

## 临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003182

## 实体癌粒缺乏伴发热发生严重不良事件的危险因素分析及风险预测

陈 文<sup>1</sup>, 刘余冰雪<sup>2</sup>, 曾祥华<sup>1</sup>, 唐 颖<sup>1</sup>, 王春梅<sup>1</sup>, 马惠文<sup>1</sup>

(1. 重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 重庆 400030; 2. 重庆大学附属肿瘤医院健康体检与肿瘤筛查中心, 重庆 400030)

**【摘要】目的:**分析粒细胞缺乏伴发热(febrile neutropenia, FN)的实体癌患者发生严重不良事件(serious adverse events, SAE)的危险因素,并对稳定发热性中性粒细胞减少症临床指数(clinical index of stable febrile neutropenia, CISNE)与多国癌症支持治疗协会(Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC)风险分层模型的预测效能进行比较。**方法:**回顾性收集2016年1月至2021年6月重庆大学附属肿瘤医院诊治的所有经化疗后发生FN的实体癌患者。将患者分为SAE组和非SAE组,SAE的定义:①FN治疗期间出现感染性休克或脏器功能衰竭且必需转入ICU治疗;②FN发生后60 d内死亡。比较2组临床资料,采用二元logistic回归分析SAE的独立危险因素。计算患者CISNE评分和MASCC评分,比较CISNE、MASCC评分识别低危FN的效能。**结果:**共入选91例患者,其中SAE 18例(19.78%)。二元logistic回归分析发现SAE的独立危险因素为:ECOG评分 $\geq 2$ 分、血钾 $< 3.5$  mmol/L、降钙素原(procalcitonin, PCT) $\geq 0.5$  ng/mL和单核细胞计数 $\leq 0.02 \times 10^9$ 个/L( $OR=8.619, 11.358, 30.612, 11.202, 95\%CI=1.124 \sim 66.094, 1.696 \sim 76.047, 5.013 \sim 186.947, 1.889 \sim 66.440, P<0.05$ )。SAE组与非SAE组的CISNE、MASCC评分均具有统计学差异( $P<0.05$ )。CISNE 0分(低危)与MASCC评分 $\geq 21$ 分(低危)患者SAE的发生率明显低于非低危组( $P<0.05$ )。CISNE 0分与MASCC $\geq 21$ 分识别低危FN的敏感性、特异性、阳性和阴性预测值分别为21.9%、100.0%、100.0%、24.0%和91.8%、38.9%、85.9%、53.8%。**结论:**ECOG评分 $\geq 2$ 分、血钾 $< 3.5$  mmol/L、PCT $\geq 0.5$  ng/mL和单核细胞计数 $\leq 0.02 \times 10^9$ 个/L是FN患者发生SAE的独立危险因素。CISNE 0分比MASCC $\geq 21$ 分预测低危FN的特异性和阳性预测值更高。

**【关键词】**中性粒细胞缺乏伴发热;严重不良事件;危险因素;CISNE评分;MASCC评分

**【中图分类号】**R114

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2022-03-06

## Risk factors analysis and risk prediction of severe adverse events in solid cancer patients with febrile neutropenia

Chen Wen<sup>1</sup>, Liu Yubingxue<sup>2</sup>, Zeng Xianghua<sup>1</sup>, Tang Ying<sup>1</sup>, Wang Chunmei<sup>1</sup>, Ma Huiwen<sup>1</sup>

(1. Department of Medical Oncology, Chongqing University Cancer Hospital; 2. Health Examination and Oncology Screening Center, Chongqing University Cancer Hospital)

**【Abstract】Objective:** To analyze the risk factors of serious adverse events (SAE) in solid cancer patients with febrile neutropenia (FN), and to compare the predictive efficacy of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) and the risk stratification model of Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). **Methods:** The clinical data of solid cancer patients with FN after chemotherapy from January 2016 to June 2021 in Chongqing University Cancer Hospital were retrospectively collected. The patients were divided into the SAE group and the non-SAE group. The definition of SAE was as follows: ①septic shock or other organ failure and necessary transfer to ICU during FN treatment; ②or death within 60 days after FN. The clinical data of the two groups were compared, the binary logistic regression analysis was performed to obtain the independent risk factors of SAE, and the patients' CISNE and MASCC scores were calculated to compare the efficacy of CISNE and MASCC scores in identifying low-risk FN. **Results:** A total of 91 patients were enrolled, including 18 (19.78%) patients with SAE. The binary logistic regression analysis showed that the independent risk factors of SAE were as follows: ECOG score $\geq 2$  points, serum potassium $< 3.5$  mmol/L, procalcitonin (PCT) $\geq 0.5$  ng/mL, and monocyte count $\leq 0.02 \times 10^9$ /L ( $OR=8.619, 11.358, 30.612, 11.202, 95\%CI=1.124 \sim 66.094, 1.696 \sim 76.047, 5.013 \sim 186.947, 1.889 \sim 66.440, P<0.05$ ). There were statistical differences in CISNE and MASCC scores between the SAE group and the non-SAE group ( $P<0.05$ ). The incidences of SAE in patients with CISNE score=0 point (low risk) and MASCC score $\geq 21$  points (low risk) were significantly lower than those in the non-low risk group ( $P<0.05$ ). The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of CISNE score=0 point and MASCC score $\geq 21$  points for identifying low-risk FN were 21.9%, 100.0%, 100.0%, 24.0% and 91.8%, 38.9%, 85.9%,

作者介绍: 陈 文, Email: 836049985@qq.com,

研究方向: 呼吸和消化道恶性肿瘤的内科治疗。

通信作者: 刘余冰雪, Email: 331251902@qq.com。

基金项目: 重庆市自然科学基金面上资助项目 (编号: cstc2021jcyj-msxmX0463); 重庆市沙坪坝区决策咨询与管理创新资助项目 (编号: Jed202127)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230227.1644.018.html> (2023-02-28)

53.8%, respectively. **Conclusion:** ECOG score  $\geq 2$  points, serum potassium  $< 3.5$  mmol/L, PCT  $\geq 0.5$  ng/mL, and monocyte count  $\leq 0.02 \times 10^9/L$  are independent risk factors of SAE in solid cancer patients with FN. CISNE score = 0 point has higher specificity and positive predictive value than MASCC  $\geq 21$  points in predicting low-risk FN.

**【Key words】** febrile neutropenia; serious adverse event; risk factor; score of clinical index of stable febrile neutropenia; score of Multinational Association of Supportive Care in Cancer

中性粒细胞缺乏伴发热 (febrile neutropenia, FN) 是指单次口腔温度  $\geq 38.3^\circ\text{C}$  或温度  $\geq 38.0^\circ\text{C}$  持续超过 1 h, 同时中性粒细胞绝对计数 (absolute neutrophil count, ANC)  $< 500$  个/ $\text{mm}^3$  或 ANC  $< 1\,000$  个/ $\text{mm}^3$ , 预计在接下来的 48 h 内降至 500 个/ $\text{mm}^3$  以下<sup>[1]</sup>。FN 是癌症患者化疗后出现的严重并发症。FN 会增加患者的死亡率, 使化疗剂量减低或治疗延迟而降低抗肿瘤效果, 也给患者和社会造成重大的经济负担<sup>[2]</sup>。早期发现并及时处理是降低 FN 患者死亡率和改善预后的关键, 开发风险分层模型有利于识别低危和可能发生严重并发症的高风险人群。目前, 应用最广的 FN 风险评估模型是多国癌症支持治疗协会 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) 评分, 它被开发用来识别低风险 FN<sup>[3]</sup>。稳定发热性中性粒细胞减少症临床指数 (clinical index of stable febrile neutropenia, CISNE) 也是一项预测低危 FN 的工具<sup>[4]</sup>。据报道, CISNE 的预测性能优于 MASCC 评分<sup>[5]</sup>, 但也有研究得出相反结论<sup>[6]</sup>。因为化疗方案的差异, 实体癌化疗后 FN 的发生率及严重并发症的发生率均低于血液系统肿瘤<sup>[7]</sup>。既往风险预测模型未特定设计用于实体癌或血液系统肿瘤, 因此对实体癌低风险患者过度治疗比较常见<sup>[7]</sup>。本研究旨在分析经化疗后出现 FN 的实体癌患者发生严重不良事件 (serious adverse event, SAE) 的独立危险因素, 并对 CISNE 评分与 MASCC 评分系统预测低危 FN 的效能进行比较, 为临床决策提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

通过电子病历系统回顾性收集重庆大学附属肿瘤医院 2016 年 1 月至 2021 年 6 月所有住院治疗发生 FN 的实体癌患者。入选标准: ①病理诊断为实体恶性肿瘤; ②年龄  $\geq 18$  岁; ③ FN 发生前 30 d 内有明确的化疗用药记录; ④病历系统中有记录患者温度  $\geq 38.0^\circ\text{C}$  持续超过 1 h 以上, 且 ANC  $< 0.5 \times 10^9$  个/L。排除标准: ① FN 发生前 30 d 内行放疗; ② 出入院时间  $< 24$  h; ③ 非化疗药物所致的粒细胞减少。本研究获得重庆大学附属肿瘤医院伦理委员会批准, 伦理编号: CZLS2022042-A。

### 1.2 研究方法

SAE 的定义: ① FN 治疗期间出现感染性休克或脏器功能衰竭且必须转入 ICU 治疗; ② FN 发生后 60 d 内死亡。将

入选的患者分为 SAE 组和非 SAE 组。收集患者年龄、性别、诊断分期、合并症、东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分等一般资料, FN 发生时的首次血常规、生化、C-反应蛋白、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、D-二聚体等实验室指标, 以及粒细胞开始升高时间、粒细胞刺激因子剂量、抗生素使用等其他临床资料。

根据 CISNE 评分系统 (表 1) 和 MASCC 评分系统 (表 2) 回顾性计算每位患者的 CISNE 评分和 MASCC 评分。分析 CISNE 评分与 MASCC 评分识别本研究队列中低危 FN 的效能。敏感性指 MASCC 评分或 CISNE 评分为低危且非 SAE 占有非 SAE 患者的百分比。特异性指 MASCC 评分或 CISNE 评分为非低危且 SAE 占有 SAE 患者的百分比。阳性预测值指 MASCC 评分或 CISNE 评分为低危且未发生 SAE 的患者占有 MASCC 评分或 CISNE 评分为低危的百分比。阴性预测值指 MASCC 评分或 CISNE 评分为非低危且发生 SAE 的患者占有 MASCC 评分或 CISNE 评分为非低危的百分比。

表 1 CISNE 评分系统

项目	评分/分
ECOG 评分 $\geq 2$ 分	2
应激性高血糖	2
慢性阻塞性肺疾病	1
心血管疾病史	1
黏膜炎 $\geq 2$ 度	1
单核细胞 $< 200$ 个/ $\mu\text{L}$	1

注: 低危 0 分; 中危 1~2 分; 高危  $\geq 3$  分

表 2 MASCC 评分系统

项目	评分/分
疾病负荷	
无或轻微症状	5
伴有中度症状	3
伴有严重症状	0
合并疾病	
无低血压 (收缩压 $< 90$ mmHg)	5
无慢性阻塞性肺疾病	4
实体肿瘤或血液肿瘤既往无真菌感染病史	4
无须胃肠外补液的脱水症状	3
状态	
发生 FN 时患者处于门诊状态	3
年龄/岁	
$< 60$	2
$\geq 60$	0

注: 低风险  $\geq 21$  分; 高风险  $< 21$  分

### 1.3 统计学处理

采用 Graph-Pad Prism 7 和 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,对 2 组数据进行单因素组间差异比较。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用成组  $t$  检验。计数资料以频数和百分率表示,比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。采用二元 logistic 回归分析独立预测因素。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 基线资料

共入选 91 例患者,平均年龄 ( $60.3 \pm 11.4$ ) 岁,其中男性 50 例,女性 41 例。最常发生 FN 的前三位肿瘤是肺癌 (40.7%)、乳腺癌 (10.9%) 和肠癌 (7.7%)。共发生 SAE 18 例,SAE 发生率为 19.78%;其中 FN 发生后 60 d 内死亡 9 例,死亡率达 9.89%。

### 2.2 单因素分析

单因素分析发现 SAE 组与非 SAE 组的 ECOG  $\geq 2$  分占

比、休克指数、感染部位、白蛋白水平、前白蛋白水平、PCT  $\geq 0.5$  ng/mL 占比、C-反应蛋白、肌酐、血钾  $< 3.5$  mmol/L 占比、二氧化碳结合力、血糖、单核细胞计数  $\leq 0.02 \times 10^9$  个/L 占比、血小板计数均具有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。2 组的年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、合并疾病、化疗距发生粒细胞缺乏时间、D-二聚体  $\geq 0.5$  mg/L 占比、血钠、血红蛋白、白细胞计数、中性粒细胞计数均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 二元 logistic 回归分析

将单因素分析中有统计学差异的变量作为协变量,以患者是否发生 SAE (是=1,否=0) 为因变量进行二元 logistic 回归分析,得到 SAE 的独立危险因素: ECOG  $\geq 2$  分 ( $OR=8.619$ , 95%CI=1.124~66.094,  $P=0.038$ )、血钾  $< 3.5$  mmol/L ( $OR=11.358$ , 95%CI=1.696~76.047,  $P=0.012$ )、PCT  $\geq 0.5$  ng/mL ( $OR=30.612$ , 95%CI=5.013~186.947,  $P=0.000$ ) 和单核细胞计数  $\leq 0.02 \times 10^9$  个/L ( $OR=11.202$ , 95%CI=1.889~66.440,  $P=0.008$ )。见表 4。

表 3 2 组临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s; n, \%$ )

指标	SAE 组 ( $n=18$ )	非 SAE 组 ( $n=73$ )	统计量值	$P$ 值
年龄/岁	$61.67 \pm 8.15$	$60.00 \pm 12.15$	2.093	0.583
男性/例	11 (55.0)	39 (53.4)	0.016	0.552
ECOG 评分 $\geq 2$ /例	8 (44.4)	5 (6.8)	16.667	0.000
BMI/( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	$21.04 \pm 2.43$	$22.26 \pm 3.27$	1.611	0.140
休克指数	$0.92 \pm 0.27$	$0.78 \pm 0.22$	0.807	0.019
合并疾病			2.308	0.555
心血管疾病	2 (11.1)	12 (16.4)		
糖尿病	3 (16.7)	5 (6.8)		
慢性阻塞性肺疾病	0 (0.0)	4 (4.4)		
无	13 (72.2)	52 (71.2)		
化疗距发生粒细胞缺乏时间/d	$8.56 \pm 2.75$	$9.93 \pm 4.41$	0.999	0.210
感染部位			43.103	0.000
肺部	9 (50.0)	9 (12.3)		
消化道	8 (44.4)	2 (2.7)		
泌尿道	0 (0.0)	2 (2.7)		
感染部位不明	1 (5.6)	60 (82.3)		
白蛋白/( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$32.67 \pm 4.91$	$36.56 \pm 5.22$	0.098	0.005
前白蛋白/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$122.52 \pm 71.62$	$162.39 \pm 62.38$	0.433	0.021
降钙素原 $\geq 0.5$ ng/mL	13 (72.2)	6 (8.2)	35.806	0.000
D-二聚体 $\geq 0.5$ mg/L	14 (77.8)	54 (75.0)	—	1.000
C-反应蛋白/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$122.11 \pm 65.43$	$61.57 \pm 57.43$	1.318	0.001
肌酐/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$80.08 \pm 30.85$	$66.4 \pm 23.63$	3.429	0.042
血钠/(mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ )	$134.47 \pm 3.55$	$135.49 \pm 15.03$	1.510	0.776
血钾 $< 3.5$ mmol/L	8 (44.4)	13 (17.8)	5.771	0.027
二氧化碳结合力/(mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ )	$21.42 \pm 4.89$	$24.57 \pm 3.97$	1.436	0.005
血糖/(mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ )	$7.36 \pm 1.86$	$5.67 \pm 1.21$	11.620	0.000
单核细胞计数 $\leq 0.02 \times 10^9$ 个/L	11 (61.1)	12 (16.4)	15.258	0.000
血红蛋白/( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$93.56 \pm 20.19$	$100.84 \pm 19.32$	0.357	0.159
血小板计数/( $\times 10^9$ 个 $\cdot \text{L}^{-1}$ )	$73.22 \pm 30.55$	$98.78 \pm 64.46$	8.968	0.017
白细胞计数/( $\times 10^9$ 个 $\cdot \text{L}^{-1}$ )	$0.59 \pm 0.28$	$0.52 \pm 0.34$	0.955	0.586
中性粒细胞计数/( $\times 10^9$ 个 $\cdot \text{L}^{-1}$ )	$0.17 \pm 0.12$	$0.22 \pm 0.17$	0.520	0.347

表 4 二元 logistic 回归分析独立危险因素

变量	$B$	$SE$	$Wald$	$P$	$OR$	95%CI
ECOG 评分 $\geq 2$ 分	2.154	1.039	4.295	0.038	8.619	1.124~66.094
血钾 $< 3.5$ mmol/L	2.430	0.970	6.273	0.012	11.358	1.696~76.047
PCT $\geq 0.5$ ng/mL	3.421	0.923	13.735	0.000	30.612	5.013~186.947
单核细胞计数 $\leq 0.02 \times 10^9$ 个/L	2.416	0.908	7.076	0.008	11.202	1.889~66.440
常数	-5.445	1.577	11.917	0.001		

## 2.4 SAE 与非 SAE 治疗情况比较

SAE 组与非 SAE 组的中性粒细胞开始上升时间 >48 h 占比、中性粒细胞升至正常的时间、抗生素使用时间 >5 d 占比、抗生素联用占比和抗真菌治疗占比、住院时间 ≥10 d 占比均具有统计学差异 ( $P<0.05$ )。见表 5。

## 2.5 CISNE 评分与 MASCC 评分的预测效能

SAE 组与非 SAE 组的 CISNE 评分具有统计学差异 ( $P<0.05$ )，CISNE 0 分有 16 例，CISNE 1~2 分有 52 例，CISNE ≥3 分有 23 例。CISNE 0 分 (低危) 患者 SAE 的发生率明显低于中高危组 ( $P<0.05$ )。SAE 组与非 SAE 组的 MASCC 评分具有统计学差异 ( $P<0.05$ )，MASCC 评分 <21 分有 13 例，MASCC 评分 ≥21 分有 78 例。MASCC 评分 ≥21 分 (低危) 患者 SAE 的发生率明显低于高危组 ( $P<0.05$ )。见表 6。

CISNE 0 分预测低危 FN 的敏感性为 21.9% (95%CI=14.0%~32.7%)，特异性为 100.0% (95%CI=82.4%~100.0%)，阳性预测值为 100.0% (95%CI=80.6%~100.0%)，阴性预测值为 24.0% (95%CI=15.8%~34.8%)。MASCC ≥21 分预测低危 FN 的敏感性为 91.8% (95%CI=83.2%~96.2%)，特异性为 38.9% (95%CI=20.3%~61.4%)，阳性预测值为 85.9% (95%CI=76.5%~91.9%)，阴性预测值为 53.8% (95%CI=29.1%~76.8%)。见表 7。

## 3 讨论

本研究中，FN 发生 SAE 的比率为 19.78%。9.89% 的患者在 FN 发生后 60 d 内死亡，SAE 组的住院时间、联合应用抗生素占比及抗真菌治疗占比等治疗相关指标均明显高于非 SAE 组，说明 FN 不仅威胁患者的生命安全，也增加患者的经济负担。

ECOG 体能状态评估是临床实践中对癌症患者病情判断的重要部分，是制定治疗计划的参考，分为 0~5 分，数字越高代表功能缺失越重，研究报道 ECOG ≥2 分是恶性肿瘤的独立预后因素<sup>[8]</sup>。因此，本研究采取 ECOG ≥2 分为截断值，发现有 SAE 的患者在 FN 发生时体能状态差的占比明显升高。此外，本研究也发现白蛋白水平和前白蛋白水平在 SAE 患者中明显下降，虽不是独立危险因素，但可提示患者的营养状态更差。既往研究显示，电解质紊乱是癌症患者的独立预后不良因素<sup>[9]</sup>。由于摄入不足或药物影响，癌症患者易合并低钾血症<sup>[10]</sup>。有文献报道低钾血症是肝硬化患者的预后不良因素<sup>[11]</sup>，但低钾血症影响 FN 预后未见报道。临床中以 3.5 mmol/L 为血钾的截断值。本研究中，SAE 组血钾 <3.5 mmol/L 的占比明显增加，是 FN 患者发生 SAE 的独立危险因素。PCT 的浓度可区分感染和非感染，临床中将 PCT 高于 0.5 ng/mL 视为异常。PCT 具有良好的预测菌血症的价值<sup>[12]</sup>。既往研究显示 PCT 是 FN 的预后标志物<sup>[13-14]</sup>。本研究也得出相似结论。单核细胞计数 ≤0.02×10<sup>9</sup> 个/L 是 CISNE 评分的 6 个变量之一<sup>[4]</sup>。本研究显示，单核细胞计数 ≤0.02×10<sup>9</sup> 个/L 是预测 SAE 发生的独立危险因素。既往研究也显示单核细胞计数的变化趋势与中性粒细胞计数的变化趋势相同，并且单核细胞计数的增加或减少先于中性粒细胞计数的变化，是中性粒细胞数量改变的预测指标<sup>[15]</sup>。因此，当监测到单核细胞计数降低时

表 5 2 组治疗情况比较 ( $\bar{x} \pm s; n, \%$ )

指标	SAE 组 (n=18)	非 SAE 组 (n=73)	统计量值	P 值
粒细胞刺激因子剂量 ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	5.49 ± 2.21	5.38 ± 2.23	0.168	0.846
中性粒细胞开始上升时间 >48 h	10 (55.6)	21 (28.8)	4.613	0.030
中性粒细胞升至正常时间/h	109.67 ± 55.8	82.25 ± 45.02	1.820	0.030
抗生素使用时间 >5 d	14 (77.8)	31 (42.5)	7.203	0.009
抗生素联用	8 (44.4)	1 (1.4)	30.062	0.000
抗真菌治疗	6 (33.3)	0 (0.0)	26.051	0.000
住院时间 ≥10 d	13 (72.2)	22 (30.1)	10.805	0.001

表 6 2 组的 CISNE 评分和 MASCC 评分 (n, %)

评分	SAE 组 (n=18)	非 SAE 组 (n=73)	统计量值	P 值
CISNE 评分			18.764	0.000
0	0 (0.0)	16 (21.9)		
1~2	6 (33.3)	46 (63.0)		
≥3	12 (66.7)	11 (15.1)		
MASCC 评分			11.092	0.003
<21	7 (38.9)	6 (8.2)		
≥21	11 (61.1)	67 (91.8)		

表 7 CISNE 评分和 MASCC 评分低危 FN 识别效能比较 (%)

评分系统	敏感性 (95%CI)	特异性 (95%CI)	阳性预测值 (95%CI)	阴性预测值 (95%CI)
CISNE 0 分	21.9 (14.0~32.7)	100.0 (82.4~100.0)	100.0 (80.6~100.0)	24.0 (15.8~34.8)
MASCC ≥21 分	91.8 (83.2~96.2)	38.9 (20.3~61.4)	85.9 (76.5~91.9)	53.8 (29.1~76.8)



预防性使用粒细胞集落刺激因子或可避免中性粒细胞减少。

FN 历来被认为是一种需要住院治疗的危急重症。近年研究表明,对于低风险的 FN 患者,积极住院的治疗策略可能是不必要的<sup>[16]</sup>。长期以来,越早使用抗生素被认为可以改善 FN 患者的预后,但是,对于抗生素的使用时间及是否可以口服抗生素治疗仍存在争议。近年来,多项前瞻性研究结果显示,对低危的 FN 患者,门诊口服抗生素<sup>[16]</sup>和早期停抗生素<sup>[17-18]</sup>是安全可行的。因此,正确且及时的分层治疗有利于优化医疗资源。

CISNE 评分和 MASCC 评分均是用于预测低危 FN 的风险分层系统。本研究中,CISNE 评分与 MASCC 评分预测为低危的患者发生 SAE 的比率明显低于非低危患者。CISNE 0 分(预测为低危)的患者无 SAE 发生,阳性预测值达 100.0%,MASCC $\geq 21$  分(预测为低危)的患者绝大部分未发生 SAE,阳性预测值为 85.9%。CISNE $\geq 1$  分(预测为非低危)的患者均发生 SAE,特异性达 100.0%,而 MASCC $< 21$  分(预测为非低危)的患者仅少部分发生 SAE,特异性为 38.9%。阳性预测值是指预测为低风险的患者真正不会出现 SAE 的比率,特异性是指预测为非低危的患者真正发生 SAE 的比率。FN 的临床决策需要预测工具有高阳性预测值和高特异性。由于 FN 患者最终不会出现严重并发症而入院,在临床上是可接受的,因此敏感性和阴性预测值不太重要。本研究中 CISNE 0 分比 MASCC $\geq 21$  分预测低危 FN 的特异性和阳性预测值更高,说明 CISNE 评分用于识别低危 FN 患者的效能更佳。

本研究存在一定的局限性。第一,本研究为单中心、回顾性研究,存在就诊者偏倚,且样本数量偏少。第二,本研究得出的结论缺乏外部数据进行验证,今后需要行多中心、前瞻性研究去验证本文结论。

综上所述,ECOG 评分 $\geq 2$  分、血钾 $< 3.5$  mmol/L、PCT $\geq 0.5$  ng/mL 和单核细胞计数 $\leq 0.02 \times 10^9$  个/L 是 FN 患者发生 SAE 的独立危险因素。CISNE 评分和 MASCC 评分均可预测低危 FN,其中 CISNE 0 分比 MASCC $\geq 21$  分预测低危 FN 的特异性和阳性预测值更高,说明 CISNE 评分用于识别低危 FN 患者的效能更佳。

## 参 考 文 献

- [1] Taplit RA, Kennedy EB, Flowers CR. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline update summary[J]. J Oncol Pract, 2018, 14(4):250-255.
- [2] Wang XJ, Chan A. Optimizing symptoms and management of febrile neutropenia among cancer patients: current status and future directions[J]. Curr Oncol Rep, 2017, 19(3):20.
- [3] 史艳侠,邢锴元,张俊,等. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(12):86-92.
- [4] Shi YX, Xing P, Zhang J, et al. Consensus on the clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in China (2019 edition)[J]. Chin J Front Med Sci Electron Version, 2019, 11(12):86-92.
- [5] Zheng B, Toarta C, Cheng W, et al. Accuracy of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol, 2020, 149:102922.
- [6] Coyne CJ, Le V, Brennan JJ, et al. Application of the MASCC and CISNE risk-stratification scores to identify low-risk febrile neutropenic patients in the emergency department[J]. Ann Emerg Med, 2017, 69(6):755-764.
- [7] Ahn S, Rice TW, Yeung SCJ, et al. Comparison of the MASCC and CISNE scores for identifying low-risk neutropenic fever patients: analysis of data from three emergency departments of cancer centers in three continents[J]. Support Care Cancer, 2018, 26(5):1465-1470.
- [8] Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, et al. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer[J]. Enferm Infecc Y Microbiol Clin Engl Ed, 2017, 35(7):451-460.
- [9] Mischel AM, Rosielle DA. Eastern cooperative oncology group performance status #434[J]. J Palliat Med, 2022, 25(3):508-510.
- [10] Li Y, Chen XH, Shen ZY, et al. Electrolyte and acid-base disorders in cancer patients and its impact on clinical outcomes: evidence from a real-world study in China[J]. Ren Fail, 2020, 42(1):234-243.
- [11] Kuruppath J, Patel P. Hypomagnesemia and hypokalemia: considerations for cancer care[J]. Clin J Oncol Nurs, 2022, 26(3):313-317.
- [12] Kaplan M, Ateş I, Gökcan H, et al. Prognostic utility of hypokalemia in cirrhotic patients[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2018, 81(3):398-403.
- [13] Gunal O, Ulutan F. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis[J]. Int J Infect Dis, 2008, 12:e463.
- [14] García de Guadiana-Romualdo L, Cerezuela-Fuentes P, Español-Morales I, et al. Prognostic value of procalcitonin and lipopolysaccharide binding protein in cancer patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia presenting to an emergency department[J]. Biochem Med(Zagreb), 2019, 29(1):010702.
- [15] Yadav S, Mathew R, Sahu AK, et al. Prognostic value of serum procalcitonin levels in patients with febrile neutropenia presenting to the emergency department[J]. J Emerg Med, 2021, 60(5):641-647.
- [16] Ouyang W, Liu Y, Deng D, et al. The change in peripheral blood monocyte count: a predictor to make the management of chemotherapy-induced neutropenia[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(Suppl):S565-S570.
- [17] Hwang S, Kwon KT, Kim Y, et al. Usefulness analysis of the 2018 ASCO/IDSA guideline for outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy[J]. Sci Rep, 2021, 11:9048.
- [18] Kumar A, Biswas B, Chopra A, et al. Early discontinuation versus continuation of antimicrobial therapy in low risk pediatric cancer patients with febrile neutropenia, before recovery of counts: a randomized controlled trial (DALFEN study) [J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(3):240-245.
- [19] Le Clech L, Talarmin JP, Couturier MA, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study[J]. Infect Dis, 2018, 50(7):539-549.

(责任编辑:冉明会)