



비호지킨림프종 환자의 발열성 호중구감소증에 대한 페그필그라스티ムの 예방효과

조주희 · 방준석*

숙명여자대학교 임상약학대학원
(2015년 1월 30일 접수 · 2015년 5월 30일 수정 · 2015년 6월 8일 승인)

Prophylactic Effect of Pegfilgrastim on Febrile Neutropenia in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma

Juhee Jo and Joon Seok Bang*

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, South Korea
(Received January 30, 2015 · Revised May 30, 2015 · Accepted June 8, 2015)

ABSTRACT

Objective: Pegfilgrastim is recently introduced that is long acting G-CSF for prophylaxis of febrile neutropenia. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with R-CHOP is classified with relative high risk of febrile neutropenia. The study evaluated the prophylactic effect of pegfilgrastim to reduce the incidence of febrile neutropenia associated with R-CHOP of patient in NHL. And the risk factors associated with the incidence of FN and related events were evaluated. **Methods:** This retrospective study reviews the Electronic Medical Record of 68 NHL patients who received R-CHOP chemotherapy in single center between September 2013 and August 2014. These patients were classified who receive prophylaxis pegfilgrastim or no prophylaxis. **Results:** Sixty eight patients received R-CHOP with NHL. In 144 cycles of patients receiving pegfilgrastim, compared with no prophylaxis 178 cycles, had a lower incidence of febrile neutropenia (5.5% vs. 23.6%, $p = 0.001$), grade 3 or grade 4 neutropenia (14.4% vs. 89.8%, $p < 0.001$) and neutropenia related events ($p < 0.05$). The risk of febrile neutropenia after prophylaxis was significantly associated with age ≥ 65 (OR: 5.87, 95% CI 1.07-32.27, $p = 0.042$), IPI ≥ 3 (OR: 7.2, 95% CI 1.31-39.6, $p = 0.023$), S_{alb} < 3.5 g/dL (OR: 31.01, 95% CI 6.32-152.17, $p < 0.0001$). In multiple logistic regression analysis, lower baseline serum albumin (OR: 21.1, 95% CI 3.8-116.98, $p = 0.001$) was significantly associated with occurrence of febrile neutropenia. **Conclusion:** The study recommends prophylactic pegfilgrastim through risk assessment of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving R-CHOP.

KEY WORDS: pegfilgrastim, febrile neutropenia, non-hodgkin's lymphoma, R-CHOP regimen, granulocyte colony stimulating factor, risk factor

항암 화학요법 후에 가장 흔히 발생하는 부작용인 호중구감소증(neutropenia)은 항암제 투여량을 감소시키고, 치료기간이 연장되므로 예후에 부정적인 영향을 미친다. 호중구감소증 환자에게는 감염으로 인한 발열성 호중구감소증(febrile neutropenia, 이하 FN)이 발현될 수 있고, 이로 인해 입원률과 사망률까지 증가하므로 적극적인 항생제 치료와 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)의 투여가 수반된다.¹⁻⁴⁾ 항암제로 인한 FN 발현이 예상될 때 G-CSF로 예방요법을 실시하면 호중구 전구세포(neutrophil progenitor cell)의 생성과 분화가 촉진되므로 FN뿐 아니라 호중구감소증의 발현률, 감염률, 항생제 사용률, 입원률 등을 경감시킬 수 있다.^{3,5)}

비호지킨림프종(Non-Hodgkin's Lymphoma, 이하 NHL)은 림프절에 생긴 악성종양으로서, 2011년 국가암등록통계자료에 따르면 국내의 발생률은 2%, 생존율은 65.8%이며, 1993~1995년 기간과 비교하면 5년 생존율이 19.2%나 향상되었다.⁶⁾ NHL은 악성의 정도에 따라 indolent, aggressive, very aggressive로 구분한다.⁷⁾ 발현빈도가 가장 큰 것은 aggressive한 림프종 중 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma, 이하 DLBCL)으로서 수술 또는 방사선 요법만으로는 치료가 불충분하여 대부분 복합적 화학요법이 적용된다.⁸⁾ R-CHOP regimen은 현재 DLBCL에 대한 표준치료법으로써 3주 간격으로 평균 6주기(cycle)를 실시한다.⁹⁻¹¹⁾ 또한 NHL 환

*Correspondence to: Joon Seok Bang, Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, South Korea
Tel: +82-2-2077-7526, Fax: +82-2-710-9799
E-mail: jsbang@sookmyung.ac.kr

자의 항암치료에 G-CSF를 예방적으로 사용하면 FN의 발현률이 감소된다고 알려졌다.^{12,13)}

최근 외국에서는 G-CSF제제(filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim)를 이용한 FN 예방요법에 대한 연구가 많이 이루어졌다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 특히 최근 개발된 pegfilgrastim은 filgrastim 등 기존 G-CSF와 동등하거나 더 뛰어난 효과를 지닌다고 알려졌다.^{13,17-20)} Pegfilgrastim은 filgrastim에 polyethylene glycol기를 결합시켜 배설반감기를 연장시킨 것으로서, filgrastim이 항암요법 익일부터 매일 투여하는 것과 달리 항암요법 매주기당 1회만 투여함으로써 편의성을 향상시킨 약제이다.²¹⁾

미국 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)과 American Society of Clinical Oncology (ASCO)에서는 FN 발현위험 정도에 따라 항암치료후 G-CSF제제를 1차 예방적으로 사용하기를 권고한다.^{22,23)} Aggressive NHL 치료에 사용하는 R-CHOP은 intermediate risk군에 속하여 환자에게 위험요인이 1개 이상 있는 경우에 예방요법을 추천한다.^{22,24)} European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)에서는 NHL 치료에 적용하는 R-CHOP의 FN 발생 위험률을 높게 분류하여 반드시 예방요법을 시행하도록 권고 중이다.²⁵⁾ 이처럼 국가마다 항암치료시 FN 발생에 대한 환자의 암종별 또는 화학요법별 위험률을 다소 상이하게 분류하지만, 다양한 요인을 고려하여 G-CSF로 예방요법을 실시해야 한다는 점에서는 공통적이다. 우리나라의 경우는 FN이 발현했을 때 항생제를 이용하는 경험적치료지침 같은 가이드라인이 있으나⁴⁾ 국내 환자 기준에서의 암종별, 항암요법별 호중구 감소 발현의 위험률에 대한 연구가 부족하고, 적극적 예방요법 지침마저도 확립되어있지 않다. 더구나 영양급여기준에 따르면, 암환자에게 기존 G-CSF제제를 사용할 수 있는 경우는 혈액중양환자가 치료기간중 호중구 수가 $1000/\text{mm}^3$ 미만일 때로만 국한되어있기에²⁶⁾ FN에 대한 적극적 예방요법에 대한 시도가 미흡했다.

Pegfilgrastim은 2002년 미국 FDA의 승인을 얻었고, 우리나라에서는 2014년 1월 FN의 위험률이 높은 5개 암종의 12개 항암 regimen에 대한 예방용으로 보험급여를 인정받았다. 외국의 가이드라인에 따르면 위험요인의 평가 후에 사용하도록 되어있지만, 우리나라는 현재 R-CHOP으로 치료하는 경우에는 별도의 고려 없이 pegfilgrastim을 사용할 수 있다.²⁷⁾ 본 연구를 진행한 병원에서는 2014년 4월에 약제가 사입되어 aggressive한 NHL이면서 R-CHOP으로 치료받는 환자에게 FN 예방 목적으로 사용 중이다. 이렇게 최근 호중구감소에 대한 예방요법 빈도가 높아짐에 따라 예방적 사용에 따른 환자간 비교를 통해 국내 암환자에서의 FN 발생 위험률과 유사제제간 예방효과에 대한 평가 및 FN 발생률에 영향을 미치는 위험요인의 규명이 필요한 실정이다.

따라서 본 연구의 목적은 우리나라에서 R-CHOP으로 치료

받는 NHL 환자를 대상으로 pegfilgrastim에 의한 FN 및 호중구감소와 연관된 사건들(events)의 발현률 감소와 유병기간 단축효과를 평가하며, FN 발현에 있어 기존에 알려진 위험요인 중에서 pegfilgrastim 예방요법 이후에도 발생빈도를 높이는 요인을 탐색하고자 한다. 이로써 화학요법시 주요한 부작용인 FN의 발현양상을 예측하여 암환자의 치료 및 사후 모니터링에 활용함으로써 위험요인을 보유한 환자군에 대해서 치료성과를 향상시키고자 한다.

연구 방법

연구대상 및 기간

2013년 9월 1일부터 12개월 동안 서울특별시 소재한 3차 의료기관의 혈액내과에서 NHL로 진단받은 환자 중 aggressive한 lymphoma에 대해 3주간 R-CHOP으로 치료받은 환자를 연구대상으로 선정하였다. 환자 중 다른 G-CSF제제로 호중구 감소증을 예방한 경우와 치료중 사망했거나 타병원으로 전원한 경우는 연구대상에서 제외했으며, 시행된 각 항암사이클을 하나의 예(case)로 간주하였다.

연구약제

Pegfilgrastim은 인간과립구 콜로니형성자극인자(hG-CSF)인 filgrastim의 N-terminal methionine에 무독성의 polyethylene glycol 분자를 공유결합시킨 제품이다. 반감기가 15~80시간인 지속성 제제이므로 단시간 지속제제(filgrastim, lenograstim)와는 달리 항암요법 1주기당 1회만 투여해도 충분하다. 이 약물 6 mg을 항암요법후 24~72시간 이내 1회 피하주사하며 신장장애 환자에서 용량변경은 추천되지 않는다. 성상은 무색 용액이 충전되고 주사침이 달린 투명한 프리필드시린지이다 (NEULASTA pre-filled syringeTM, Amgen Manufacturing Limited, USA).²¹⁾

자료의 수집 및 분석

연구기간 동안에 NHL으로 진단받고 R-CHOP으로 치료받은 18세 이상 성인환자의 electronic medical record (EMR)를 후향적으로 분석하였다. 연령, 성별, 진단명, 항암사이클수, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Stage, International Prognostic Factor Index (IPI), 동반질환, 평균 Lab수치(치료당일 Hemoglobin (Hb), Serum Creatinine (Scr), Total bilirubin (T.bil), Serum albumin (S.alb))를 조사하였다. Pegfilgrastim의 생리활성효과를 평가하기 위해 약물사용 유무에 따라 R-CHOP 각 사이클을 하나의 n수로 간주하였다. 항암제 투여가 완료된 후 다음 사이클이 시작되기 전까지 환자에서 발열여부와 Absolute Neutrophil Count (ANC)를 조사하여 FN 발생과 grade 3 또는 4의 호중구감소상태 여부를 계측하였

다. 그리고 IV항생제 사용, 입원치료, 항암치료가 지연된 경우와 항암제를 감량시킨 사례를 조사하였다. 또한 각 사건 발생 시 발열과 호중구감소 지속기간, 항생제 종류와 사용일수, 총 입원기간 등을 조사하였다. 예방요법을 실시한 경우에는 항암요법 완료후 pegfilgrastim 투여시기를 조사하고, 예방하지 않은 경우에는 중재방안으로 G-CSF를 투여한 경우 사용된 약제의 종류와 사용기간을 파악하였다. 그리고 발열성 호중구감소 및 관련 사건 발생빈도가 높다고 알려진 첫번째 사이클 치료후에 전체 사이클에서 조사한 각 항목에 대하여 재분석하였다. 호중구감소에 영향을 미치는 위험인자 분석을 위해 항암치료 당일 혈액검사결과를 활용하여 Hg 측정값, 신기능과 간기능 판단을 위하여 Scr, T.bil, AST/ALT 측정치를, 그리고 환자의 영양상태를 판단하기 위하여 S.alb을 조사하였다. 기타 위험요인으로 연령, 성별, ECOG, Stage, IPI별로 FN과 grade 3 또는 4 호중구감소가 발생한 경우를 조사하였고, 동반질환은 개별질환이 아니라 Charlson Comorbidity Index (CCI)로 환산하여 분석하였다.

통계방법

자료의 분석에는 SAS 9.2 software (SAS Institute, Inc., USA)를 사용하였다. 인구학적 특성과 첫번째 사이클에서 사건발생 유무를 분석할 때에는 수집한 범주형 자료를 chi-square test 혹은 Fisher's exact test로써, 연속형 자료는 t-test로 검정하였다. 사이클 단위에서 사건발생 유무를 분석한 경우 각 환자당 2회 이상의 사이클을 포함시켜 분석하였기에 같은 환자내 관련성을 고려하기 위해 Generalized Estimating Equation (GEE) 분석법을 사용하였다. 위험요인의 분석에는 Odds ratio (OR)와 Confidence Interval (CI)로 유의성을 평가하였으며, 각 항목에서 통계적 유의성(p < 0.05)을 보였고 이어서 유의한 항목에 대해 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하여 서로의 항목이 통제되었을 경우의 위험요인을 파악하였다.

연구 결과

연구대상자의 기본 특성

2013년 9월부터 12개월 동안 NHL로 진단받고 R-CHOP 치료대상이었던 환자는 총 84명이었으며, regimen 중도변경, 타 병원으로 전원, 사망했던 경우인 10명과 filgrastim 또는 lenograstim 등 다른 G-CSF제제로 FN 예방요법을 받았던 6명을 제외시킨 총 68명의 환자가 본 연구에 포함되었다(Fig. 1).

항암치료기간에 pegfilgrastim으로 예방요법을 1회 이상 받은 환자는 45명, 전혀 실시받지 않은 경우는 23명이었다. 연구대상자는 남자 36명과 여자 32명이었고, 65세 이상 고령자도 28명이었다. 진단명으로는 Diffuse large B-cell lymphoma 64명, Mantle cell lymphoma 1명, Mediastinal (thymic) large B-

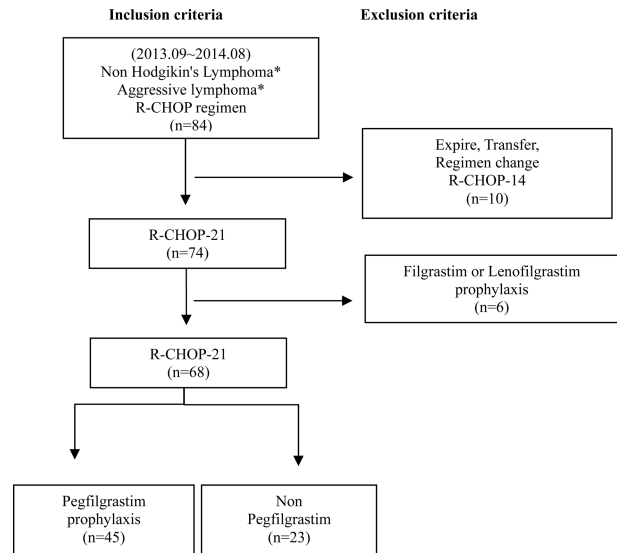


Fig. 1. Algorithm of the patients' selection.

*The Revised European-American Lymphoma (REAL) Classification

cell lymphoma가 3명이었다. ECOG와 Ann Arbor Stage, IPI는 두 군에서 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 동반질환은 당뇨 10명, 간질환 7명, 신질환 1명, 심혈관계질환 11명, 폐질환 9명, 고혈압 27명, 악성종양 21명, 기타 16명이었으며, 한 환자가 2개 이상 질환을 보유한 경우 이를 Charlson Comorbidity Index (CCI)로 환산하였을 때 CCI 2 이상인 환자는 21명이었고 두 군간 유의한 차이는 없었다. 각 항암치료사이클에서 환자의 치료당일 Lab수치도 두 군간 유의한 차이가 없었다. 또한, Pegfilgrastim 1회 이상 투여군과 대조군 사이 모든 환자의 기본특성에는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Pegfilgrastim에 의한 FN과 호중구감소 예방효과

FN 및 관련 사건의 발생률

연구대상 68명의 총 322건의 항암사이클에서 pegfilgrastim을 투여한 경우(PEG군)는 144건, 투여하지 않은 경우(Non-PEG군)는 178건이었다. PEG군에서 FN은 8건, grade 3 이상의 호중구감소는 21건, grade 4의 severe한 호중구감소는 17건이 발생했고, Non-PEG군에서는 FN이 42건, grade 3 이상의 호중구감소는 160건, grade 4의 severe한 호중구감소는 109건이 발생하는 등 PEG군에서 FN 및 호중구감소 발생률이 모두 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다. 관련된 사건으로는 PEG군에서 IV항생제사용 7건, 입원치료 34건, 항암치료지연 1건, 항암제 용량감량 3건이었으며, Non-PEG군에서 IV항생제사용 32건, 입원치료 76건, 항암치료지연 10건, 항암제 용량감량 18건이 발생했다. 이는 항암제 용량감량을 제외하고 PEG군의 모든 항목에서 관련사건 발생률이 통계적으로 유의하게 낮았다

Table 1. Basic characteristics of the study subjects.

	All (n = 68) (%)	Pegfilgrastim (n = 45) (%)	Non Pegfilgrastim (n = 23) (%)	p-value
Age				
≥ 65	28 (41)	18 (40)	10 (43)	0.988
< 65	40 (59)	27 (60)	13 (57)	
Sex				
Male	36 (53)	25 (56)	11 (48)	0.728
Female	32 (47)	20 (44)	12 (52)	
Diagnosis				
Diffuse large B-cell lymphoma	64 (94)	42 (93)	22 (96)	1.000
Mantle cell lymphoma	1 (1)	1 (2)		
Mediastina large B-cell lymphoma	3 (4)	2 (4)	1 (4)	
ECOG				
0	36 (53)	25 (56)	11 (48)	0.803
1	24 (35)	15 (33)	9 (39)	
2	7 (10)	4 (9)	3 (13)	
3	1 (1)	1 (2)		
Stage				
1	10 (15)	7 (16)	3 (13)	0.524
2	18 (26)	12 (27)	6 (26)	
3	14 (21)	7 (16)	7 (30)	
4	26 (38)	19 (42)	7 (30)	
IPI				
0	14 (21)	10 (22)	4 (17)	0.811
1	14 (21)	11 (24)	3 (13)	
2	15 (22)	8 (18)	7 (30)	
3	13 (19)	8 (18)	5 (22)	
4	9 (13)	6 (13)	3 (13)	
5	3 (4)	2 (4)	1 (4)	
Patient medical history				
DM	10	7	3	1.000
Liver dysfunction	7	6	1	0.409
Renal dysfunction	1		1	0.338
Cardiovascular disease	11	5	6	0.164
Pulmonary	9	7	2	0.707
HTN	27	18	9	1.000
Cancer	21	16	5	0.374
Etc.	16	13	3	0.248
CCI				
< 2	47 (69)	29 (64)	18 (78)	0.374
≥ 2	21 (31)	16 (35)	5 (22)	
Lab*				
Hg (g/dL)	11.5 ± 2.1	11.6 ± 2.1	11.3 ± 2	0.817
Scr (mg/dL)	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.3	0.442
T.bil (mg/dL)	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.7	0.7 ± 0.7	0.641
S.alb (g/dL)	3.5 ± 0.6	3.5 ± 0.7	3.5 ± 0.6	0.554

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); Stage (Ann Arbor Stage); IPI (International prognostic index); CCI (Charlson comorbidity index); DM (Diabetes mellitus); HTN (hypertension); Hg (hemoglobin); Scr (Serum creatinine); T.bil (Total bilirubin); S.alb (Serum albumin); Etc. (Benign prostatic hyperplasia, Lupus, Hypothyroidism, Osteoporosis); *Mean ± SD

Table 2. Incidence of FN and related events with pegfilgrastim prophylaxis in all cycles.

Incidence	All (n = 322)	Pegfilgrastim cycle (n = 144)		Non Pegfilgrastim cycle (n = 178)		p-value
	N	N	%	N	%	
FN	50	8	5.5	42	23.6	0.001
Grade 3 or 4 neutropenia	181	21	14.5	160	89.8	< 0.001
Grade 4 neutropenia	126	17	11.8	109	61.2	< 0.001
Use of IV antibiotics	39	7	4.8	32	17.9	0.011
Hospitalization	110	34	23.6	76	42.6	0.001
Dose delay	11	1	0.7	10	5.6	0.042
Dose reduction	21	3	2.0	18	10.1	0.090
G-CSF therapy	92	NA	NA	92	51.6	NA

N (Number of cycles with the events of those cycles among all cycles); FN (Febrile neutropenia); G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor); NA (Not available)

Table 3. Duration of FN and related events with pegfilgrastim prophylaxis in all cycles.

Duration (days)	All cycle (n = 322)	Pegfilgrastim cycle (n = 144)	Non Pegfilgrastim cycle (n = 178)	p-value
FN				
Mean ± SD	3.2 ± 2.5	2.3 ± 1.2	3.4 ± 2.6	0.067
Range	1~11	1~4	1~11	
Grade 3 or 4 neutropenia				
Mean ± SD	2.9 ± 1.6	3 ± 1.9	2.8 ± 1.5	0.886
Range	1~9	1~8	1~9	
Grade 4 neutropenia				
Mean ± SD	2.7 ± 1.3	2.3 ± 1.3	2.7 ± 1.3	0.143
Range	1~6	1~5	1~6	
Use of IV antibiotics				
Mean ± SD	7.4 ± 4.1	11.3 ± 5.6	6.6 ± 3.3	0.050
Range	3~21	4~21	3~14	
Hospitalization				
Mean ± SD	9.8 ± 6	8.1 ± 5.9	10.5 ± 5.9	0.028
Range	2~21	3~21	2~21	
G-CSF therapy				
Mean ± SD	3.9 ± 2	NA	3.9 ± 2	NA
Range	1~10	NA	1~10	

FN (Febrile neutropenia); G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor); NA (Not available)

(Table 2).

FN 및 관련 사건의 발생기간

전체 322개 항암사이클에서 FN과 호중구감소 관련 사건들이 발생한 경우 각 발생기간을 일수 평균값과 표준편차로 나타내었다. PEG군과 Non-PEG군에서 FN이 발생한 기간, grade 3 또는 4의 호중구감소 기간, grade 4의 severe한 호중구감소 기간, IV항생제사용 기간은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 단, 입원기간은 PEG군에서 유의하게 짧아졌다(Table 3).

1st cycle에서 FN 및 관련사건의 발생률

전체 322건 항암사이클 중 첫번째 사이클에 해당하는 경우는 68건이었고 이때 pegfilgrastim을 투여한 경우는 28건, 투여하지 않은 경우가 40건이었다. 첫번째 항암사이클의 PEG군에서 FN은 7건, grade 3 또는 4의 호중구감소 14건, grade 4의 severe한 호중구감소 12건이 발생했고, Non-PEG군에서는 FN 15건, grade 3 이상의 호중구감소 38건, grade 4의 severe한 호중구감소 29건이 발생했다. 항암치료 첫사이클에서 FN발생률은 전체 대비 높은 편이었고 pegfilgrastim 투여유무에 관련 없는 것으로 나타났으나, grade 3 이상의 호중구감소나 grade 4

Table 4. Incidence of FN and related events with pegfilgrastim prophylaxis in the 1st cycle.

Incidence	All (n = 68)	Pegfilgrastim 1st cycle (n = 28)		Non Pegfilgrastim 1st cycle (n = 40)		p-value
	N	N	%	N	%	
Febrile neutropenia	22	7	25	15	37.5	0.412
Grade 3 or 4 neutropenia	52	14	50	38	95	<0.001
Grade 4 neutropenia	41	12	48	29	72.5	0.027
Use of IV antibiotics	20	6	21.4	14	35	0.348
Hospitalization	68	28	100	40	100	NA
G-CSF therapy	28	NA	NA	28	70	NA

N (Number of cycles with the events of those cycles among 1st cycles); FN (Febrile neutropenia); G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor); NA (Not available)

Table 5. Duration of FN and related events with pegfilgrastim prophylaxis in the 1st cycle.

Duration (days)	1st All cycle (n = 68)	Pegfilgrastim 1st cycle (n = 28)	Non Pegfilgrastim 1st cycle (n = 40)	p-value
FN				
Mean ± SD	3 ± 2.5	2.3 ± 1.3	3.4 ± 2.8	0.338
Range	1~10	1~4	1~10	
Grade 3 or 4 neutropenia				
Mean ± SD	3.4 ± 1.8	3.3 ± 1.8	3.4 ± 1.9	0.781
Range	1~9	2~8	1~9	
Grade 4 neutropenia				
Mean ± SD	2.9 ± 1.4	2.2 ± 0.8	3.2 ± 1.4	0.026
Range	1~6	1~3	1~6	
Use of IV antibiotics				
Mean ± SD	7.8 ± 4.5	10.7 ± 5.9	6.6 ± 3.2	0.057
Range	3~21	4~21	3~13	
Hospitalization				
Mean ± SD	9.9 ± 6.5	7.5 ± 5.9	11.6 ± 6.4	0.009
Range	2~21	3~21	2~21	
G-CSF therapy				
Mean ± SD	4.5 ± 2.0	NA	4.5 ± 2.0	NA
Range	2~10		2~10	

FN (Febrile neutropenia); G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor); NA (Not available)

의 severe한 호중구감소는 첫번째 항암투여시 PEG군에서 통계적으로 유의하게 낮은 비율이었다. 첫번째 항암사이클의 PEG군에서 호중구감소 관련 사건으로 IV항생제 사용은 6건, 입원치료 28건이었고, Non-PEG군에서 IV항생제 사용은 14건, 입원치료는 40건으로 통계적 차이가 없었다(Table 4).

1st cycle에서 FN 및 관련 사건의 발생기간

전체 항암사이클 중 68건의 첫번째 항암사이클에서 FN을 비롯한 관련 사건들이 발생한 경우 각각의 기간을 비교했을 때 PEG군과 Non-PEG군에서 FN 기간, grade 3 or 4의 호중구감소 기간, IV항생제사용 기간은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 grade 4의 severe한 호중구감소 기간과 입원

치료 기간은 PEG군에서 통계적으로 유의하게 단축되었다 (Table 5).

Pegfilgrastim 투여군에서 각 사이클 단위에서 관련사건의 발생률 비교

전체 사이클과 첫번째 사이클, 2~6번째 사이클에서 FN 및 호중구감소와 관련 사건 각각의 발생률을 비교했을 때, 첫번째 사이클에서 발생률이 모든 항목에서 높게 나타났다.

Pegfilgrastim의 투여시기

PEG군 144건 중에서 각 항암화학요법 사이클이 완료된 후 pegfilgrastim이 투여된 시기는 24~48시간내 투여가 135건

Table 6. Odds ratios of FN in prophylactic pegfilgrastim.

Variables	All (n)	FN (n)	Odds ratio [95% CI]	p-value
All	144	8		
Age				
< 65	92	2	1	
≥ 65	52	6	5.87 [1.07-32.27]	0.042
Sex				
Male	83	5	1	
Female	61	3	0.81 [0.17-4.00]	0.795
ECOG				
0-1	134	7	1	
≥ 2	10	1	2.02 [0.18-22.68]	0.568
Stage				
1-2	66	1	1	
≥ 3	78	7	6.35 [0.71-57.14]	0.099
IPI				
0-2	98	2	1	
≥ 3	46	6	7.20 [1.31-39.60]	0.023
Hg				
≥ 12	49	1	1	
< 12	95	7	3.77 [0.43-33.22]	0.231
Scr				
< 1.2	141	8		
≥ 1.2	3	.	NA	NA
T.bil				
< 1.8	143	7		
≥ 1.8	1	1	NA	NA
S.alb				
≥ 3.5	126	2	1	
< 3.5	18	6	31.0 [6.32-152.17]	< .0001
AST/ALT				
Normal	134	6	1	
Abnormal	10	2	5.35 [0.95-30.17]	0.058
CCI				
< 2	48	3	1	
≥ 2	96	5	0.82 [0.15-4.76]	0.883

FN (Febrile neutropenia); CI (Confidence Interval); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); Stage (Ann Arbor Stage); IPI (International prognostic index); Hg (hemoglobin); Scr (Serum Creatinine); T.bil (Total bilirubin); S.alb (Serum albumin); AST (Aspartate aminotransferase); ALT (Alanine transaminase); CCI (Charlson comorbidity index); NA (Not available)

(93.7%), 48~72시간내 투여가 7건(4.9%)으로 총 142건이었고, 72시간 이후인 4일째와 5일째 투여한 경우가 각각 1건씩 총 2건(1.4%)이었다.

Non-PEG군에서 G-CSF 치료율 및 치료기간

PEG군에서는 호중구감소가 발현했을 때 치료목적으로 다

시 G-CSF를 사용한 경우는 없었고, Non-PEG군에서는 전체 사이클 178건중 92건(51.6%)에서 호중구감소에 G-CSF를 처치했다. Filgrastim 투여는 83건이었고 300 mcg 고정용량을 사용하였다. Lenograstim 투여는 8건으로 250 mcg 고정용량을 사용하였으며 lenograstim을 먼저 사용하였다가 filgrastim으로 변경한 경우가 1건 있었다. 전체 사이클에서 각 사이클당 G-CSF 치료기간은 3.9 ± 2 일이었다. Non-PEG군의 첫번째 사이클 40건 중에는 29건(72.5%)에서 G-CSF치료를 실시했고 기간은 4.5 ± 2 일이었다(Table 2-5).

치료시 사용된 IV항생제의 종류

초기 경험적 항균요법에는 단일제로 cefepime과 meropenem이 주로 사용되었다. 3-5일이 경과하여 효과를 재평가한 다음에는 glycopeptide계 teicoplanin이나 vancomycin을 사용했으며, 진균감염이 의심될 때 caspofungin을 추가하였다.

Pegfilgrastim 예방시 FN과 호중구감소 발생의 위험요인

Pegfilgrastim을 투여한 경우 FN 발생의 위험요인

PEG군 144건 중 FN은 총 8건이 발생했고, 65세 이상의 고령, IPI 3 이상, 항암제 투여당일 3.5 g/dL 미만의 낮은 S.alb이 FN을 발생시키는 통계적으로 유의한 위험요인이었다(Table 6).

Pegfilgrastim 투여한 경우 grade 3 또는 4 호중구감소 발생의 위험요인

PEG군 144건 중 grade 3 또는 4의 호중구감소는 총 21건이 발생했고, 65세 이상의 고령, ECOG 2 이상, Stage 3 이상, IPI 3 이상, 항암제 투여당일 12 g/dL 미만의 낮은 Hg, 1.2 mg/dL 이상의 높은 Scr, 3.5 g/dL 미만의 낮은 S.alb 등이 호중구감소를 유발시키는 통계적으로 유의한 위험요인이었다(Table 7).

Pegfilgrastim 투여받지 않은 경우 FN 발생의 위험요인

Non-PEG군 178건 중 FN은 42건이 발생했고, 여성, ECOG 2 이상, IPI 3이상, 항암제 투여 당일의 12 g/dL 미만의 낮은 Hg, 3.5 g/dL 미만의 낮은 S.alb 등이 FN을 유발시키는 통계적으로 유의한 위험요인이었다(Table 8).

Pegfilgrastim 투여받지 않은 경우 grade 3 또는 4 호중구감소 발생의 위험요인

예방요법을 실시하지 않은 178건 중 grade 3 이나 4의 호중구감소는 모두 160건이 발생하여 통계적으로 유의한 위험요인은 없었다.

PEG군에서 다중 로지스틱 회귀분석을 통한 FN 발생의 위험요인

PEG군에서 FN을 발생시킨 위험요인으로써 통계적으로 유

Table 7. Odds ratios of grade 3 or 4 neutropenia in prophylactic pegfilgrastim.

Variables	All (n)	Grade 3 or 4 neutropenia (n)	Odds ratio [95% CI]	p-value
All	144	21		
Age				
< 65	92	7	1	
≥ 65	52	14	5.64 [1.83-17.38]	0.003
Sex				
Male	83	11	1	
Female	61	10	1.28 [0.45-3.70]	0.635
ECOG				
0-1	134	16	1	
≥ 2	10	5	6.98 [2.02-24.15]	0.002
Stage				
1-2	66	5	1	
≥ 3	78	16	3.97 [1.12-14.11]	0.033
IPI				
0-2	98	7	1	
≥ 3	46	14	6.68 [2.16-20.71]	0.001
Hg				
≥ 12	49	3	1	
< 12	95	18	3.61 [1.03-12.63]	0.045
Scr				
< 1.2	141	20	1	
≥ 1.2	3	1	2.92 [1.70-5.01]	<.0001
T.bil				
< 1.8	143	20		
≥ 1.8	1	1	NA	NA
S.alb				
≥ 3.5	126	11	1	
< 3.5	18	10	10.80 [4.21-27.73]	<.0001
AST/ALT				
Normal	134	19	1	
Abnormal	10	2	1.77 [0.36-8.66]	0.482
CCI				
< 2	48	5	1	
≥ 2	96	16	1.67 [0.49-5.88]	0.411

FN (Febrile neutropenia); CI (Confidence Interval); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); Stage (Ann Arbor Stage); IPI (International prognostic index); Hg (hemoglobin); Scr (Serum Creatinine); T.bil (Total bilirubin); S.alb (Serum albumin); AST (Aspartate aminotransferase); ALT (Alanine transaminase); CCI (Charlson comorbidity index); NA (Not available)

의했던 3가지 항목인 65세 이상 고령, IPI 3 이상, 낮은 S.alb 값에 대하여 다중 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과, 치료당일 3.5 g/dL 미만의 낮은 S.alb이 FN을 발생시키는 통계적으로 유의한 위험요인이었다(Table 9).

Table 8. Odds ratios of FN in non-prophylactic pegfilgrastim.

Variables	All (n)	Febrile neutropenia (n)	Odds ratio [95% CI]	p-value
All	178	42		
Age				
< 65	112	20	1	
≥ 65	66	22	2.27 [0.86-6.03]	0.100
Sex				
Male	85	11	1	
Female	93	31	3.13 [1.25-7.69]	0.015
ECOG2				
0-1	152	29	1	
≥ 2	26	13	4.05 [1.33-12.37]	0.014
Stage				
1-2	66	11	1	
≥ 3	112	31	1.90 [0.66-5.40]	0.233
IPI				
0-2	110	17	1	
≥ 3	68	25	3.17 [1.23-8.15]	0.017
Hg				
≥ 12	57	4	1	
< 12	121	38	5.04 [1.63-15.56]	0.005
Scr				
< 1.2	169	42		
≥ 1.2	9	.	NA	NA
T.bil				
< 1.8	175	39		
≥ 1.8	3	3	NA	NA
S.alb				
≥ 3.5	149	28	1	
< 3.5	29	14	3.22 [1.33-7.78]	0.009
AST/ALT				
Normal	162	40	1	
Abnormal	16	2	0.59 [0.24-1.45]	0.252
CCI				
< 2	44	10	1	
≥ 2	134	32	1.12 [0.41-3.03]	0.826

FN (Febrile neutropenia); CI (Confidence Interval); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); Stage (Ann Arbor Stage); IPI (International prognostic index); Hg (hemoglobin); Scr (Serum Creatinine); T.bil (Total bilirubin); S.alb (Serum albumin); AST (Aspartate aminotransferase); ALT (Alanine transaminase); CCI (Charlson comorbidity index); NA (Not available)

PEG군에서 다중 로지스틱 회귀분석을 통한 grade 3 또는 4 호중구감소 발생의 위험요인

PEG군의 grade 3 또는 4의 호중구감소 발생 위험요인 중 통계적으로 유의했던 항목 7가지에 대하여 다중 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과, 항암치료당일 3.5 g/dL 미만의 낮은 S.alb (OR: 5.74, 95% CI 1.96-16.83, p = 0.002)이 통계적으로

Table 9. Adjusted odds ratios of FN in prophylactic pegfilgrastim from multiple logistic regression.

Variables	All (n)	FN (n)	Odds ratio [95% CI]	p-value
Age				
< 65	92	2	1	
≥ 65	52	6	2.90 [0.51 to 16.57]	0.231
IPI				
0-2	98	2	1	
≥ 3	46	6	1.72 [0.28 to 10.55]	0.555
S.alb				
≥ 3.5	126	2	1	
< 3.5	18	6	21.10 [3.80 to 116.98]	0.001

FN (Febrile neutropenia); CI (Confidence Interval); IPI (International prognostic index); S.alb (Serum albumin)

Table 10. Adjusted odds ratios of grade 3~4 neutropenia in prophylactic pegfilgrastim from multiple logistic regression.

Variables	All (n)	Grade 3 or 4 neutropenia (n)	Odds ratio [95% CI]	p-value
All	144	21		
Age				
< 65	92	7	1	
≥ 65	52	14	2.70 [0.69 to 10.60]	0.156
ECOG2				
0-1	134	16	1	
≥ 2	10	5	2.99 [0.51 to 17.45]	0.223
Ann arbor Stage				
1-2	66	5	1	
≥ 3	78	16	1.24 [0.17 to 9.05]	0.833
IPI				
0-2	98	7	1	
≥ 3	46	14	1.64 [0.23 to 11.78]	0.625
Hg				
≥ 12	49	3	1	
< 12	95	18	2.66 [0.86 to 8.24]	0.091
Scr				
< 1.2	141	20	1	
≥ 1.2	3	1	0.85 [0.38 to 1.87]	0.681
S.alb				
≥ 3.5	126	11	1	
< 3.5	18	10	5.74 [1.96 to 16.83]	0.002

FN (Febrile neutropenia); CI (Confidence Interval); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); Stage (Ann Arbor Stage); IPI (International prognostic index); Hg (hemoglobin); Scr (Serum Creatinine); S.alb (Serum albumin)

유의한 위험요인이었고(Table 10), FN 발생 위험인자 항목 3 가지로 다중 로지스틱 회귀분석했을 때에도 낮은 S.alb 값이 통계적으로 유의하게 나타났다(Table 11).

Table 11. Adjusted odds ratios of grade 3~4 neutropenia in prophylactic pegfilgrastim from multiple logistic regression (3 variables).

Variables	All (n)	Grade 3 or 4 neutropenia (n)	Odds ratio [95% CI]	p-value
All	144	21		
Age				
< 65	92	7	1	
≥ 65	52	14	2.81 [0.81 to 9.66]	0.102
IPI				
0-2	98	7	1	
≥ 3	46	14	2.49 [0.68 to 9.03]	0.167
S.alb				
≥ 3.5	126	11	1	
< 3.5	18	10	6.16 [2.13 to 17.84]	0.001

FN (Febrile neutropenia); CI (Confidence Interval); IPI (International prognostic index); S.alb (Serum albumin)

고찰

암환자에게 최적의 항암치료를 위해서 목표 용량의 항암제를 정해진 스케줄에 따라 투여하는 것은 필수적이다. 항암화학요법중 주요한 부작용인 호중구감소가 발생하면 감염으로 인한 FN의 발생으로 이어지며 항생제의 정맥투여와 함께 입원치료가 필요하고, 항암제를 감량시키거나 치료기간이 연장되므로 예후에 나쁜 영향을 끼치게 된다.

Kuderer 등은 다양한 암종의 환자를 대상으로 G-CSF제제의 예방효과에 대한 연구결과를 검토한 분석연구에서 G-CSF의 사용이 FN은 46%를, 초기 사망률은 40%나 감소시킨다고 하였다.¹⁵⁾ Vogel 등은 유방암 환자에 대한 연구에서 pegfilgrastim으로 FN의 예방요법을 실시했을 때 모든 치료사이클에서 대조군에 비해 FN 발생률(1% vs. 17%)과 FN으로 인한 입원율(1% vs. 14%), IV항생제 사용률(2% vs. 10%)이 현저히 감소된다고 하였다.¹⁴⁾ NHL 환자가 대상이었던 본 연구에서도 마찬가지로 pegfilgrastim으로 예방을 실시한 군(PEG군)에서 실시하지 않은 군(Non-PEG군)보다 FN의 발생률(5.5% vs. 23.6%)은 통계적으로도 유의하게 낮게 나타나서 Kuderer 등의 연구보다 우수한 예방효과를 보여주었다. 그리고 grade 3 이상의 호중구감소 발생률(14.5% vs. 89.8%)과 grade 4의 severe한 호중구감소 발생률(11.8% vs. 61.2%)에서도 PEG군에서 통계적으로 유의한 수준의 낮은 빈도를 나타냈다.

Langeberg 등의 연구에서는 유방암과 NHL 환자의 항암치료시 pegfilgrastim의 예방적 사용으로 FN과 더불어 감염발생률도 낮아진다고 보고했고,²⁸⁾ Flores, Pfeil 등은 예방요법시 IV항생제 사용률이 감소한다고 했다.^{29,30)} 본 연구에서는 IV항생제를 사용해야 하는 경우 초기 경험적 항균요법으로 주로 4세대 세파제인 cefepime과 카바페넴계인 meropenem을 사용

하였고 치료반응이 있는 경우에는 발열과 호중구감소가 해결 될 때까지 계속 투여하였다. 3~5일간 초기 항생제 치료후 재평가를 실시하였고, glycopeptide계 약물로 변경할 때에는 주로 teicoplanin을 선택했으며 일부는 vancomycin을 사용하였다. Teicoplanin은 vancomycin에 비해 신장독성은 낮으면서 효능은 동등하므로 우선적으로 선택된다.³¹⁾ 발열이 계속되거나 진균감염이 의심될 때 항진균제를 사용하면 생존율이 향상된다고 보고되었고³²⁾ 본 연구에서는 caspofungin이 사용되었다. 연구대상자가 항생제 사용시에는 2011년 국내자료를 근거로 한 호중구감소성 발열환자의 경험적 치료지침⁴⁾에 있는 예방적 항생제 사용지침을 준수하였다. FN의 발생으로 항생제를 사용한 경우 PEG군과 Non-PEG군 사이에 항생제의 종류나 사용기간에는 차이가 없었으나 IV항생제의 사용률은 pegfilgrastim을 적용한 군에서 기존 연구와 마찬가지로 현저히 낮았다.

Kuderer 등은 성인 암환자가 FN로 인한 입원으로 치료비용이 상승한다고 하였다.²⁾ Weycker 등의 연구에서는 G-CSF 제제로 FN을 예방할 경우 항암치료 환자의 입원율이 감소했다.^{19,20,29,30)} Pegfilgrastim으로 예방한 본 연구에서도 전체 사이클에서 입원율과 입원기간이 비예방군에 비해 통계적으로 유의한 정도로 단축되었으며, 이는 비용·효과면에서 장점이라고 하겠다. 또한, 기존 G-CSF제제인 filgrastim과 비교했던 기타 연구에서도 pegfilgrastim은 입원율 감소를 비롯해 비용·효과 측면에서 더 우수함을 보여주었다.³³⁻³⁵⁾

본 연구에서 PEG군의 경우 항암제의 용량감량과 치료지연이 확률적으로는 낮게 나타났으나 용량감량의 발생률을 감소시키는 데는 통계적으로 유의한 효과가 없었다. Chirivella 등은 유방암 환자 대상 연구에서 항암제의 용량감량과 치료지연은 disease-free survival (DFS)과 overall survival (OS)을 모두 유의하게 감소시키기 때문에 가능한 피해야 한다고 강조했다,³⁶⁾ Kuderer 등은 G-CSF의 사용이 FN의 위험률은 감소시키지만 DFS와 OS에 대한 효과는 불충분하다고 역설하였다.¹⁵⁾ 실제로 G-CSF제제의 효과에 대한 많은 연구들이 직접적 생존율에 대한 연구보다 FN에 대한 예방효과와 호중구감소 관련 사건의 발생률 감소로 인한 비용·효과적 부분을 강조한 내용이 대부분이다. 암치료의 궁극적 목적이 생명의 연장에 있다고 볼 때, G-CSF제제로 FN 예방요법을 실시했을 때 생존율 향상 효과를 확인할 수 있는 보다 광범위한 연구가 필요하다.

Lyman 등은 aggressive한 NHL 환자들의 첫번째 항암치료 사이클에서 최초 FN을 경험하는 경우가 환자중 절반이라고 하였다.³⁷⁾ Balducci 등은 NHL 환자에서 첫번째 항암 사이클부터 pegfilgrastim을 투여하여 FN을 예방한 경우와 다음 임의의 사이클에 투여한 경우를 비교했을 때, 첫번째 사이클부터 pegfilgrastim을 사용한 경우가 FN 위험률과 grade 3 또는 grade 4 호중구감소 발생률을 줄이고, 입원율, 용량감량, 치료

지연 같은 사건의 발생을 모두 감소시킨다고 했다.³⁸⁾ 다른 암종에 있어서도 FN과 관련 사건의 발생률이 첫번째 사이클에서 높다고 알려져 있다.^{14,28,38,39)}

본 연구의 Non-PEG군에서는 전체 사이클에서 FN 발생률이 23.6%였고, 이 중 첫번째 사이클에서 발생률은 37.5%였다. PEG군을 분석한 결과, 전체 FN 8건 중 7건이 첫 번째 사이클에서 발생하였다. 이는 PEG군의 첫번째 사이클 전체 28건중 25%에 해당하며 전체 사이클에서 발생한 FN 발생률 5.5% 보다 5배나 높았다. 항암치료를 처음 시작하는 환자의 경우 예방요법을 시행한 경우에도 첫번째 사이클의 FN 발생률이 상대적으로 높게 나타났기 때문에 적극적 예방요법을 시행했다라도 의료진의 지속적인 관찰과 대응이 필요하다고 사료된다.

연구대상의 전체 사이클에서 FN과 호중구감소 관련 사건의 발생률은 모두 PEG군에서 낮았으나 사건 각각의 발생기간을 비교할 때 입원기간의 단축을 제외하고는 두 군간 차이는 없었다. NHL 환자에게 R-CHOP으로 치료시 일반적으로 첫번째 사이클에서만 입원치료하고 다음 사이클부터는 외래 방문하여 치료한다. 그래서 두번째 이후의 사이클부터는 분석에 필요한 호중구 수치가 매일 측정된 것이 아니라서 정확한 호중구감소 기간을 산정하는 데 곤란했었다. 그리고 두 군에서 사건이 발생한 사이클에 대해서만 기간을 분석한 결과이므로 예방요법 유무에 상관없이 일단 FN이나 관련사건이 발생했다면 회복되는 기간은 유사하다고 볼 수 있다.

두 군 환자들은 첫번째 사이클에서 100%가 입원 치료했기 때문에 pegfilgrastim 예방처치 유무에 따른 입원율을 비교하기는 불가능했지만, 예방요법을 실시했을 때 입원기간이 통계적으로 유의하게 단축되었고, 입원기간 동안에는 호중구 수치가 매일 측정되어 grade 4의 severe한 호중구감소 기간이 통계적으로 유의하게 단축되는 것으로 나타났다.

Pegfilgrastim을 일단 FN의 예방목적으로 사용한 경우에 치료요법으로 다시 G-CSF 제제를 투여하는 것은 연구된 바가 없어 사용하지 않는 것이 원칙이다.^{21,40)} 본 연구에서도 pegfilgrastim을 예방목적으로 사용한 뒤에는 FN이나 호중구감소가 나타났더라도 G-CSF제제를 치료목적으로 다시 사용한 경우는 없었다. 그러나 예방요법을 실시하지 않은 Non-PEG군에서는 FN 또는 호중구감소 발생시에 IV항생제와 함께 G-CSF를 치료에 이용하고 있었다. 주로 사용한 G-CSF제제는 filgrastim과 lenograstim으로써 Non-PEG군 전체 사이클중 51.6%에서 호중구감소의 목적으로 사용하였고, 특히 FN의 빈도가 높은 첫번째 사이클에서는 G-CSF를 사용한 치료율이 70% 로써 전체 사이클과 비교해서 사용률이 더 높고 치료기간도 길어지는 것으로 나타났다.

Garcia 등은 G-CSF의 치료적 사용은 grade 4의 호중구감소 기간(median 2 vs. 3days, p = 0.0004), 항생제 치료기간(median 5 vs. 6 days, p = 0.013), 입원기간(median 5 vs. 7 days, p =

0.015)을 감소시킨다고 했다.⁴¹⁾ 그러나 Clark 등은 G-CSF를 치료목적으로 사용했을 때 입원기간(HR, 0.63; 95% CI, 0.49-0.82; $p = 0.0006$)과 호중구 회복기간(HR, 0.32; 95% CI, 0.23-0.46; $p < 0.00001$)이 짧아지지만 생존율은 향상시키지 못한다고 하였다.⁴²⁾ 그리고 Balducci 등은 치료적 G-CSF사용이 환자의 생존율에 차이가 없고 다른 임상적 장점이 없다고 하였으며⁴³⁾ NCCN에서도 G-CSF의 치료적 사용은 근거가 부족하여 예방적 용도외에는 추천하지 않는다.²²⁾

우리나라 요양급여기준에서 암환자에게 기존의 G-CSF제제를 사용할 수 있는 경우는 혈액종양으로 항암요법을 받을 때 호중구 수가 $1000/\text{mm}^3$ 미만일 경우에만 가능하고, 예방적 목적의 사용은 비급여로만 가능하다.²⁶⁾ 그래서 우리나라에서는 G-CSF를 호중구감소 발생시 치료목적에 주로 사용해왔으며 예방목적에는 사용량이 적었지만 최근 pegfilgrastim이 도입된 후 사용량이 증가하는 추세이다.

ASCO 등에서는 G-CSF제제를 예방목적으로 사용할 때 항암치료 완료후 최소 24시간 이후부터 투여해야 하며, pegfilgrastim 같이 사이클당 1회 사용하는 약물인 경우 항암요법 완료후 24~72시간내 투여할 것을 권고중이다.²³⁾ 항암치료후 G-CSF제제를 치료당일에 사용할 경우 호중구 전구세포가 항암제에 의해 파괴되어 호중구감소를 더 많이 초래한다고 알려져 있다.⁴⁴⁾ PEG군에서 항암요법 완료후 24시간 이내에 pegfilgrastim을 사용한 경우는 없었고 24~72시간 이내에 사용한 경우가 98.6%로써 대부분 적절히 사용되고 있었다.

Pegfilgrastim의 알려진 주요 부작용으로는 골통증(bone pain)이나 피부발진, 비장비대 등이 있으나²¹⁾ 연구기간 동안 원내 의약품부작용 신고센터에 신고된 경우는 단 1건도 없었고 환자의 EMR에서도 부작용으로 별도 기록된 내용이 없었다. 비호지킨 림프종이라는 질병의 증상뿐 아니라 사용하는 여러 세포독성항암제의 복합적인 부작용으로 이 약제만의 부작용으로 판단하기 어려운 부분이 있었을 것으로 사료된다.

FN의 예방효과에 대한 연구결과를 바탕으로 여러 G-CSF제제를 비교한 연구들이 있으며 Cooper 등은 pegfilgrastim, filgrastim, lenograstim의 FN 예방효과를 메타분석했을 때 각각의 risk ratio가 0.3, 0.57, 0.51로써 G-CSF제제 중 pegfilgrastim의 효과가 뛰어나다고 했다.¹³⁾ Pegfilgrastim과 filgrastim에 대해 비교한 과거의 연구에서, Holmes, Vose, Chan 등은 FN 감소율에서 두 약물은 차이가 없다고 했고,⁴⁵⁻⁴⁷⁾ Lathia 등은 비용효과 면에서 두 약물의 차이가 없다고 하였다.³⁵⁾ 그러나 최근에는 pegfilgrastim이 FN과 호중구감소 관련 사건의 예방에 다른 G-CSF제제 보다 효과적이라는 결과가 많이 발표되고 있다.^{13,17-20)}

국내에 pegfilgrastim이 도입되기전 기존 G-CSF제제를 이용한 예방요법은 활발히 적용된 편이 아니라서 본 연구대상에는 포함하지 않았다. FN의 예방요법으로 filgrastim이나 leno-

grastim을 사용할 경우, 아직 투여기간에 대한 표준화가 미비한 상황이므로 pegfilgrastim의 “once for cycle” 용법이 filgrastim의 “once daily” 용법에 비해 입원을 감소 측면과 투여 편의성에서 장점이라 하겠다. 그리고 pegfilgrastim은 용량 설정 측면에서도 기존 G-CSF제제처럼 kg 단위가 아닌 6 mg 단일용량 투여이기 때문에 처방용량의 오류 기회가 적고, 무엇보다 현재 국내기준에서 예방요법으로 급여가 가능하기 때문에 비용·효과 측면에서 우수하다고 사료된다.

비호지킨림프종 치료를 비롯한 여러 항암치료시 호중구감소의 발생률을 높이는 원인에 대한 연구들에서 65세 이상의 연령,^{22,24,48,49)} 여성,^{22,24,50)} poor performance status,⁴⁹⁾ IPI ≥ 3 ,⁵¹⁾ Hg $< 12 \text{ g/dL}$,⁵²⁾ S.alb $< 3.5 \text{ g/dL}$,^{22,24,53)} 높은 Scr,^{22,24,52)} 높은 T.bil,^{22,24)} 동반된 질환(CCI ≥ 2)^{51,54)} 등이 위험요인으로 제시되었다. NCCN guideline에서는 항암치료중 FN의 발생률을 높이는 위험인자로 65세 이상의 연령, 이전의 화학 또는 방사선 치료의 과거력, 치료전 호중구감소증이나 골수침범, 동반된 질환(호중구감소, 감염증, 상처, 최근 수술력), 불량한 전신상태, 신기능장애, 간기능장애(bilirubin 상승) 등을 제시하였다.^{22,24)} Lyman 등은 CHOP regimen으로 치료받는 NHL 환자에서 65세 이상의 연령, 심순환계질환, 신장질환, Hg ($< 12 \text{ g/dL}$), G-CSF의 예방적 사용을 하지 않은 경우가 FN 발생의 위험요소라 하였고, Salar 등은 3주요법 R-CHOP을 투여 받는 DLBCL 환자에 있어 old age, poor performance status, low Hg, G-CSF 예방부족 등이 FN 발생과 관련성이 깊으므로 호중구감소의 발생위험에 대한 평가의 필요성을 역설하였다.⁴⁹⁾

본 연구결과에서는 예방요법을 실시하지 않은 Non-PEG군에서 FN의 발생률을 높인 위험요인으로 여성, ECOG 2 이상, IPI 3 이상, 치료당일 Hg $< 12 \text{ g/dL}$ 와 S.alb $< 3.5 \text{ g/dL}$ 가 통계적으로 유의했고, 이는 기존의 연구결과와 큰 차이가 없었다. Grade 3 이상의 호중구감소는 대부분의 환자인 89.8%에서 발생했으므로 본 연구에서 통계적으로 유의한 위험요인을 찾는 것은 곤란했다. 예방요법을 실시한 PEG군에서도 FN과 grade 3 이상의 호중구감소가 발생했고, FN이 발생한 경우 65세 이상의 연령, IPI 3 이상, 치료당일 S.alb $< 3.5 \text{ g/dL}$ 이 유의한 위험요인으로 나타났다. Grade 3 이상의 호중구감소가 나타난 경우에는 연령, ECOG, Stage, IPI, 치료당일의 낮은 Hg수치, 높은 Scr수치, 낮은 S.alb수치 등 여러 항목이 위험요인으로 분석되었다. 기존연구에서 알려진 FN의 발생위험요인들은 본 연구의 Non-PEG군에서의 FN 발생위험요인과 거의 일치하는 결과를 보였다. 그러나 PEG군에서 분석된 위험요인 결과와는 다소 차이를 보였는데 많은 연구에서 위험요인으로 언급한 높은 ECOG, 낮은 Hg, 동반질환의 경우 확률적으로는 관련성이 있어 보였지만 통계적인 유의성을 찾을 수 없었다. 그리고 여성의 경우 기존 연구결과들에서는 FN의 발생률이 확률적으로라도 더 높아야 하지만 본 연구에서는 더 낮은 비율을

보였다는 상이함이 있다. PEG군에서 나타난 FN 발생의 위험 요인과 grade 3 이상 호중구감소 발생의 위험요인에 대하여 다른 변수들의 통제를 위해 실시한 다중 로지스틱 회귀분석 결과, FN과 grade 3 또는 grade 4의 호중구감소 발생에 있어서 항암치료 당일의 낮은 S.alb 수치가 가장 유의한 위험요인으로 나타났다. S.alb 수치는 환자의 기본적인 영양상태를 나타내는 지표로서 항암치료 당일 실시한 혈액검사를 통해 쉽게 파악되므로 의료진에 의한 예방요법 유무를 결정하는데 주요한 요소가 될 수 있다고 사료된다.

NCCN과 ASCO에서는 FN 발생의 위험률이 20% 이상인 경우를 high risk, 10~20%이면 intermediate risk, 10% 미만이면 low risk로 분류하고 risk에 따른 예방요법가이드를 제시하였다. High risk군은 항암치료 후에 G-CSF제제로 1차 예방을 하도록 권고하고 있고, intermediate risk군에서는 위험요인이 하나 이상 있는 경우 사용을 추천하며, low risk일 때는 예방요법을 추천하지 않는다. R-CHOP regimen은 FN의 위험률이 intermediate risk군에 속하므로 위험요인을 평가하여 예방요법의 실시를 고려중이다.^{22,23)} EORTC에서는 비호지킨림프종 환자에 사용되는 R-CHOP regimen의 경우 FN의 위험률을 19%정도라고 분류하며 유사한 CHOP regimen은 위험률이 17~50%로써 연구별로 위험률의 차이가 크기 때문에 예방요법을 반드시 시행하도록 권고한다.²⁵⁾

Le and Trovato 등에 의한 외래 항암클리닉에서 실시된 G-CSF 약물사용평가에 따르면, 환자의 FN 위험률이 high risk일 때 12%, intermediate risk일 때 57%, low risk일 때 31%의 환자가 예방의 목적으로 G-CSF를 사용했다고 분석되어 국제가이드라인에 따른 약물사용이 필요하다고 하였다.⁵⁵⁾ Waters 등은 pegfilgrastim의 약물사용평가 연구에서 환자의 FN 발생위험률이 20%보다 낮은 경우나 risk factor가 없는 환자에게도 사용하고 있으며 전체의 50%는 불필요하게 사용중이라 했다.⁵⁶⁾ Lyman 등도 G-CSF 사용시 위험요인에 따른 선택적 예방을 해야 한다고 하였다.⁵²⁾

본 연구에서 NHL 환자에게 R-CHOP regimen으로 치료시 G-CSF제제로 예방요법을 실시하지 않은 경우, FN 발생률이 23.6%였고 특히 첫번째 사이클에서는 37.5%로써 연구대상에 포함된 국내 환자만을 보았을 때 위험률은 high risk에 해당하므로 적극적 예방요법이 추천된다고 볼 수 있다. 현재 우리나라 기준에서 2014년 1월부터 비호지킨림프종 환자의 R-CHOP 치료시에 pegfilgrastim은 보험급여가 가능하므로 사용량이 증가하는 추세이다. 기존의 연구들에서 pegfilgrastim의 예방적 사용은 다른 암종에 있어서도 효과적이라고 알려져 우리나라도 곧 다양한 항암치료 regimen에 그 사용량이 증가하리라 예상된다. 그러므로 환자의 의료비용과 불필요한 약물사용을 줄이기 위해 다양한 암종과 regimen에서 G-CSF제제의 예방적 사용에 대한 국내의 명확한 가이드라인이 필요하다. 본 연

구는 국내에서 NHL으로 진단받은 환자에 대한 pegfilgrastim의 FN 예방효과와 호중구감소와 관련한 여러 사건들의 발생률을 감소시켰음을 확인한 연구라는 점에서 의미 있다. R-CHOP regimen의 경우 FN 발생의 위험률이 연구별로 차이가 있어 예방요법의 지침이 국가마다 다소 상이한 상황에서 국내 3차 의료기관에서의 발생 위험률을 평가해 본 기회였다. 또한 항암치료시 예방요법 후에도 생길 수 있는 FN의 위험인자를 분석하였고 보다 적극적인 예방의 필요성을 강조함으로써 암 환자들을 효과적으로 치료할 수 있는 참고자료가 되었다고 생각한다. 하지만, 본 연구는 pegfilgrastim이 국내에 도입되어 실제 사용된 기간이 짧아서 실제에 사용된 임상사례수가 충분하지 못했기 때문에 암치료의 궁극적 목적인 생존율 향상에 대한 분석은 곤란했다. 또한, 후향적인 분석연구였기에 다양한 위험요소를 반영하지 못한 채 EMR상에서 검색가능한 요소만을 분석했다는 점과, 연구대상 병원에서는 본 약제가 제한된 범위의 진료과와 일부 암종 및 regimen에만 사용 중이어서 예방이 필요한 다양한 암종까지는 분석하지 못한 것이 한계점이었다.

결 론

국내 NHL 환자에게 R-CHOP regimen으로 치료할 경우 FN의 위험률은 high risk에 속한다고 볼 수 있고, 예방요법을 실시한 경우 FN의 발생률을 크게 감소시켰다. 예방요법 후에도 FN의 발생률을 높일 요인이 존재하므로, 환자의 위험요인 평가를 통하여 치료과정에서 pegfilgrastim 같은 G-CSF제제를 이용한 적극적인 예방요법이 필요하다.

참고문헌

1. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Ther* 2003;1(1):23-35.
2. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, *et al.* Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106(10):2258-66.
3. Bhana N. Granulocyte colony-stimulating factors in the management of chemotherapy-induced neutropenia: evidence based review. *Curr Opin Oncol* 2007;19(4):328-35.
4. Lee DG, Kim SH, Kim SY, *et al.* Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med* 2011;26(2):220-52.
5. Lyman GH, Kuderer NM. Filgrastim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs* 2002;62 Suppl 1:65-78.
6. Ministry of Health and Welfare, National cancer center. Annual Report 2011. Available at http://ncc.re.kr/manage/manage03_033_list.jsp (Last accessed Sep 20, 2014).
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361-92.

8. Boyiadzis M, Foon KA. Chapter 100. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. In Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT eds. Williams Hematology. 8 ed 2010.
9. 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(4):235-42.
10. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, *et al.* Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9(2):105-16.
11. Delarue R, Tilly H, Mounier N, *et al.* Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):525-33.
12. Lee S, Knox A, Zeng IS, *et al.* Primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) reduces the incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) receiving CHOP chemotherapy treatment without adversely affecting their quality of life: cost-benefit and quality of life analysis. *Support Care Cancer* 2013;21(3):841-6.
13. Cooper KL, Madan J, Whyte S, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011;11:404.
14. 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(6):1178-84.
15. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, *et al.* 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(21):3158-67.
16. 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(1):29-35.
17. Tan H, Tomic K, Hurley D, *et al.* Comparative effectiveness of colony-stimulating factors for febrile neutropenia: a retrospective study. *Curr Med Res Opin* 2011;27(1):79-86.
18. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, *et al.* Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):727-31.
19. Naeim A, Henk HJ, Becker L, *et al.* Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). *BMC Cancer* 2013; 13:11.
20. Weycker D, Malin J, Kim J, *et al.* Risk of hospitalization for neutropenic complications of chemotherapy in patients with primary solid tumors receiving pegfilgrastim or filgrastim prophylaxis: a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2009;31(5):1069-81.
21. Product Information. NEULASTA(R) subcutaneous injection, pegfilgrastim subcutaneous injection. Amgen Manufacturing Limited, Thousand Oaks, CA, 2008.
22. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Myeloid Growth Factors Version 2.2014. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf (Last accessed Sep 20, 2014).
23. 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(19):3187-205.
24. Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3(4):557-71.
25. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, *et al.* 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8-32.
26. Health Insurance Review & Assessment Service. Anticancer medications and therapies. Amendment for G-CSF injectable preparations (No. 2006-4). Available at <http://www.hira.or.kr/main.do> (Last accessed Dec 05, 2014).
27. Health Insurance Review & Assessment Service. Details about the applicable standards and methods of reimbursement (Notice of HIRA, No. 2013-209). Available at <https://m.hira.or.kr/cms/cancerinfo> (Last accessed Sep 20, 2014).
28. Langeberg WJ, Siozon CC, Page JH, *et al.* Use of pegfilgrastim primary prophylaxis and risk of infection, by chemotherapy cycle and regimen, among patients with breast cancer or non-Hodgkin's lymphoma. *Support Care Cancer* 2014;22(8):2167-75.
29. Flores IQ, Ershler W. Managing neutropenia in older patients with cancer receiving chemotherapy in a community setting. *Clin J Oncol Nurs* 2010;14(1):81-6.
30. Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, *et al.* Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2014; doi:10.1007/s00520-014-2457-z.
31. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(10):4069-79.
32. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, *et al.* Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5471-89.
33. Perrier L, Lefranc A, Perol D, *et al.* Cost effectiveness of pegfilgrastim versus filgrastim after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma and myeloma: an economic evaluation of the PALM Trial. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11(2):129-38.
34. Lyman G, Lalla A, Barron R, *et al.* Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus 6-day filgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-21 in United States. *Curr Med Res Opin* 2009;25(2):401-11.
35. Lathia N, Isogai PK, De Angelis C, *et al.* Cost-effectiveness of filgrastim and pegfilgrastim as primary prophylaxis against febrile neutropenia in lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(15):1078-85.
36. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, *et al.* Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(3):479-84.
37. 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(11):2402-9.
38. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, *et al.* Elderly cancer patients

- receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007;12(12): 1416-24.
39. Ozer H, Mirtsching B, Rader M, *et al.* Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle pegfilgrastim use. *Oncologist* 2007; 12(4): 484-94.
 40. 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(13):2522-8.
 41. 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(1):31-8.
 42. 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(18):4198-214.
 43. 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(3):181-8.
 44. Koumakis G, Vassilomanolakis M, Barbounis V, *et al.* Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide. *Oncology* 1999;56(1):28-35.
 45. Chan A, Leng XZ, Chiang JY, *et al.* Comparison of daily filgrastim and pegfilgrastim to prevent febrile neutropenia in Asian lymphoma patients. *Asia Pac J Clin Oncol* 2011;7(1):75-81.
 46. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, *et al.* Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13(6): 903-9.
 47. Vose JM, Crump M, Lazarus H, *et al.* Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21(3):514-9.
 48. Pettengell R, Schwenkglenks M, Bacon P, *et al.* Pegfilgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin lymphoma: results from an integrated analysis. *Hematol Oncol* 2011;29(4):177-84.
 49. Salar A, Haioun C, Rossi FG, *et al.* The need for improved neutropenia risk assessment in DLBCL patients receiving R-CHOP-21: findings from clinical practice. *Leuk Res* 2012;36(5):548-53.
 50. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005;10(6):427-37.
 51. Wieringa A, Boslooper K, Hoogendoorn M, *et al.* Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2014;165(4):489-96.
 52. 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(12):2069-76.
 53. Pettengell R, Bosly A, Szucs TD, *et al.* Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Br J Haematol* 2009;144(5):677-85.
 54. Chao C, Page JH, Yang SJ, *et al.* History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. *Ann Oncol* 2014; doi:10.1093/annonc/mdu203.
 55. Le AT, Trovato JA. White blood cell growth factor use in an outpatient oncology clinic: Lessons and opportunities learned. *J Oncol Pharm Pract* 2014;doi:10.1177/1078155214528551.
 56. Waters GE, Corrigan P, Gatesman M, *et al.* Comparison of pegfilgrastim prescribing practice to national guidelines at a university hospital outpatient oncology clinic. *J Oncol Pract* 2013;9(4):203-6.