球減少症による重度の医療的影響の高い深刻なリスクがある場合にのみ CSF を考慮すること。
^k この状況での CSF 使用は難しい決断であり、医師と患者の間で、慎重な議論がなされる必要がある。もし患者側リスク因子からリスクが 10~20% と判定されるならば、CSF は妥当である。しかし、リスクが化学療法レジメンに起因するならば、有益性が同等の場合、骨髄抑制の少ない化学療法、あるいは減量といった別な方法を試すべきである。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー 2A である
 臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

二次以降の化学療法サイクル
の前に行われる評価

二次予防

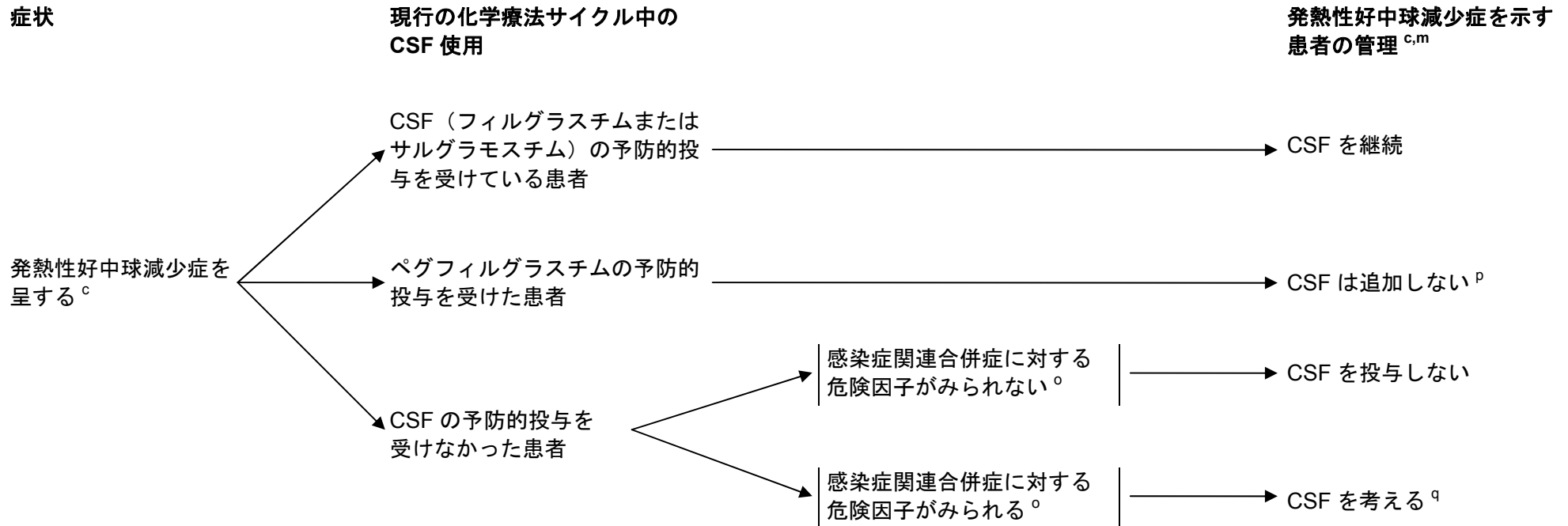


c 発熱性好中球減少症は、単回測定した体温（口腔温）が 38.3°C 以上または 38.0°C 以上が 1 時間続くことと定義する。好中球減少症は、好中球数が 500/μl 未満または 1,000/μl かつ以後 48 時間で 500/μl 以下に低下することが予想される場合と定義する。[NCCN 癌関連感染症の予防および治療ガイドラインを参照](#)。

l 用量制限を要する好中球減少とは、最低値またはその他の点では予定された化学療法用量に影響を及ぼすかもしれない投与当日の数値と考えられる。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

発熱性好中球減少症に対する CSF の治療的使用^{c,m,n}

c 発熱性好中球減少症は、単回測定した体温（口腔温）が 38.3℃以上または 38.0℃以上が 1 時間続くことと定義する。好中球減少症は、好中球数が 500/ μ l 未満または 1,000/ μ l かつ以後 48 時間で 500/ μ l 以下に低下することが予想される場合と定義する。[NCCN 癌関連感染症の予防および治療ガイドラインを参照。](#)

m 発熱および好中球減少症に対する抗生物質投与勧告については、[NCCN 癌関連感染症の予防および治療ガイドラインを参照。](#)

n この治療的状況における CSF 使用の決定については、議論のあるところである。詳細は解説を参照。

o [臨床成績不良または感染症関連合併症発現に関する患者側危険因子 \(MGF-E\)](#)

p 既にペグフィルグラスチムの予防的投与を受けた患者における発熱性好中球減少症のためのフィルグラスチムの治療的使用を検討した試験はない。しかし、ペグフィルグラスチムの薬物動態データから、好中球減少症発症中の濃度は高いことが示され、CSF 追加が有益ではないことが示唆される。

q 詳細は解説を参照。治療目的でのペグフィルグラスチムのデータはない。フィルグラスチムまたはサルグラモスチムのいずれも、[発熱性好中球減少症の予防および治療ならびに予定投与量維持のための骨髄増殖因子 \(MGF-C\)](#) に概説された通りの初期用量で使用し、好中球数が回復したら中止すべきである。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

発熱性好中球減少症リスクの高い (>20%) 病状および化学療法レジメンの例

- このリストは包括的なものではなく、他にも発熱性好中球減少症を発生させる高リスクの薬剤/レジメンが存在する。
- 厳密に言えば、リスクは薬剤、用量および治療状況（未治療患者か、多くの治療を受けてきた患者かなど）を含む（[MGF-1 参照](#)）。
- 化学療法レジメンのタイプはリスクアセスメントの一要素に過ぎない。
（[発熱性好中球減少症を発症する患者リスク要因（MGF-B）参照](#)）

• ペグフィルグラスチムは、投与期間が2週間未満の投与方法では、有益性が報告されていない。

• 注：各レジメンにリストされた参考文献は、臨床試験において発熱性好中球減少症に対して検討された特定の患者群、方法およびデータ収集による限界がある。

膀胱癌

- MVAC（メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン）（ネオアジュバント、アジュバント、転移性）¹

乳癌

- ドセタキセル+トラスツマブ（転移性または再発性）²
- Dose-denseAC→T*（ドキソルビシン、シクロホスファミド、パクリタキセル）（アジュバント）³
- AT（ドキソルビシン、パクリタキセル）（転移性または再発性）⁴
- AT（ドキソルビシン、ドセタキセル）（転移性または再発性）⁵
- TAC（ドセタキセル、ドキソルビシン、シクロホスファミド）（アジュバント）⁶

食道癌および胃癌

- ドセタキセル/シスプラチン/フルオロウラシル⁷

ホジキンリンパ腫

- BEACOPP（ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン）⁸

腎癌

- ドキソルビシン/ゲムシタビン⁹

非ホジキンリンパ腫

- CFAR（シクロホスファミド、フルダラビン、アレムツマブ、リツキシマブ）（17p 欠失を伴う CLL、再発性/難治性）^{10,11}
- ICE（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、末梢 T 細胞リンパ腫、セカンドライン、サルベージ）¹²
- RICE*（リツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）¹³
- CHOP-14*（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン）¹⁴
- MINE（メスナ、イホスファミド、ノバントロンおよびエトポシド）（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫、セカンドライン、難治性）¹⁵
- DHAP（デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン）（末梢性 T 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、セカンドライン）¹⁶
- ESHAP（エトポシド、メチルプレドニゾン、シスプラチン、シタラビン）（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫、セカンドライン、難治性）¹⁷

* 一般的に、用量強度の高いレジメンでは、化学療法剤を投与するときに増殖因子の支持的投与が必要である。

- HyperCVAD+リツキシマブ（シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン+リツキシマブ）^{18,19}

メラノーマ

- ダカルバジンを含む併用療法（ダカルバジン、シスプラチン、ビンブラスチン）（進行性、転移性または再発性）²⁰
- IL-2、インターフェロン α とのダカルバジン併用療法（ダカルバジン、シスプラチン、ビンブラスチン、IL-2、インターフェロン α）（進行性、転移性または再発性）²⁰

多発性骨髄腫

- HyperCVAD 変法²¹

骨髄異形成症候群

- ウサギ抗胸腺細胞グロブリン/シクロスポリン²²
- デシタビン²³

卵巣癌

- トボテカン²⁴
- パクリタキセル²⁵
- ドセタキセル²⁶

肉腫

- MAID（メスナ、ドキソルビシン、イホスファミド、ダカルバジン）²⁷
- ドキソルビシン²⁸

小細胞肺癌

- トボテカン²⁹

精巣癌

- VeIP（ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン）³⁰
- VIP（エトポシド、イホスファミド、シスプラチン）
- BEP（ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン）
- TIP（パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチン）³¹

[中等度発熱性好中球減少症リスクの病状および化学療法レジメン（MGF-A 2/5）を参照。](#)
[化学療法レジメン参考文献（MGF-A 3/5）を参照](#)

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ-2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

他にも発熱性好中球減少症リスクが中等度（10～20%）の病状および化学療法レジメンの例

- このリストは包括的なものではなく、発熱性好中球減少症を発生させる中等度リスクの薬剤/レジメンが存在する。
- 厳密に言えば、リスクは薬剤、用量および治療状況（未治療患者か、多くの治療を受けてきた患者かなど）を含む（[MGF-1 参照](#)）。
- 化学療法レジメンのタイプはリスクアセスメントの一要素に過ぎない。
（[発熱性好中球減少症を発症する患者リスク要因（MGF-B）参照](#)）

- ペグフィルグラステムは、投与期間が2週間未満の投与方法では、有益性が報告されていない。
- 注：各レジメンにリストされた参考文献は、臨床試験において発熱性好中球減少症に対して検討された特定の患者群、方法およびデータ収集による制限を受ける。

不顕性の原発性腺癌

- ゲムシタビン、ドセタキセル³²

乳癌

- ドセタキセル 21 日間隔³³
- エピルビシン（アジュバント）³⁴
- エピルビシン+逐次的シクロホスファミド+メソトレキセート+5-フルオロウラシル（アジュバント）³⁴
- 古典的 CMF（シクロホスファミド、メソトレキセート、フルオロウラシル）（アジュバント）³⁴
- AC（ドキソルビシン、シクロホスファミド）+逐次ドセタキセル（アジュバント）（タキサン部分のみ）³⁵
- AC+逐次ドセタキセル+トラスツズマブ（アジュバント）³⁶
- FEC（フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド）+逐次ドセタキセル³⁷
- パクリタキセル、21 日間隔（転移性または再発性）³⁸
- ビンブラスチン（転移性または再発性）³⁹

子宮頸癌

- シスプラチン+トポテカン（再発性または転移性）⁴⁰
- トポテカン（再発性または転移性）⁴¹
- イリノテカン（再発性または転移性）⁴²

結腸直腸癌

- FOLFOX*（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン）⁴³

食道癌および胃癌

- イリノテカン/シスプラチン⁴⁴
- エピルビシン/シスプラチン/5-フルオロウラシル⁴⁵
- エピルビシン/シスプラチン/カベシタビン⁴⁵

ホジキンリンパ腫

- ABVD[†]（ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン）⁴⁶
- スタンフォード V[†]（メクロレタミン、ドキソルビシン、ビンブラスチン、ブレオマイシン、エトポシド、プレドニゾン）⁴⁷

非ホジキンリンパ腫

- EPOCH（エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン）（AIDS 関連 NHL、バーキットリンパ腫、再発性）⁴⁸
- EPOCH（エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン）+髄注化学療法（AIDS 関連 NHL、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発性）⁴⁸
- ACOD（変形 CHOP-ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン）⁴⁹
- GDP（ゲムシタビン、デキサメサゾン、シスプラチン）（末梢 T 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、セカンドライン）⁵⁰
- GDP（ゲムシタビン、デキサメサゾン、シスプラチン）+リツキシマブ（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、セカンドライン）⁵⁰
- FM（フルダラビン、ミトキサントロン）⁵¹
- CHOP+リツキシマブ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、リツキシマブ）^{52,53}、ドキソルビシンに代えてペグ化リポソームドキソルビシン^{54,55}またはミトキサントロン⁵⁶を用いたレジメンを含む

非小細胞肺癌

- シスプラチン/パクリタキセル（アジュバント、進行性/転移性）⁵⁷
- シスプラチン/ビノレルビン（アジュバント、進行性/転移性）⁵⁸
- シスプラチン/ドセタキセル（アジュバント、進行性/転移性）^{57,59}
- シスプラチン/イリノテカン（進行性/転移性）⁶⁰
- シスプラチン/エトポシド（アジュバント、進行性/転移性）⁶¹
- カルボプラチン/パクリタキセル（アジュバント、進行性/転移性）⁶⁰
- ドセタキセル（進行性/転移性）⁶⁰

卵巣癌

- カルボプラチン/パクリタキセル⁶²

前立腺*

- カバジタキセル⁶³

小細胞肺癌

- エトポシド/カルボプラチン⁶⁴

精巣癌

- エトポシド/シスプラチン⁶⁵

子宮癌

- ドセタキセル（子宮肉腫、進行性 or 転移性）⁶⁶

† 1 報ノ後ろ向きのレビューから、ブレオマイシンを含むレジメンで、G-CSF 使用によって肺毒性が増大することが示唆されている。（詳細は解説を参照。）

* カバジタキセルに関する報告から、発熱性好中球減少症の発現率は 8%、好中球減少症による死亡も報告された。高リスクの臨床的特徴を示す患者には、G-CSF を用いた一次予防を考えるべきである。

[高度発熱性好中球減少症リスクの病状および化学療法レジメン（MGF-A 1/5）を参照](#)

[化学療法レジメン参考文献（MGF-A 4/5）参照。](#)

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー 2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

化学療法レジメンの参考文献 (3/5)

- ¹ Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 20924. *J Clin Oncol* 2001;19:2638-2646.
- ² Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
- ³ Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1431-1439.
- ⁴ Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: High antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995;13:2688-2699.
- ⁵ Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975.
- ⁶ Martin M, Lluch A, Segui MA, et al. Prophylactic growth factor (GF) support with adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) for node-negative breast cancer (BC): An interim safety analysis of the GEICAM 9805 study. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2004;23:32[abstr 620].
- ⁷ Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991-4997.
- ⁸ Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348:2386-2395.
- ⁹ Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101(7):1545-1551.
- ¹⁰ Wierda W, Faderl S, O'Brien S, et al. Combined cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab, and rituximab (CFAR) is active for relapsed and refractory patients with CLL. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004 104: Abstract 340.
- ¹¹ Wierda W, O'Brien S, Ferrajoli A, et al. Combined cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab, and rituximab (CFAR), an active frontline regimen for high-risk patients with CLL. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007 110: Abstract 628.
- ¹² Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2006;Suppl 4:25-30.
- ¹³ Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103(10):3684-3688.
- ¹⁴ Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al. Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: A phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). *J Clin Oncol* 2003;21:2466-2473.
- ¹⁵ Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemester FB, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol* 1995;6:609-611.
- ¹⁶ Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988;71:117-122.
- ¹⁷ Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: A4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1169-1176.
- ¹⁸ Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580.
- ¹⁹ Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-7023.
- ²⁰ Eton O, Legha S, Bedikian A, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: Results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-2052.
- ²¹ Dimopoulos MA, et al. HyperCVAD for VAD-resistant multiple myeloma. *Am J Hematol* 1996;52:77-81.
- ²² Garg R, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2009;23(7):1297-1302.

[Continued on next page](#)

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2Aである
臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

化学療法レジメンの参考文献 (4/5)

- ²³ Kantarjian H, Issa JJ, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: Result of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794-1803.
- ²⁴ Spannuth WA, Leath CA 3rd, Huh WK, et al. A phase II trial of weekly topotecan for patients with secondary platinum-resistant recurrent epithelial ovarian carcinoma following the failure of second-line therapy. *Gynecol Oncol* 2007;104:591-595.
- ²⁵ Trimble EL, Adams JD, Vena D, et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: Results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J Clin Oncol* 1993;11(12):2405-2410.
- ²⁶ Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Mullerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2733-2739.
- ²⁷ Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. A Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide, and mesna in adults with advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1998;82:1288-1295.
- ²⁸ Nielsen OS, Dombrowsky P, Mouridsen H, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Br J Cancer* 1998;78:1634-1639.
- ²⁹ Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-667.
- ³⁰ Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1427-1431.
- ³¹ Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-6555.
- ³² Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. *Cancer* 2004;10:1257-1261.
- ³³ Burris HA. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase II trials. *Seminars in Oncol.* 1999;26:1-6.
- ³⁴ Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, et al. NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:2003 (abstr 13).
- ³⁵ Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: Results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. *SABCS 2005 #48.*
- ³⁶ Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344: 783-792.
- ³⁷ Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:1-8.
- ³⁸ Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J of Clin Oncol* 1995;13:2575-2581.
- ³⁹ Fraschini G, Yap HY, Hortobagui G, et al. Five-day continuous-infusion vinblastine in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1985; 56:225-229.
- ⁴⁰ Long III HJ, Bundy BN, Grendys Jr EC, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4626-4633.
- ⁴¹ Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, et al. A phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 2001;81: 213-215.
- ⁴² Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997;15:625-631.
- ⁴³ Goldberg RM, Sargent DJ, Morton, et al. Randomized controlled trial of reduced-bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: A North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3347-3353.
- ⁴⁴ Ilson DH. A multicenter phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18 (14 Suppl 14): 22-25.
- ⁴⁵ Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Eng J Med* 2008; 358:36-46.
- ⁴⁶ Younes, A, Fayad L, Romaguera J, et al. ABVD with pegfilgrastim (Neulasta) support in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: Long-term safety and efficacy results of a phase-II study. *Blood* 2005 106: Abstract 4790.
- ⁴⁷ Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):630-637.

[Continued on next page](#)

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ-2Aである
臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

化学療法レジメンの参考文献 (5/5)

- ⁴⁸ Gutierrez M, Chabner B, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-Year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-3642.
- ⁴⁹ Martinelli G, Ferrucci PF, Mingrone W, et al. ACOD, a modified CHOP regimen for elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44(5):801-806.
- ⁵⁰ Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-hodgkin lymphoma. *Cancer* 2004;101:1835-1842.
- ⁵¹ Dimopoulos MA, Fountzilas G, Papageorgiou E, et al. Primary treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma with the combination of fludarabine and mitoxantrone: a Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Leuk Lymphoma* 2002;43(1):111-114.
- ⁵² Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
- ⁵³ Lyman G, Delgado DJ. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma* 2003;44(12):2069-2076.
- ⁵⁴ Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. *Haematologica* 2002;87:822-827.
- ⁵⁵ Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2174-2180.
- ⁵⁶ Economopoulos T, Fountzilas G, Pavlidis N, et al. Rituximab in combination with CNOP chemotherapy in patients with previously untreated indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J* 2003;4:110-115.
- ⁵⁷ Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
- ⁵⁸ Pujol J-L, Breton J-L, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin- vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005;16: 602-610.
- ⁵⁹ Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3016-3024.
- ⁶⁰ Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18: 317-323.
- ⁶¹ Cardenal F, Lopez-Cabrerizo P, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.
- ⁶² Vasey, PA, Jayson GC, Gordon, A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Nat Can Inst* 2004;96,1682-1691.
- ⁶³ de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
- ⁶⁴ Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G, et al. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/ etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer randomized phase II study. Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. *Semin Oncol* 1994;21(3 Suppl 6):23-30.
- ⁶⁵ Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1995;13:2700-2704.
- ⁶⁶ van Hoesel Q, Verweij J, Catimel G, et al. Phase II study with docetaxel (Toxotere) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. *Ann Oncol* 1994; 5:539-542.

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2Aである

臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

発熱性好中球減少症を発症する患者リスク要因

発熱性好中球減少症に対する患者の全般的リスクを評価する際は、化学療法レジメンおよび治療対象となるの特定の悪性腫瘍によるリスクに加えて、以下の因子についても考慮する必要がある。

- 高齢の患者、特に 65 歳以上の患者 ([NCCN 成人高齢者の腫瘍ガイドラインを参照](#))
- 化学療法または放射線療法による治療歴がある
- 既に好中球減少症または腫瘍の骨髄浸潤がある
- 既存疾患
 - 好中球減少症
 - 感染症／開放創
 - 最近の手術歴
- PS（一般状態）不良
- 腎機能不良
- 肝機能不全、特にビリルビン高値

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2Aである

臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

発熱性好中球減少症の予防および治療、ならびに予定投与量維持のための骨髄増殖因子

- フィルグラスチム（カテゴリー1）
 - 好中球数（ANC）最低値が検査室基準で正常値あるいは正常値近傍にまで回復するまで、1日当たりの用量 5 mcg/kg（施設によって決められた体重換算による用量をバイアルサイズの至近量で切り捨て）。
 - 化学療法終了後 24～72 時間後に開始し、最低値からの回復期を通じて投与する。化学療法当日の増殖因子投与は推奨されない。
- ペグフィルグラスチム（カテゴリー1）（予防的使用に限る）
 - 治療サイクル当たり 6 ミリグラムの用量。
 - 化学療法終了後 24～72 時間後に開始する。化学療法当日の増殖因子投与は推奨されない。¹
 - 3 週間毎の化学療法レジメン（カテゴリー1）に対しての使用を支持するエビデンスが存在する。
 - 第 2 相臨床試験では 2 週間毎の化学療法レジメンにおける有効性が示された。
 - 週 1 回投与の用量および投与スケジュールまたは 2 週間未満のスケジュールを裏付ける十分なデータが得られておらず、これらのスケジュールは推奨されない。
- サルグラモスチム²（カテゴリー2B）
 - 臨床試験においては、用量 250 mcg/m²/日（施設によって決められた体重換算による用量をバイアルサイズの至近量で切り捨て）を用いた。
 - 化学療法終了後 24～72 時間後に開始し、最低値からの回復期を通じて投与する。化学療法当日の増殖因子投与は推奨されない。
- 化学療法と放射線療法が併用された患者への CSF 予防的使用は推奨されない。
- 上記の 3 薬剤に関しては皮下注射が好ましい。
- 中等度および高リスク患者において、代替投与スケジュールを裏付けるデータはない。
- フィルグラスチムとペグフィルグラスチムでは、安全性データは類似している。
- 標準用量の化学療法に対して、予防的抗生物質投与がルーティンとして推奨されてはいない。[NCCN 癌関連感染症の予防および治療ガイドラインを参照](#)。

¹ ペグフィルグラスチムの化学療法当日投与と化学療法の翌日投与との無作為化第 2 相試験から、発熱性好中球減少症などの有害事象増加が示されている。詳細は解説を参照。

² 発熱性好中球減少症予防のためのフィルグラスチムまたはペグフィルグラスチムを支持するカテゴリー1 の証拠がある。この状況において、サルグラモスチムをカテゴリー1 として推奨する十分な証拠はない。サルグラモスチムは高齢の成人 AML 患者における誘導化学療法後に使用される。他癌腫領域における試験が進行中である。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

増殖因子に伴う毒性リスク

フィルグラステム¹

- 警告
 - アレルギー反応
 - ◇ 皮膚：発疹、蕁麻疹、顔面浮腫
 - ◇ 呼吸器：喘鳴、呼吸困難
 - ◇ 心血管：低血圧、頻脈
 - 脾破裂
 - 成人呼吸窮迫症候群
 - 急激な鎌状赤血球症クリーゼ
 - MDS および AML (詳細は、解説の [MS-2](#)、[MS-3](#) および [MS-7](#) ページを参照。)
- 有害反応
 - 髄骨痛 (10%超)
- 使用上の注意
 - 皮膚血管炎

ペグフィルグラステム²

- 警告
 - 脾破裂
 - 成人呼吸窮迫症候群
 - アレルギー反応
 - ◇ 皮膚：発疹、蕁麻疹
 - ◇ 呼吸器：アナフィラキシー
 - 急激な鎌状赤血球症クリーゼ
- 有害反応
 - 骨痛

サルグラモステム^{3,4}

- 警告
 - 体液貯留：浮腫、毛細血管漏出症候群、胸水や心嚢液貯留
 - 呼吸器症状：肺循環における顆粒球隔離、呼吸困難)
 - 心血管症状：一過性の上室性不整脈。心疾患のある患者には、慎重に使用する。
 - 腎および肝機能不全：血清クレアチニンまたはビリルビンおよび肝酵素値の上昇。投与開始前に腎または肝機能不全を示す患者は継続的に監視する。
- 自家骨髄移植または末梢血前駆細胞移植に伴う有害反応
 - 無力症、下痢、発疹
- 他家骨髄移植または末梢血前駆細胞移植に伴う有害反応
 - 腹痛、胸痛、下痢、悪心、嘔吐、胃腸出血、そう痒症、骨痛、眼出血、高血糖、低マグネシウム血症、咽頭炎、不眠症、不安、BUN 高値、コレステロール高値

¹ [フィルグラステム処方情報を見る。](#)

² [ペグフィルグラステム処方情報を見る。](#)

³ [サルグラモステム処方情報を見る。](#)

⁴ 毒性データは、主に白血病および移植患者試験に基づくものである。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ-2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

臨床成績不良または感染症関連合併症発症の患者側危険因子^{1,2}

患者側危険因子は下記などである。

- 敗血症症候群
- 年齢が 65 歳を超える
- 重度の好中球減少症（好中球数絶対値が 100/ μ l 未満）
- 発現期間が 10 日間を超えると予想される好中球減少症
- 肺炎
- 侵襲性の真菌感染症
- その他臨床的に確認された感染症
- 発熱時に入院している
- 発熱性好中球減少症の既往

1 発熱性好中球減少症治療において CSF を使用するか否かの決定については、議論のあるところである。詳細は解説を参照。

2 Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman G, 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: 1-11

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

解 説

NCCN のエビデンスおよびコンセンサス分類

カテゴリー1: 高いレベルのエビデンス（無作為化比較試験など）に基づく推奨で、NCCN 内でコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2A: やや低いレベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCN 内でコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2B: やや低いレベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCN 内でコンセンサスが統一されていない（ただし、大きな意見の不一致はない）。

カテゴリー3: いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨であるが、大きな意見の不一致を反映する。

他に断りのない限り、推奨はすべてカテゴリー2A に該当。

概 要

好中球減少症（好中球数が 500/ μ l 未満または好中球数が 1,000/ μ l かつ以後 48 時間で 500/ μ l 以下に低下することが予想される）およびそれに起因する発熱性好中球減少症（口腔温が 38.3°C 以上または 38.0°C 以上が 1 時間継続すること）は、骨髄抑制的薬物療法によって誘発される。そのため、発熱性好中球減少症（Febrile neutropenia: FN）は化学療法における主要な用量制限毒性となり、入院期間の延長および広域抗生物質の使用を必要とすることが多い（Lyman と Kuderer のレビュー）¹。そのため、以後の化学療法サイクルにおいて、減量または投与遅延が余儀なくされ、臨床結果に悪影響を及ぼすことがある。コロニー刺激因子（colony-stimulating factors: CSF）の予防的使用によって、FN のリス

ク、重症度および発現期間が軽減されることが示されているが、その対費用効果のため、骨髄抑制的薬物療法を受けている全ての患者にルーチンで使用することはできない。しかし、好中球減少症合併リスクの高い患者に、CSF を選択的に使用することにより、費用効果を高められると考えられる。

FN リスクは通常、投薬法と投与される総投与量に基づく。しかし、早期乳癌患者および非ホジキンリンパ腫（NHL）患者に対する化学療法についての無作為化臨床試験の文献から、骨髄抑制発現率と投与される総投与量が過小報告されていることが示されている²。同一または同様のレジメンにおける骨髄抑制率は報告書ごとに変動が大きく、通常の化学療法レジメンに伴う好中球減少症合併の実際のリスクを決定することは困難である²。報告された好中球減少症の合併症発現率の差は、試験対象となった患者群ならびに投与された用量強度の差に関連しているかもしれない。治療総投与量に関する報告は更に一貫性を欠いており、報告されている毒性あるいは治療効果比率の相違の解釈は、極めて困難である。

Dale らの総説³から、未治療患者の約 25~40%が、一般的な化学療法レジメンで FN を発症することが示された。FN の発症は、後続の化学療法コースの遅延あるいは治療結果に影響する可能性のある用量の減少をもたらすことがある。FN の発症は診断と治療のコストを増加させ、しばしば入院期間を長引かせる結果ともなる。加えて、好中球数の変化と、身体機能、活力および精神衛生をパラメータとして測定した生活の質とが相関することも報告されている⁴。

いずれも顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF）であるフィルグラスチムおよびペグフィルグラスチムは、現在、化学療法誘発好中球減少症予防への使用が FDA によって承認されている。対照的に、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（Granulocyte-macrophage colony

stimulating factor: GM-CSF) であるサルグラモスチムのラベル表記された適応症は、急性骨髄性白血病に対する導入療法後および各種幹細胞移植への使用に限られている。推奨は、主に G-CSF 試験から得られた証拠に基づいていることに注意すべきである。G-CSF と GM-CSF の臨床的有益性を直接比較した試験はない。

NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインは、癌における CSF 使用に焦点を合わせている。特に、本ガイドラインでは固形腫瘍および非骨髄性悪性腫瘍の成人患者を対象としている。骨髄性悪性腫瘍治療における増殖因子については、[NCCN 骨髄異形成症候群ガイドライン](#)および[NCCN 急性骨髄性白血病ガイドライン](#)において解説する。

CSF の利益およびリスク

小細胞肺癌、乳癌、肉腫および非ホジキンリンパ腫において、G-CSF の予防的使用によって、化学療法誘発性好中球減少症の発症頻度、発現期間および重症度が軽減されることが示されている⁵⁻¹⁶。また、G-CSF によって、化学療法が予定されたスケジュールで、完全な総投与量で行えるように改善されるが、このことによって有効率が向上するまたは全般生存率が上昇するということは、一般に示されていない^{5,7,9,12-15,17,18}。しかし、リンパ節転移陽性乳癌¹⁹および侵襲性リンパ腫²⁰では、G-CSF の支持療法を併いながらの dose-dense (投与間隔を狭める) 投与方法によって、従来の化学療法より、無病生存率および全般生存率が向上した。

メタ解析から、感染症発生率^{21,22} および好中球減少症発現リスク^{21,22} の抑制における CSF 予防的投与の有効性が確認されている。固形腫瘍およびリンパ腫の成人患者 3493 例に G-CSF を予防的投与した 17 の無作為化試験のメタ解析において¹⁷、一次予防としての G-CSF によって、FN リスクが抑制され (RR=

0.54、95% CI : 0.43~0.67、 $P<0.001$)、投与される化学療法剤の相対的総投与量が改善された (試験群間の平均差 8.4%、 $P=0.001$)。この解析で、感染症関連死リスク (RR=0.55、95% CI : 0.33~0.90、 $P=0.018$) および化学療法中の全早期死亡 (RR=0.60、95% CI : 0.43~0.83、 $P=0.002$) が大幅に抑制されることも、初めて報告された。延命効果が、G-CSF 支持療法を併用したまたは併用しない化学療法を受けた 12,000 例を超える患者を対象とした無作為化比較試験 25 試験についての Lyman らによる最近の系統的レビュー²⁴において確認されている。平均追跡期間 5 年間で、G-CSF によって全死因死亡の相対および絶対リスクがそれぞれ 0.897% および 3.40% 低下したが、このことによって急性骨髄性白血病 (AML) および骨髄異形成症候群 (MDS) のリスクが増大する (下記参照)。利益の大きさは化学療法の総投与量と関連した。

この 10 年間で、入院費用は増大し、リスクの閾値は、純粋な費用ベースで 40% から約 20% に変わった²⁵。CSF の経済分析からは、使用状況に依存して、様々な結果が示された²⁶⁻³⁰。しかし、NCCN 骨髄増殖因子ガイドライン委員会の方針は、費用ではなく、主に治療的有効性および臨床的有益性の問題を調べることである。予防的 CSF 使用の適応は、治療に支障を来す可能性のある FN をはじめとした好中球減少症の発現リスクによる。

今まで、G-CSF 投与によって一貫して観察された主な毒性は、軽度ないし中等度の骨痛であった^{31,32}。これは通常、非麻薬性鎮痛薬によって効果的にコントロールされる。Kuderer らのメタ解析で、CSF 関連筋骨格痛リスクの上昇が確認された (RR=4.03、95% CI : 2.15~7.52、 $P<0.001$)²³。後ろ向きレビューにおいて、ブレオマイシンを含む治療を受けているホジキンリンパ腫患者にみられる高いブレオマイシン肺毒性発現率が、G-CSF の投与と関連づけられた³³。この事象は、ブレオマイシンを含む精巣癌化学療法レジメンに G-CSF を投与した場合には観察されていない¹⁸。

G-CSF 使用に伴い、稀に脾破裂症例も報告されており、死に至る場合もあった^{31,32}。これらの事例は、幹細胞移植における患者および健康なドナーにおいて生じた。一部の患者では、皮膚、呼吸器系または心血管系におけるアレルギー反応も生じた（フィルグラスチムのみ）。

疫学試験から、G-CSF 投与に伴い、AML/MDS リスクが増大する可能性が示唆されているが、個々の無作為化試験では観察されていない³⁴。最近の Lyman ら²⁴による解析から、G-CSF に関連して、AML/MDS の相対および絶対リスクがそれぞれ 1.92 および 0.41% 増大することが報告された。このメタ解析から、AML/MDS リスクが G-CSF に起因するものか、あるいは化学療法の合計用量増加に関連するものかを明らかにすることはできない。にもかかわらず、上記の通り全死亡率は低下した。

CSF の予防的使用

リスク評価

ガイドラインは、初回サイクル前の化学療法誘発性 FN リスクの評価から始まる。リスク評価には、疾患のタイプ、化学療法レジメン（高用量、dose-dense または標準用量投与）、患者の危険因子および治療目的など様々な要素が含まれる。NCCN 委員会は、化学療法の目的に基づき、3 つのカテゴリーを指定している。根治的／補助的（アジュバント）治療、延命目的の治療、症状管理の治療である。化学療法レジメンおよび患者側危険因子に基づき、患者を高リスク群（FN リスク 20% 超）、中間リスク群（同 10～20%）および低リスク群（同 10% 未満）に割り付ける。現在、リスク評価のための総意となるノモグラムはないことに注意すべきである。NCCN 委員会は評価の補助となる基準を概説しているが、患者の状況に基づき、独立した臨床判断を行うべきである。CSF の適正使用を決定する際、患者および治療関連リスクの評価に加え、癌治療とい

う目的について考慮すべきである。例えば、高リスク患者を特定する一つの基準は、直前サイクルにおいて好中球減少の合併症を発症しており、総投与量の減少が予定されていないというものである。

FN リスクが高い患者

NCCN 委員会の議論は、増殖因子をルーチンで予防的投与する価値があると思われる FN リスクレベルを明確にすることに集中してきた。本ガイドラインでは、FN リスクが 20% 以上の場合に、CSF の予防的投与を推奨した。最新版 ASCO ガイドラインおよび EORTC（European Organisation for Research and Treatment of Cancer：欧州癌研究・治療機構）のいずれも、ルーチンでの予防的投与を考える閾値として 20% を採択した^{35,36}。

これらの一貫した推奨は、予防投与を行わない場合の FN リスクが 20% の時、一次予防によって FN リスクが有意に抑制されることを報告した一部の大規模無作為化試験の結果に基づいている。一例を挙げると、Vogel らは、以前は推定 FN 発症率が 20% であったレジメンにおいて、1 および 2 サイクル目にペグフィルグラスチムによる予防的 CSF 支持投与を行うことによって、FN が有意に減少するか否かを明らかにすることを目的とした二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験の結果を報告した⁸。この試験は、これまでに実施された予防的増殖因子支持投与の無作為試験としては最大規模である。女性乳癌患者にドセタキセルを 3 週毎に 100 mg/m² 投与した。FN 発症率をプライマリーエンドポイントとして設計された二重盲検試験において、化学療法の 24 時間後に、女性 465 例にプラセボを、463 例にペグフィルグラスチムを注射した。プラセボ群における全般的 FN 発症率は 17% であった。これに対して、ペグフィルグラスチム群における FN 発症率は 1% であった。入院頻度は 14% から 1% に低下し、抗感染薬の静注投与は 10% から 2% に減少し、これらの差にはい

ずれも統計的有意性が認められた ($p < 0.001$)。1 サイクル目において、プラセボ群における第 1 サイクルの FN 発症率は 11%であったのに対し、ペグフィルグラスチム群においては 1%未満であった。2~4 サイクル目には、プラセボ群の FN 発症率は 6%であったのに対して、ペグフィルグラスチム群においては 1%未満であった。

2 つ目の試験では、小細胞肺癌患者 175 例に対して、予防的 G-CSF 投与を無作為に併用して抗生物質予防的投与を行った結果が報告された⁶。1 サイクル目、抗生物質単独投与群の患者 20 例 (24%) が FN を発症したのに対して、抗生物質+FN 群では 9 例 (10%) であった ($P=0.01$)。2~5 サイクル目における FN 発症率は両群でほぼ同じであった (17%対 11%)。初回サイクルの化学療法を受ける小細胞肺癌患者において、一次的抗生物質予防的投与に一次的 FN 予防的投与を追加することは、FN および感染症の抑制に有効であると、著者は結論した。さらに、この戦略は、同様の FN リスクを有する他癌腫患者にも考慮出来る。

NCCN、ASCO および EORTC ガイドラインはいずれも、比較的骨髄抑制作用のない化学療法レジメンが投与されている患者でも、骨髄機能低下または併存症のため、FN リスクが高まっている場合があるという症例を認めている。

予防的 CSF 投与はリスクが高いとみなされる患者全員に推奨され、治療が根治目的か、延命目的か、症状管理目的かは関係ない。

FN リスクが中等度の患者

NCCN 委員会は中等度リスクを、FN あるいは治療に影響を与える好中球減少症を発症する確率が 10-20%である場合と定義している。3 種類の治療目的全てにおいて、委員会は、FN を発症する見込みについてのリスク・ベネフィット

比、好中球減少症をまねく可能性、化学療法減量投与の可能性等について医師と患者の間で議論し、この議論に基づいて CSF の使用を個々に考慮することを推薦している。化学療法が延命目的または症状管理目的である場合、CSF 使用は決断し難く、医師と患者の間で慎重な議論を行う必要がある。患者側危険因子がリスクを決定する場合、CSF は妥当である。リスクが化学療法レジメンに起因する場合、同等の有益性が得られるのであれば、他の方法、例えば骨髄抑制の少ない化学療法または減量などを試すべきである。

FN リスクが低い患者

リスクが 10%未満であることによって規定される低リスクの患者の場合、CSF をルーチンで使用することに対する費用効果があるとは考えられず、代替の治療選択肢を考えるほうが適切である^{25, 36-38}。しかし、患者が治癒的または補助的治療を受けており、FN により、死亡を含む重篤な医学的転帰を迎えるリスクが著明な場合、CSF を考えても差し支えない。

以後の化学療法サイクルの評価

初回サイクル以降、各サイクルの前に、患者の評価を行って、リスク分類と治療目的を明らかにするべきである。現行サイクルに計画されているものと同じ用量とスケジュールで投与が行われた前回サイクルにおいて、FN あるいは用量を制限する好中球減少 (最低値または予定された化学療法の用量に影響を及ぼす投与日の好中球数) が生じた患者は、今回、高リスク群になる。

CSF 投与を受けているにもかかわらず、そのような事象が発現した場合、委員会は、患者の生死に影響がないかぎり、化学療法の減量投与またはレジメンの変更を推奨する。患者が FN または用量限定的好中球減少症を発症せず、化学

療法が有益であるように思われる場合、前回の評価を以後の各サイクル後に実施する。

化学療法レジメンと FN リスク

FN の発症は、多くの単独あるいは併用化学療法レジメンによくみられる用量限定的な毒性である。このリスクは化学療法レジメンの強度と直接的に関連している。上述の通り、化学療法を受けたことがない患者を対象とした臨床試験において、FN 発症率が 20% を超える化学療法レジメンを委員会は「高リスク」とみなし、CSF 予防的投与を推奨する。非ホジキンリンパ腫に対する RICE および CHOP-14 といった一部のレジメンでは、増殖因子の支持的投与を用いた試験しか行われていないということに注意すること。投与期間が 2 週間未満のレジメンにおいて、ペグフィルグラステムの有益性は示されていない。週 1 回のレジメンの化学療法を受けている患者ではペグフィルグラステムを回避すべきである。

ブレオマイシンを含む化学療法を受けているホジキンリンパ腫患者に対する G-CSF の使用については、議論のあるところである。患者 141 例を対照とした後ろ向き試験において、本疾患に対する G-CSF 使用に伴い、ブレオマイシンによる肺毒性のリスクが増大することが報告されている³³。Azoulay らによる症例報告の系統的レビューで³⁹、好中球減少症のある癌患者から、70 例の G-CSF 関連肺毒性症例が特定された。36 例にブレオマイシンが投与されていたが、これらの大多数は非ホジキンリンパ腫で、肺毒性を引き起こすことが知られている薬物（シクロホスファミドやメソトレキセート）の投与も受けていた。この肺毒性増大リスクの可能性は、ブレオマイシンを含む精巣癌化学療法の場合にはみられないことに注意すること¹⁸。

Evens ら⁴⁰ は、ホジキンリンパ腫に対する標準的化学療法 (ABVD) は、G-CSF の支持的投与を行わなくても、基本用量で安全に投与できることを示した。しかし、一部の患者では、好中球減少発現時に ABVD を投与することが必要になる。大規模前向き試験からエビデンスが追加入手されるまで、リスク・ベネフィットについて患者と議論した上で、ABVD と予防的 G-CSF 投与との併用を考慮できる。

患者側の FN 発症リスク要因

先述の通り、全般的な FN リスクを推定する際、特に化学療法レジメンのリスクが中等度と考えられる場合、患者側のリスク因子が重要である (Lyman らによるレビュー⁴¹)。患者側因子によって一般的リスクが高リスクカテゴリーまで高まることもあり、この場合予防的 CSF 投与は、さらにルーチンに推奨される。例えば、乳癌および肺癌に対する多くのレジメンで好中球減少合併症リスクは中等度であり、このうち高リスクと考えられる患者を認識することが重要である。高リスク因子を有する患者では、低リスクのレジメンでも、必ずしも CSF 使用は排除できない。

高齢であること、特に 65 歳を超えていることは、重症好中球減少症を発現する最も重大な危険因子である ([NCCN 成人高齢者腫瘍ガイドラインを参照](#))⁴²⁻⁴⁷。他に、化学療法または放射線療法による治療歴、既に好中球減少症を発症していること、腫瘍の骨髄浸潤、一般状態 (PS) 不良、腎または肝機能不全を含む併存症、好中球減少症および感染症などの既存疾患などが挙げられる。

CSF の治療的使用

FN に対して、抗生物質の補助としての CSF 治療的使用を支持するエビデンスは、予防的使用の場合に比べて少ない。13 試験に由来する患者 1518 例を対象

とするコクランのメタ解析において⁴⁸、Clark らは入院期間の短縮(HR=0.63、95% CI: 0.49~0.82、P=0.0006)、好中球数回復までの時間短縮(HR=0.32、95% CI: 0.23~0.46、P<0.00001)を報告したが、CSFの治療的使用に伴う全生存期間の延長は報告されなかった。Berghmans ら⁴⁹による早期のメタ解析でも、死亡率の差はなかったが、他の臨床的有益性は評価できなかった。Berghmans の解析には、化学療法誘発 FN を発症し、治療的 G-CSF またはプラセボに対する高リスク因子を 1 つ以上示した固形腫瘍患者 210 例を対象とした無作為化多施設共同試験が組み入れられていなかった⁵⁰。G-CSF 群から、グレード 4 の好中球減少症の発現期間(中央値 2 日対 3 日、P=0.0004)、抗生物質投与期間(中央値 5 日対 6 日、P=0.013)および入院期間(中央値 5 日対 7 日、P=0.015)における有意な短縮が示された。

フィルグラスチムまたはサルグラモスチムの予防的投与を受けている FN 患者は、CSF 治療を継続すべきである。しかし、ペグフィルグラスチムは作用持続時間が長いため、予防的にペグフィルグラスチムの投与を受けている患者には、CSF を追加投与してはならない⁵¹。また、ペグフィルグラスチムの治療的使用を支持するエビデンスは、現在のところ得られていないため、治療目的では、フィルグラスチムまたはサルグラモスチムだけを投与すべきである。NCCN 委員会は、予防的 CSF 投与を受けたことのない患者に対して、感染症関連合併症または臨床成績不良に対する危険因子の評価を行うことを推奨する。例えば、高齢であること(65 歳を超える)、敗血症症候群、重症好中球減少症(ANC<100/ μ l)または遷延(10 日を超える)が予想される好中球減少症、肺炎、侵襲性真菌感染症をはじめとする臨床的に確認された感染症、入院および FN 発症の既往などである。危険因子が存在する場合、CSF の投与を考慮すること。

用法および用量

FN 予防および予定投与量維持のために現在使用されている骨髄増殖因子は、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチムおよびサルグラモスチムなどである。無作為化試験のデータから、固形癌患者へのフィルグラスチムおよびペグフィルグラスチムの使用が支持されるが、サルグラモスチムの無作為化試験では、急性骨髄性白血病における導入療法後および各種幹細胞移植への適用に焦点が置かれてきた。ゆえに、骨髄増殖因子間の薬剤選択を行う場合、フィルグラスチムおよびペグフィルグラスチムをカテゴリー 1 の推奨と考え、サルグラモスチムはカテゴリー 2B の推奨と考える。

フィルグラスチムは化学療法終了後 1~3 日以内に開始し、5 μ g/kg/日の用量を、ANC が最低値から正常値またはほぼ正常値に回復するまで投与する。用量は、施設で規定された体重あたりの値に従い、最も近いバイアルサイズに合わせてよい。3 週間毎に、1 回 6 mg/サイクルで投与された化学療法終了 24 時間後に、ペグフィルグラスチムを支持的投与することを裏付けるエビデンスも存在する^{8,52}。週 1 回投与レジメンの用量およびスケジュールまたは 2 週間未満のスケジュールを支持するデータは十分でなく、推奨できない。フィルグラスチムまたはペグフィルグラスチムの同日投与(化学療法後 24 時間以内)も推奨されない。乳癌およびリンパ腫において、ペグフィルグラスチムの化学療法施行当日投与と化学療法の翌日投与とを比較する無作為化第 II 相試験から、FN や有害事象の発現頻度の増加が示されている⁵³⁻⁵⁵。好中球減少リスクの低いレジメンが用いられた 1 試験において、同日のペグフィルグラスチム投与で同等の有益性が示されたものの、この状況では、ペグフィルグラスチムのルーチン投与は指示されないと思われる⁵⁶。無作為化試験から、非骨髄性悪性腫瘍にサルグラモスチムを用いることについて、カテゴリー 1 の推奨を行う十分な証拠は得られていない。サルグラモスチムは AML 成人高齢患者の導入化学療法後の使

用が適応とされている⁵⁷。この場合も、化学療法施行当日のサルグラモスチム投与は推奨されない。3 剤とも皮下投与が好ましい。中等および高リスク患者に対する別の至適投与スケジュールを裏付けるデータは得られていない。NCCN 骨髄増殖因子委員会の委員は、このような状況における抗生物質の予防的投与をルーティンとしては推奨していない。加えて、化学療法と放射線療法が併用された患者への CSF 予防的使用は推奨されない。

重症の慢性好中球減少症

NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインでは、癌における化学療法誘発好中球減少症に焦点を合わせている。G-CSF 投与を要する重症の慢性好中球減少症については、以下に簡単に述べる。患者 123 例を対象とする無作為化比較試験に基づき、G-CSF は、周期性、先天性および特発性好中球減少症（重症の慢性好中球減少症）に対する有効な治療薬として確立されている⁵⁸。本試験において、G-CSF の連日皮下投与によってほとんどの患者で好中球数が正常化し、発熱、口腔内潰瘍および感染症が予防された。後続の観察試験から、特発性および周期性好中球減少症患者が、ほとんど、G-CSF（1~3 µg/kg/日、皮下）の少量連日投与、隔日投与または週 3 回投与に反応することが示されている。先天性好中球減少症患者では、通常、やや高用量が必要とされる（3~10 µg/kg/日）。全ての患者に用量の調節を行い、血中好中球数を正常値または正常下限に維持する。急性有害作用は、骨痛、関節痛および筋肉痛などで、通常、投与開始後数週間で軽快する。最大の懸念は、重症の先天性好中球減少症と診断された患者（ただし、慢性好中球減少症患者全員ではない）に、G-CSF 使用の有無によらず、骨髄異形成および白血病への進展リスクがあるということである。高用量の G-CSF を必要とすることに反映される重症度の高い患者で、リスクが高くなるように思われる。これらの考察から、正確な診断を行い、これらの患者を慎重に追跡することが重である。現在のところ、唯一の代替治療法は造血幹細胞移植であ

る。慢性好中球減少症についての参考文献は、The Severe Chronic Neutropenia International Registry（重症慢性好中球減少症国際登録）によって作成されたウェブサイト：<http://depts.washington.edu/registry/index.html> を参照されたい。

参考文献

1. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. Support Cancer Ther 2003;1:23-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18628128>.
2. Dale DC, McCarter GC, Crawford J, Lyman GH. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:440-454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19761076>.
3. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. Drugs 2002;62 Suppl 1:1-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479591>.
4. Fortner BV, Schwartzberg L, Tauer K, et al. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on quality of life: a prospective pilot investigation. Support Care Cancer 2005;13:522-528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15678345>.
5. 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. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma 1997;25:289-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9168439>.
6. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. J Clin Oncol 2005;23:7974-7984. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258098>.
7. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer 1993;29A:319-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7691119>.
8. 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;23:1178-1184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718314>.
9. Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. J Clin Oncol 1995;13:2629-2636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595717>.
10. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:1564-1571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541448>.
11. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991;325:164-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1711156>.
12. Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study. Am J Clin Oncol 2000;23:393-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10955871>.
13. Muhonen T, Jantunen I, Pertovaara H, et al. Prophylactic filgrastim (G-CSF) during mitomycin-C, mitoxantrone, and methotrexate (MMM) treatment for metastatic breast cancer. A randomized study. Am J Clin Oncol 1996;19:232-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8638531>.
14. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim

treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. Blood 2003;101:3840-3848. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531794>.

15. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. Blood 1992;80:1430-1436. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1381626>.

16. Zinzani PL, Pavone E, Storti S, et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997;89:3974-3979. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166835>.

17. 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;21:3041-3050. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915593>.

18. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. J Clin Oncol 1998; 16:716-724. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469362>.

19. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431-1439. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668651>.

20. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly

patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood 2004;104:634-641. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15016643>.

21. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD003189. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266474>.

22. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. Ann Intern Med 2007;147:400-411. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876022>.

23. 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;25:3158-3167. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634496>.

24. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. J Clin Oncol 2010;28:2914-2924. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385991>.

25. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:129-146. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157662>.

26. Cosler LE, Eldar-Lissai A, Culakova E, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factors for established febrile neutropenia: effect on costs from a hospital perspective. Pharmacoeconomics 2007;25:343-351. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17402806>.

27. Doorduijn JK, Buijt I, van der Holt B, et al. Economic evaluation of prophylactic granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2004;89:1109-1117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15377472>.
28. Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health* 2008;11:172-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18380630>.
29. Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, et al. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma--a cost-effectiveness analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1019-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386043>.
30. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Termeer E, et al. Modeling the cost effectiveness of secondary febrile neutropenia prophylaxis during standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:290-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182670>.
31. Food and Drug Administration. Filgrastim label. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=16952>. Accessed November 2, 2010.
32. Food and Drug Administration. Pegfilgrastim label. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=16131>. Accessed November 2, 2010.
33. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:7614-7620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186594>.
34. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM, et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:185-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563736>.
35. Apro MS, Cameron DA, 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. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-2453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750358>.
36. 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;24:3187-3205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682719>.
37. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004;100:228-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716755>.
38. Lyman GH. Risk assessment in oncology clinical practice. From risk factors to risk models. *Oncology (Williston Park)* 2003;17:8-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14682113>.
39. Azoulay E, Attalah H, Harf A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: myth or reality? Systematic review of clinical case reports and experimental data. *Chest* 2001;120:1695-1701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713155>.
40. Evens AM, Cilley J, Ortiz T, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol* 2007;137:545-552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459049>.

41. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005;10:427-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967836>.
42. Aslani A, Smith RC, Allen BJ, et al. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 2000;88:796-803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679649>.
43. Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS, et al. Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control* 2002;9:203-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12060818>.
44. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol* 2004;22:4302-4311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381684>.
45. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2003;98:2402-2409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14635075>.
46. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003;44:2069-2076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14959849>.
47. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11707870>.
48. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23:4198-4214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961767>.
49. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002;10:181-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904782>.
50. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:31-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136839>.
51. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2522-2528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893282>.
52. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488289>.
53. Kaufman PA, Paroly W, Rinaldi D. Randomized double blind phase 2 study evaluating same-day vs. next-day administration of pegfilgrastim with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) in women with early stage and advanced breast cancer [abstract]. Presented at the SABCS. Abstract 1054.
54. Saven A, Schwartzberg L, Kaywin P, et al. Randomized, double-blind, phase 2, study evaluating same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with R-CHOP in non-Hodgkin's lymphoma patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl 18):Abstract 7570. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7570.

55. Yardley DA, Burris HA, 3rd, Farley CP, et al. A phase II feasibility trial of dose-dense docetaxel followed by doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant or neoadjuvant treatment for women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer. Clin Breast Cancer 2008;8:242-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650154>.

56. Belani CP, Ramalingam S, Al-Janadi A, et al. A randomized double-blind phase II study to evaluate same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with carboplatin and docetaxel in patients with NSCLC [abstract]. J Clin Oncol 2006;24(Suppl 18):Abstract 7110. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7110.

57. Stull DM, Bilmes R, Kim H, Fichtl R. Comparison of sargramostim and filgrastim in the treatment of chemotherapy-induced neutropenia. Am J Health Syst Pharm 2005;62:83-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15658078>.

58. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. Blood 1993;81:2496-2502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8490166>.