

Kemoterapi ve radyoterapi uygulanan kanserli çocuklarda nötropenin önlenmesinde filgrastim ve lenograstim'in etkinliklerinin karşılaştırılması

The comparison of the preventive effects of filgrastim and lenograstim in pediatric cancer patients treated with chemotherapy and radiotherapy

Görkem AKSU,¹ Funda ÇORAPÇIOĞLU,² Merdan FAYDA,¹ Eviç Z. BAŞAR,³ Ajda MUTLU,³ Zehra İNCE⁴

Kocaeli Tıp Fakültesi ¹Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ²Pediyatri Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, ³Pediyatri Anabilim Dalı, ⁴Pediyatrik Onkoloji (Sorumlu Hemşire)

AMAÇ

Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) sırasında veya sonrasında kullanılan iki farklı hematopoetik büyüme faktörünün nötropeni ciddiyeti ve süresini azaltma üzerindeki etkinliği değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2005-Mart 2007 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalılarında kanser tanısı ile miyelosupresif KT ve/veya RT uygulanan toplam 82 hasta başvuru sıralarına göre filgrastim veya lenograstim koluna randomize edildiler. Çalışmaya dâhil edilmeden önceki 3 hafta içinde uygulanmış olan RT doz ve alanları, yaş, cinsiyet, tümör tipi, evresi ve uygulanan KT protokolleri kaydedildi. Primer malignitesine bağlı kemik iliği disfonksiyonu olanlar ve KT protokolü kapsamında steroid uygulananlar çalışma dışı bırakıldı. Her iki hemopoetik büyüme faktörü (HBF) eşdeğer dozlarda (filgrastim 5 µg/kg/gün, S.C. ve lenograstim 150 µg/m²/gün, S.C), KT bitiminden 24 saat sonra başlanarak lökosit sayısı 10.000/mm³ olana dek uygulandı.

BULGULAR

Lenograstim uygulanan 16 hastada (%37.2) yeni KT küründe gecikme süresi ort. 5 gün olarak saptanırken, filgrastim uygulanan grupta gecikme daha azdı (10 hasta; %25.6 ve ort. 3 gün) fakat bu fark anlamlı bulunmadı (p=0.188). Lenograstim uygulanan 6 hastada febril nötropeni ve 4 hastada nötropenik olmayan enfeksiyon atağı (2 atakta pnömoni, 1 atakta otit ve 1 atakta farenjit), filgrastim uygulananlarda ise 3 hastada febril nötropeni, 2 hastada ise gingivitis ve gastroenterit olmak üzere febril nötropenik olmayan atak gözlemlendi. İki grup arasında enfeksiyon sıklığı yönünden farklılık saptanmadı (p=0.258). Lenograstim alan grupta 2 hastada belirgin yan etki olarak kemik ağrısı saptandı. Bununla birlikte filgrastim uygulanan grupta ise 10 hastada kemik ağrısı belirlendi (p=0.008).

SONUÇ

RT ve KT uygulanan hastalarda, tedaviye bağlı nötropenin önlenemeyen enfeksiyonların önlenmesinde lenograstim ve filgrastim'in etkinlikleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Filgrastim alanlarda yeni KT sikluslarının başlanmasındaki gecikme daha azdır; filgrastim uygulamasına bağlı kemik ağrısı, lenograstim alanlara göre daha sık görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Büyüme faktörleri; enfeksiyon; febril nötropeni; kemoterapi; radyoterapi.

OBJECTIVES

To compare the preventive effects of filgrastim and lenograstim in pediatric cancer patients treated with chemotherapy and radiotherapy.

METHODS

Eighty-two patients treated with myelosuppressive chemotherapy and/or radiotherapy in Pediatric Oncology and Radiation Oncology Departments of Kocaeli University, Faculty of Medicine between September 2005 and March 2007 were randomized to filgrastim and lenograstim arms. Radiotherapy doses and fields 3 weeks prior to the therapy, age, gender, histopathological type of the tumor, stage and chemotherapy protocols were recorded. Patients with bone marrow infiltration due to the tumoral invasion and patients receiving steroid including chemotherapy regimens were excluded from the study. Equivalent doses of two hematopoetic growth factors (filgrastim 5 µg/kg/day, S.C; lenograstim 150 µg/m²/day, S.C) were applied beginning 24 hours following the completion of the chemotherapy till leukocyte count reached 10.000/mm³.

RESULTS

Delay in the new chemotherapy cure following chemotherapy protocol was median 5 days in lenograstim arm (16 patients, 37%) while it was 3 days in filgrastim arm (10 patients; %25) however the difference was not statistically significant (p=0.188). In lenograstim arm, febrile neutropenia occurred in 6 patients and infections without neutropenia were seen in 4 patients (pneumonia in 2 patients, otitis media in 1 patient and pharyngitis in 1 patient). In filgrastim arm, febrile neutropenia occurred in 3 patients and gingivitis and gastroenteritis in 2 patients and the difference between two groups was also not significant (p=0.258). However, bone pain was present in 2 patients in lenograstim arm while it was seen in 10 patients in filgrastim arm with a significant difference (p=0.008).

CONCLUSION

Although preventive effects of filgrastim and lenograstim on febrile neutropenia and non-neutropenic infections in patients receiving radiotherapy and chemotherapy are not significantly different, delay in the new chemotherapy cure following chemotherapy protocol is shorter in filgrastim arm. However, bone pain is also significantly higher in filgrastim arm.

Key words: Growth factors; infection; febrile neutropenia; chemotherapy; radiotherapy.

Çocuklarda kemoterapi ve radyoterapiye bağlı miyelosupresyon ve sonucunda oluşan nötropeni, yeni tedavi kürlerinde veya radyoterapi uygulanmasında gecikmeye neden olmakta ve ciddi bakteriyel enfeksiyonlara eğilim yaratmaktadır. Kemoterapi/radyoterapi sonrasında kullanılan hematopoetik büyüme faktörleri (HBF) nötropeni ciddiyetini ve süresini azaltmayı hedeflemektedir. Klinik uygulamada sık kullanılan HBF'nin glikozile veya non-glikozile formda olmalarının etkinlik yönünden farklılık yarattığını savunan çalışmalar da vardır. Bu çalışmada iki farklı HBF'nün (filgrastim; non-glikozile form ve lenograstim; glikozile form) nötropeni ciddiyeti, süresi ve enfeksiyon sıklığına etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2005-Mart 2007 tarihleri arasında Koçaeli Üniversitesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dallarında kanser tanısı ile en az orta-ağır derecede miyelosupresif kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanan hastalardan primer malignitesine bağlı kemik iliği disfonksiyonu olanlar ve kemoterapi protokolü kapsamında steroid uygulananlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar başvuru sıralarına göre filgrastim veya lenograstim koluna randomize edildiler. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör tipi ve evresi, uygulanan kemoterapi protokolü ve çalışmaya dâhil edilmeden önceki 3 hafta içinde uygulanmış olan radyoterapi doz ve alanları kaydedildi. Her iki HBF eşdeğer dozlarda (filgrastim; Neupogen®, Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.; 5 µgr/kg/gün, S.C; ve lenograstim; Granocyte®, Eczacıbaşı İlaç Pazarlama; 150 µgr/m²/gün, S.C), kemoterapi bitiminden 24 saat sonra başlanarak lökosit sayısı 10.000/mm³ olana dek uygulandı. Tedavi etkinliğini belirlemede hastaların almış oldukları kemoterapi protokollerinin miyelosupresyon dereceleri, kraniyospinal radyoterapi gibi kemik iliği disfonksiyonuna neden olabilecek radyoterapi uygulamaları varlığında, bir üst derecede miyelosupresif olarak değerlendirildi. Çalışma periyodunda yeni kemoterapi sikluslarında gecikme ve süresi, geçirilmiş enfeksiyon atakları ve yan etkiler iki grup arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri ortalama±standart sapma veya ortanca olarak saptandı. Gruplar arasındaki farklılık ki-kare testi ile, grupların ortalaması arasındaki farklılık “oneway-ANOVA” veya T testi ile değerlendirildi; p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya lenograstim kolunda 43 hasta, filgrastim kolunda ise 39 hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların özellikleri ve randomizasyon kollarına göre dağılımı Tablo 1’de, hastalara uygulanan onkolojik tedavilerin miyelosupresif etki dereceleri Tablo 2’de verilmiştir. Hastaların yaş ortalamaları, cinsiyet, kemoterapi kürü öncesinde ortalama lökosit ve mutlak nötrofil sayıları ve tedavi protokollerinin miyelosupresyon dereceleri arasında farklılık yoktu (sırasıyla p=0.173, 0.115, 0.928, 0.665, 0.556).

Lenograstim 11.12±6.35 (2-28) gün, filgrastim 9.21±5.67 (2-22) gün süreyle uygulandı. HGF kesim tarihinde, lenograstim ve filgrastim uygulanan hastaların ortalama lökosit sayıları (sırasıyla 15.853.95±7.737.93 ve 15.894.62±9758.54) ve mutlak nötrofil sayıları (sırasıyla 12.800.00±12.561.27 ve 13.468.72±11.227.06) arasında farklılık yoktu (sırasıyla p=0.983, 0.801). Lenograstim uygulanan 16 hastada (%37.2) yeni kemoterapi küründeki gecikme süresi medyan 5 gün olarak gözlenirken, filgrastim uygulanan grupta ise gecikme daha az olmakla birlikte (10 hasta; %25.6 ve ortalama 3 gün) farklılık anlamlı bulunmadı (p=0.188). Lenograstim uygulanan grupta, 6 hastada febril nötropeni ve 4 hastada nötropenik olmayan enfeksiyon atağı (2 atakta pnomoni, 1 atakta otit ve 1 atakta farenjit), filgrastim uygulananlarda ise 3 hastada febril nötropeni, 2 hastada ise gingivit ve gastroenterit olmak üzere febril nötropenik olmayan atak gözlemlendi. İki grup arasında enfeksiyon sıklığı yönünden farklılık saptanmadı (p=0.258). Lenograstim alan grupta, sadece 2 hastada belirgin yan etki olarak kemik ağrısı vardı. Bununla birlikte filgrastim uygulanan grupta ise 10 hastada kemik ağrısı saptandı (p=0.008).

Tablo 1
Hastalara ait epidemiyolojik ve klinik özellikler

	Tüm hastalar	Lenograstim grubu	Filgrastim grubu
Yaş (yıl)			
Ortalama±SD	8.66±5.88	9.51±5.26	7.73±6.43
Sınırları	(0.4-18)	(3-18)	(0.4-18)
Cinsiyet (E/K)	48/34	22/21	26/13
Kemoterapi kürü öncesinde			
lökosit sayısı			
Ortalama±SD (/mm ³)	9182.84±7339.64	5919.53±7062.49	9260.77±6008.66
Sınırları	(2760-37400)	(2760-37400)	(3000-29900)
Kemoterapi kürü öncesinde			
mutlak nötrofil sayısı			
Ortanca (/mm ³)	6500	6000	7000
Sınırları	(1360-30000)	(1360-30000)	(1600-29000)
Tümör tanısı			
Lenfoma	33	25	8
Ewing sarkoma	12	8	4
Nöroblastom	7	3	4
Böbrek tümörü	7	–	7
Hepatoblastom	6	–	6
Rabdomiyosarkom	2	3	
Medulloblastom	5	5	–
Osteosarkom	5	–	5
Retinoblastom	2	–	2
Tümör evresi			
I	6	–	6
II	14	9	5
III	45	18	27
IV	17	16	1
Kemoterapi şeması			
NHL-BFM 95 (non-B)	18	13	5
ICE	14	9	5
IECESS	9	5	4
NHL-BFM 95 (B)	7	5	2
NBL-TPOG 2001	7	3	4
SIOPEL-III	6	–	6
TPOG WT	5	–	5
CCG Osteosarkom prot.	5	–	5
VAC	5	2	3
NHL-BFM-HR	3	3	–
Paklitaksel + karboplatin	3	3	–
Radyoterapi			
Kraniospinal	4	2	2
Diğer bölgeler	8	4	4

Tablo 2

Hastalara uygulanan onkolojik tedavi modalitelerinin yoğunluk değerlendirmesi

Onkolojik tedavi miyelosupresyon derecesi	Tüm hastalar	Lenograstim grubu	Filgrastim grubu	p
1	15	9	6	0.556
2	44	19	25	
3	23	15	8	

TARTIŞMA

İmmün sistem fonksiyonlarının eksiksiz olarak uygulanmasındaki en etkili mekanizma, miyeloid kemik iliği tarafından lökositlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonudur. Böylece aktif enfeksiyon varlığında plazma lökosit konsantrasyonu hızla artış gösterir. Lökositler temel olarak mononükleer hücreler (nonosit ve lenfositler) ve granüositler (nötrofil, eozinofil, bazofil) olarak ikiye ayrılır. Mononükleer hücreler immün yanıtın zamanlamasından, granüositler ise yabancı mikroorganizmaların fagositozundan ve akut enflamatuvar yanıtın sorumludurlar.^[1-3]

Hematopoetik büyüme faktörleri yani koloni stimülan faktörler (KSF) ise kan hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonunun çeşitli aşamalarından sorumlu olan sitokinler veya büyüme faktörleridir. Granüosit koloni stimülan faktör, hematopoetik bir büyüme faktörü olup, kemik iliğinde nötrofillerin oluşumu, gelişimi ve periferik kana salınımından temel olarak sorumludur. Aynı zamanda, olgun nötrofillerde kemotaktik reseptörlerin salınımını artırarak kemotaksisi, dolayısıyla enfeksiyon bölgelerinde fagositoz ve antimikrobiyal aktiviteyi artırır. Diğer temel düzenleyici sitokinler ise, granüosit-makrofaj koloni stimülan faktör ve makrofaj koloni stimülan faktörlerdir.^[4,5]

Miyelosupresyon, kanser tedavisinde karşılaşılan en önemli sorunlardan bir tanesidir. Özellikle son yıllarda kemoterapi ve radyoterapinin birlikte uygulandığı konkomitan tedavilerin ön plana çıkması ile birlikte miyelosupresyon sıklığı daha da artmıştır. Uzun süreli ve yoğun kemoterapi dönemleri de sıklığı artıran diğer önemli faktörlerdir. Ke-

mik iliğinin baskılanması kendini genellikle nötropeni olarak gösterir ve ciddi nötropeni durumunda hayati tehlike dahi gelişebilir. İlk olarak yaklaşık 30 yıl önce, granüosit sayısının 0.5×10^9 'un altına indiği durumlarda ciddi enfeksiyon sıklığının anlamlı olarak arttığı ve nötropeni süresinin uzamasının da bu süreyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir.^[6,7]

2005 yılında Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti (ASCO), koloni stimülan faktörleri (KSF) kullanımını ile ilgili olarak bir kılavuz yayınlamıştır. Buna göre, primer profilaktik KSF uygulaması, yaş, medikal öykü, hastalık karakteristiği ve uygulanan kemoterapinin kemik iliği toksitesi oluşturma kapasitesi dikkate alınarak, febril nötropeni gelişme riski $\geq 20\%$ olan hastalarda gündeme alınmalıdır. Buna en iyi örnekler, erken evre meme kanserinde uygulanan TAC veya FEC100 rejimleri veya yaşlılarda agresif non-Hodgkin lenfoma tedavisinde uygulanan CHOP ve benzeri tedavilerdir.^[8]

Febril nötropeni için bilinen risk faktörleri, >65 yaş, düşük performans skoru, daha önce geçirilmiş febril nötropeni atakları, geniş radyoterapi alanları, konkomitan kemoradyoterapi uygulamaları, kemik iliğinin tümoral infiltrasyonları, kötü beslenme durumu, açık yara veya süregelen enfeksiyon varlığı ve ileri evre kanserlerdir. Bu faktörlerin varlığında, beklenen febril nötropeni riski 20% 'nin altında dahi olsa KSF profilaksisi uygulanabilir.^[8]

Koloni stimülan faktör uygulamasının nötropeni riskini anlamlı olarak azalttığı iki büyük rando-mize çalışmada gösterilmiştir. Vogel ve ark.^[9] tarafından, 3 haftada bir 100 mg/m^2 dosetaksel tedavi-

si uygulanan (toplam 4 kür) 928 meme kanseri tanımlı hasta, pegfilgrastim ile profilaksi açısından iki gruba randomize edilmişlerdir. Febril nötropeni oranı profilaksi yapılan kolda sadece %1 olurken, diğer kolda %17'ye ulaşmıştır. Hastaneye yatış gereksinimi açısından da gruplar arasında, pegfilgrastim lehine çok belirgin bir farklılık saptanmıştır (%1 vs. %14). Bu sonuçlara göre febril nötropeni riskinin profilaksi ile >%90 oranında azaldığı saptanmıştır ($p<0.001$).

Diğer bir çalışmada, küçük hücreli akciğer kanseri tedavisi alan 171 hasta, birinci kürden itibaren tek başına antibiyoterapi veya KSF ± antibiyoterapi kollarına randomize edilmişlerdir. Febril nötropeni oranları sadece antibiyoterapi alan kolda %23 olurken, KSF uygulanan kolda ise %10 oranında gözlenmiştir.^[10]

ASCO 2005'te, solid tümör veya lenfomada profilaktik KSF kullanımı ile ilgili bir meta-analiz yayınlanmıştır. On dört çalışmanın derlendiği bu analizde, febril nötropeni riskinin KSF kullanımı sonucunda, %37'den %20'e (rölatif risk azalması %46, $p<0.001$) ve enfeksiyona bağlı mortalitenin de %3.3'ten %1.7'e (rölatif risk azalması %48, $p=0.01$) indiği gösterilmiştir.^[11]

Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfomada profilaktik KSF kullanımı ile ilişkili 12 çalışmanın derlendiği bir başka meta-analizde, profilaksi yapılan kolda febril nötropeni ve enfeksiyon risklerinin %74 oranında azaldığı gösterilmiştir. Ancak KSF kullanımının, intravenöz antibiyotik kullanım oranları, enfeksiyona bağlı mortalite, hastalısız sağkalım, tümör yanıtı ve genel sağkalım açılarından ise herhangi bir anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir.^[12]

Kanserli hastalarda gelişmiş febril nötropeni tedavisinde KSF kullanımının rolünü araştıran iki meta-analiz mevcuttur. Berghman ve ark.^[13] tarafından 962 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, KSF uygulamasının febril nötropeniye bağlı ölümleri azaltma yönünde herhangi bir katkısı olmadığı gösterilmiştir.

On üç çalışma ve toplam 1518 hastanın değerlendirildiği Cochrane meta-analizinde ise, uzamış nötropeni (%25 vs. %45, $p<0.0001$), hastanede

yatış süresi (%23 vs. %32, $p=0.0006$) ve enfeksiyona bağlı mortalite (%3.1 vs. %5.7, $p=0.05$) açılarından KSF kullanımının sınırlı da olsa katkı sağladığı, genel sağkalım üzerine ise anlamlı bir katkısı olmadığı (%5.1 vs. %7.1, $p=0.1$) gösterilmiştir.^[14]

İspanya'da yapılan çok merkezli diğer bir çalışmada, tek başına antibiyoterapi ile antibiyoterapi ve KSF uygulaması (5 mikrogr/kg/gün, nötrofil sayısı normale dönene kadar) karşılaştırılmıştır. KSF grubunda grad 4 nötropeni (2 gün vs. 3 gün, $p=0.0004$), antibiyotik kullanımı (5 gün vs. 6 gün, $p=0.013$) ve hastanede kalış sürelerinin (5 gün vs. 6 gün, $p=0.015$) anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır.^[15]

Ayrıca yakın tarihli iki çalışmada, şok tablosu içinde başvuran febril nötropenili hastalarda mortalite oranının %82 olduğu^[16] ve febril nötropeniye takiben ilk 30 gün içindeki mortalitenin ise %54 olduğu saptanmıştır.^[17]

Tüm bu çalışmaların ışığı altında febril nötropeniye bağlı ölüm açısından risk faktörleri, ≥ 65 yaş, kanser tipi (lösemi, akciğer kanseri), komorbid hastalıklar (kalp yetmezliği, pulmoner emboli, serebrovasküler hastalık, akciğer, karaciğer, böbrek yetersizlikleri) ve enfeksiyona bağlı komplikasyonlardır (hipotansiyon, bakteriyemi, pnömoni ve fungal enfeksiyonlar).

Bu sonuçlardan yola çıkarak çalışmamızda, günümüzde koloni stimülan faktör olarak en yaygın şekilde kullanılan lenogastim ve filgrastim'in kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hastalardaki profilaktik etkinliklerinin karşılaştırılması planlandı. Toplam 82 hastanın randomize edildiği çalışmada febril nötropeni ve enfeksiyon sıklıkları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kemoterapiyi geciktirecek düzeydeki kemik iliği supresyonu açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Her iki stimülan faktör arasındaki anlamlı tek farklılık, tedavi yan etkisi olarak oluşan kemik ağrısının filgrastim grubunda belirgin olarak daha fazla gözlenmesiydi (10 hasta vs. 2 hasta, $p=0.008$).

Sonuç olarak, kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda febril nötropeni ve nötropenik enfeksi-

yonların önlenmesinde gerek lenogastim gerekse filgrastim'in benzer etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Nötropeni ve enfeksiyon açısından risk altında bulunan hastalarda, özellikle konkomitan kemoradyoterapi uygulanan veya kemoterapi öncesinde geniş alan radyoterapisi almış olan hastalarda koloni stimulan faktörler ile profilaksi febril nötropeni riskini belirgin olarak azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kubota N, Orita T, Hattori K, Oh-eda M, Ochi N, Yamazaki T. Structural characterization of natural and recombinant human granulocyte colony-stimulating factors. *J Biochem (Tokyo)* 1990;107(3):486-92.
2. Dunn CJ, Goa KL. Lenogastim: an update of its pharmacological properties and use in chemotherapy-induced neutropenia and related clinical settings. *Drugs* 2000;59(3):681-717.
3. Weisbart RH, Gasson JC, Golde DW. Colony-stimulating factors and host defense. *Ann Intern Med* 1989;110(4):297-303.
4. Metcalf D. The molecular biology and functions of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood* 1986;67(2):257-67.
5. Xaus J, Comalada M, Valledor AF, Cardó M, Herrero C, Soler C, et al. Molecular mechanisms involved in macrophage survival, proliferation, activation or apoptosis. *Immunobiology* 2001;204(5):543-50.
6. Hays SJ. Therapeutic approaches to the treatment of neuroinflammatory diseases. *Curr Pharm Des* 1998;4(4):335-48.
7. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001;60(3):349-56.
8. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, 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(19):3187-205.
9. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, 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(6):1178-84.
10. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, Biesma B, Wilschut FA, Cheragwandi SA, 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(31):7974-84.
11. Cosler LE, Eldar-Lissai A, Culakova E, Kuderer NM, Dale D, Crawford J, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factors for established febrile neutropenia: effect on costs from a hospital perspective. *Pharmacoeconomics* 2007;25(4):343-51.
12. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, Sambrook RJ, Qian W, Stephens RJ. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000;18(2):395-404.
13. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacquy C, 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(3):181-8.
14. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4198-214.
15. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, López-Brea M, Rueda A, Guillem V, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(1):31-8.
16. Malik I, Hussain M, Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J Infect* 2001;42(2):120-5.
17. Darmon M, Azoulay E, Alberti C, Fieux F, Moreau D, Le Gall JR, et al. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 2002;28(12):1775-80.