


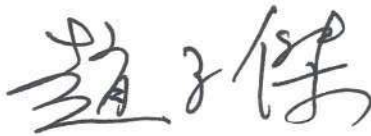



# 中山醫學大學附設醫院

## 乳癌患者嗜中性血球低下併發燒 治療指引

本臨床指引參考歐洲腫瘤學會 (ESMO)、台灣乳房醫學會

乳癌團隊編修

乳房狀腺外科 主任	乳房狀腺外科 主治醫師	乳房狀腺外科 主治醫師
		



## 目 錄

一、定義.....	2
二、風險評估.....	2
三、預防性白血球生長激素使用.....	2
四、初步評估.....	5
五、治療.....	7
六、治療療程.....	9
七、參考文獻.....	11
八、文件修定.....	12



## 乳癌患者化療導致之嗜中性球低下合併發燒之處理規範

### 一、定義

- 1.發燒為口溫大於或等於 38.3°C，或兩小時內測到兩次口溫大於或等於 38.0°C。
- 2.低嗜中性球 (Neutropenia) 定義為嗜中性球  $< 500/\text{mm}^3$  或預期會少於  $500/\text{mm}^3$ 。

### 二、風險評估

- 1.依據 MASCC febrile neutropaenia risk index 分數高低分為高風險群以及低風險群。
- 2.總分  $\geq 21$  分為低風險，反之則為高風險族群。
- 3.MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) 危險指數。

### 三、預防性白血球生長激素使用

- 1.如圖 1 所示，風險請參考圖 2、圖 3。
- 2.劑量：G-CSF 每 5 ug/kg/day 使用皮下注射，在最後一天化療結束 24-72 小時內開始。直到 ANC 開始爬升並維持穩定狀況可停止給予。
- 3.Pegfilgrastim: 單次使用 100 ug/kg 或 6 mg 皮下注射。
- 4.次級性預防：若前一次化療有發聲嗜中性球低下則考慮給予。



圖 1、風險評估使否需要在接受化療的病人身上使用預防性 G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) 給予之流程圖。

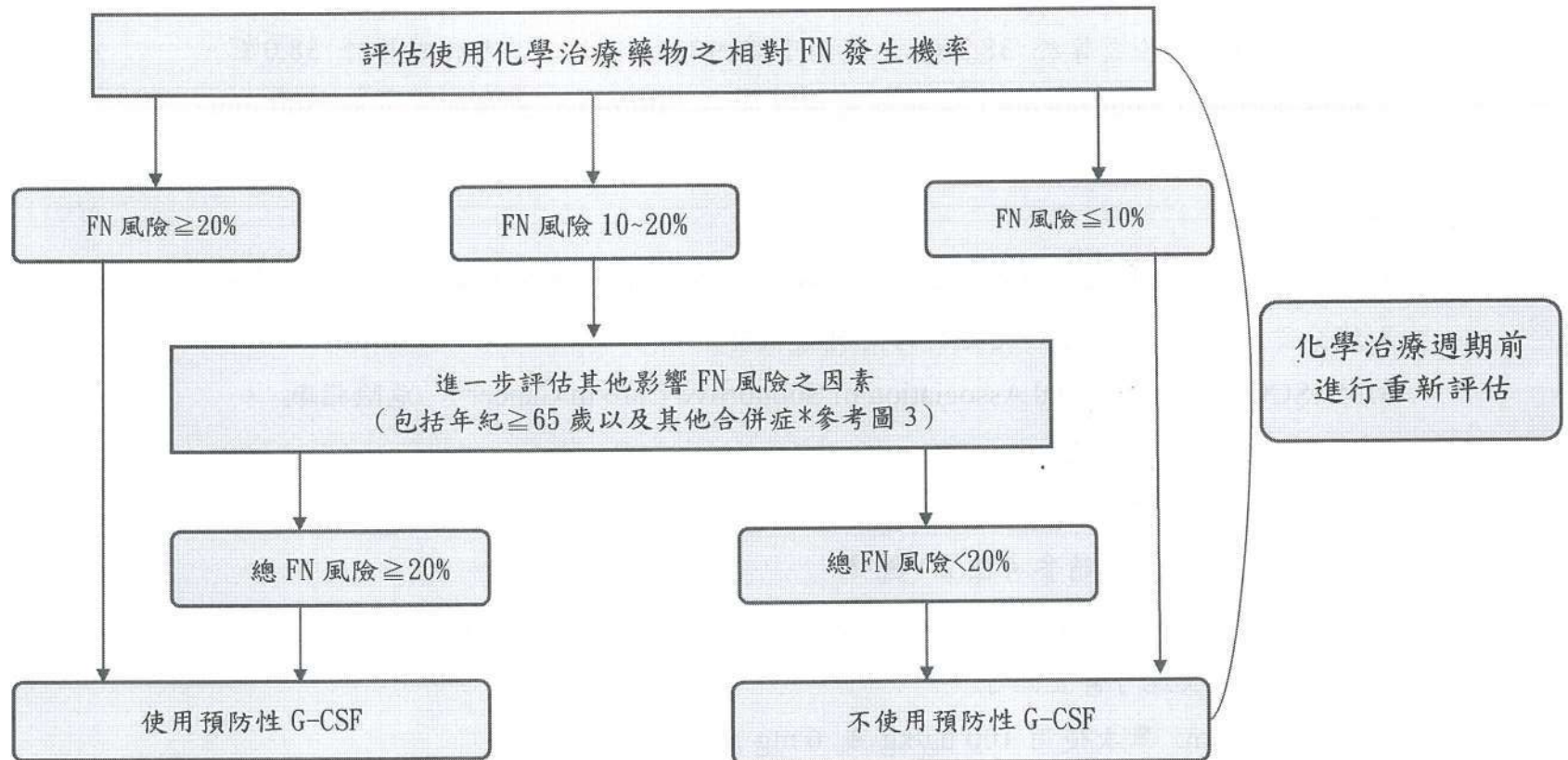


圖 2、Reference: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the



incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lympho-proliferative disorders and solid tumours

**Table 5 - Common chemotherapy regimens associated with intermediate or high risk of febrile neutropenia.**

Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk (%)
Breast cancer	>20	AC → docetaxel <sup>43,109,110</sup>	5-25
		Docetaxel → AC <sup>109</sup>	40
		Doxorubicin/docetaxel <sup>111,112</sup>	33-48
		Doxorubicin/paclitaxel <sup>43,86,113</sup>	21-32
		TAC <sup>43,60,114</sup>	22-25 (no PP) 5-7 (PEG-F PP)
		DD/DDG FEC <sup>115</sup>	71/59
		DDG <sup>c</sup> doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide <sup>116</sup>	2 (with PP)
		DDG <sup>c</sup> doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel <sup>116</sup>	2 (with PP)
		DDG epirubicin/cyclophosphamide <sup>117</sup>	8 (with PP)
		AC <sup>24,43</sup>	10-20
	10-20	Doxorubicin/vinorelbine <sup>118</sup>	15
		Docetaxel <sup>43,119</sup>	16-17
		Capecitabine/docetaxel <sup>43,119</sup>	13
		Cyclophosphamide/mitoxantrone <sup>120</sup>	11
		FEC-D <sup>77,80</sup>	25-46 in clinical practice
		FEC-100 <sup>121,d</sup>	13 despite PP 17 despite SP
		AC <sup>122,d</sup>	14
		Epidoxorubicin/cyclophosphamide <sup>a,123</sup>	13
		CEF <sup>117</sup>	14
		FEC 120 <sup>117,124</sup>	9-14
	<10	CMF <sup>125,126</sup>	0-3
		CMF oral <sup>124</sup>	1
		Doxorubicin/cyclophosphamide <sup>120</sup>	0-3
		Doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide <sup>116</sup>	3
		Doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel <sup>116</sup>	5
		FAC 50 <sup>127</sup>	5
		Epirubicin/cyclophosphamide ± lonidamide <sup>128</sup>	7

圖 3、AC, doxorubicin/cyclophosphamide; TAC, docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide; DD, dose-dense; DDG, dose-



dense with G-CSF; FEC, cyclo-phosphamide/epirubicin/fluorouracil; FEC-D, FEC/docetaxel; CEF, cyclo-phosphamide/epirubicin/5-FU; CMF, cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil; FAC, fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide; PP: primary prevention; SP: secondary prevention.

High risk	Age >65 years
Increased risk (level I and II evidence)	Advanced disease History of prior FN No antibiotic prophylaxis, no G-CSF use
Other factors: (level III and IV evidence)	Poor performance and/or nutritional status Female gender Haemoglobin <12g/dL Liver, renal or cardiovascular disease

#### 四、初步評估

1. 取得詳細病史（化療藥物種類、過去病史、使用過之抗生素、有無使用類固醇類藥物、手術、過敏、接觸史...）。
2. 臨床症狀（呼吸道、腸胃、皮膚、泌尿道、口腔咽喉、中樞神經）。
3. 先前使否有感染病史（感染源及細菌種類）。
4. 影像以及實驗室檢查（CBC/DC, BUN, Cr, ALT, AST, Total Bilirubin, electrolytes, CXR, 尿液常規、血氧分析。CRP, Coagulation screen, 血液培養兩套、局部疑似感染部位之細菌培養。）
5. 如症狀持續惡化或有同種異體移植情況考慮進一步檢查。



表 1、MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) 危險指數

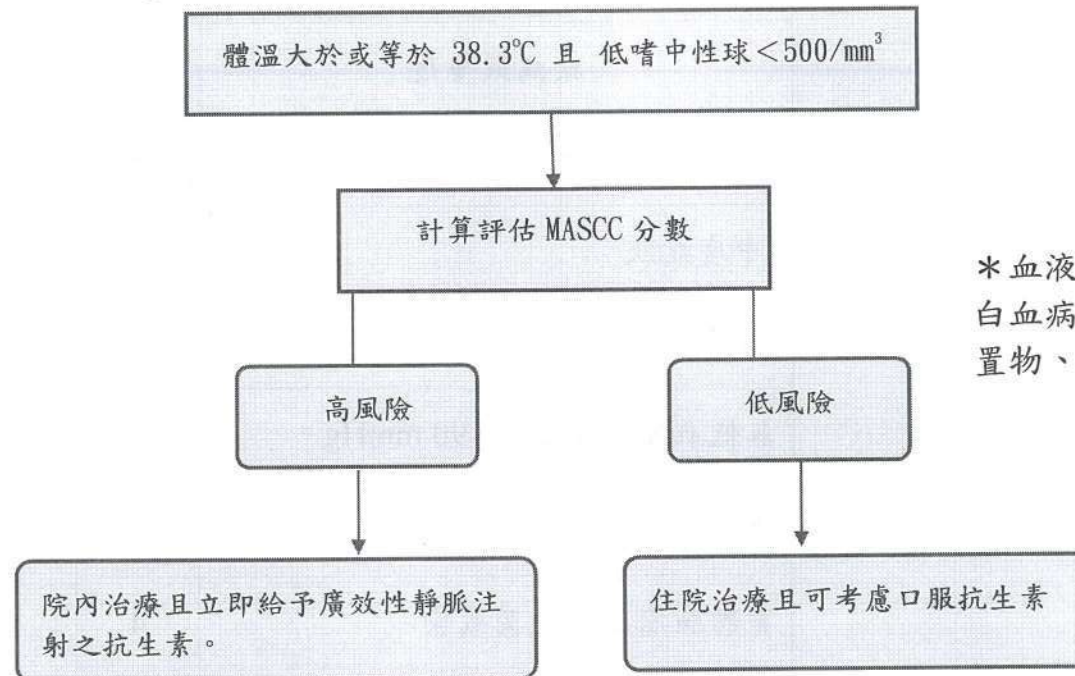
MASCC risk index 臨床特徵	分數
疾病嚴重度	
-無症狀治輕微症狀	5
-中度症狀	3
-嚴重症狀	0
無低血壓現象 sBP <90 mmHg	5
無慢性阻塞性肺疾病	4
實體腫瘤及無黴菌感染	4
無脫水現象	3
院外發燒	3
小於 60 歲	2



## 五、治療

1. 初步如圖 4 所示。如有明顯之感染源則需給予抗生素之調整。

圖 4、初步處理流程 (initial management of febrile neutropaenia)



\* 血液動力學不穩定、急性骨髓性白血病、器官衰竭、肺炎、血管內置物、軟組織感染。

### 2. 低風險族群 ( MASCC $\geq 21$ )

- (1) 若排除以下狀況可考慮使用口服抗生素治療。
- (2) 單獨口服 quinolones 或加上 Amoxicillin+clavulanic acid (建議加上後者較可涵蓋 Gram positive 感染)。
- (3) 使用 IV cephalosporin+ aminoglycoside。
- (4) 如病患有預防性使用 quinolone 類藥物則避免再使用口服 quinolone 治療。

### 3. 高風險族群 ( MASCC $< 21$ )

- (1) 住院並使用廣效性抗生素治療。





- (2) 需考慮抗藥性菌種 (MRSA、resistent Gram negative bacteria)。
- (3) 單一藥物治療，可以選 cefepime, cefpirome, piperacillin-tazobactam, carbapenem 或需要合併一種 glycopeptide 治療。

#### 4. 高風險族群合併特殊狀況：

- (1) 中央靜脈導管：其中一套血液培養須由該導管執行。須加上 glycopeptide 藥物來針對 Gram positive 菌種。如有確定明顯的管路染、或抗生素治療下仍有持續發燒以及菌血症之情形、或有 atypical mycobacterial infection 和 candidaemia 需盡快移除導管。
- (2) 肺炎：需考慮非典型菌 (Legionella, mycoplasma) 使用 macrolide 或 fluoroquinolone 等藥物。如持續發燒則須考慮黴菌感染。
- (3) 血管病灶/疑似病毒感染：需做取樣緊接著給予 Aciclovir 藥物治療。當有懷疑侵入性巨細胞病毒感染時才使用 Ganciclovir (或 foscarnet) 治療。
- (4) 腦 (膜) 炎：腰椎穿刺採樣，細菌性感染使用 ceftazidime+ampicillin 或 meropenem。病毒性給予高劑量 Aciclovir。
- (5) 蜂窩性組織炎：使用加入 vancomycin 針對表皮菌叢。或考慮使用 linazolid 或 daptomycin 替代 (較缺乏證據)。
- (6) 腹內骨盆腔內感染：除原本已使用 carbapenem 或 piperacillin-tazobactam 類藥物外考慮加上 metronidazole 治療。
- (7) 腹瀉：鑑別 clostridium difficile 感染，有需要時加上口服 vancomycin 或 metronidazole 治療。
- (8) 念珠菌感染：當有出現使用適當或廣效抗生素治療後仍持續發燒 (3-7 天) 的病人，考慮給予抗黴菌藥物。但較常見在血液科惡性疾病且做過骨髓殲滅療法的病人身上。考慮做腹部電腦斷層檢查肝及脾臟有無典型變化。



## 六、治療過程

### 1. 追蹤與評估（如圖 5 所示）

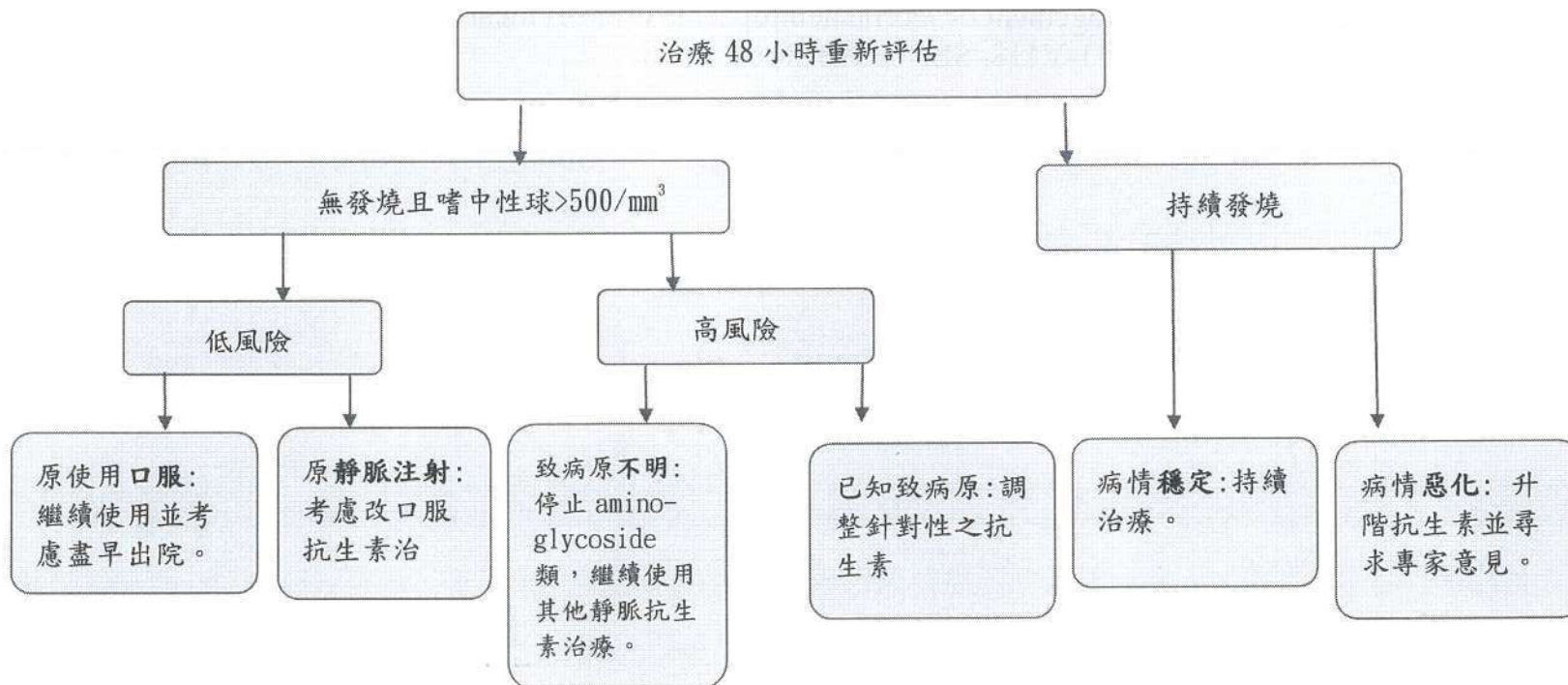
- (1) 病情嚴重需復甦之病人每 2-4 小時需評估臨床狀況。
- (2) 每天都須監測體溫以及抽血追蹤血球數、腎功能，直到病人退燒且嗜中性球 $>500/\text{mm}^3$ 持續 2 小時。
- (3) 若持續發燒則需要考慮重複影像學檢查。

### 2. 持續使用抗生素直到符合以下狀況：

- (1) 嗜中性球  $>500/\text{mm}^3$ 、病患症狀緩解且無發燒狀況 $>48$  小時、血液細菌培養陰性。
- (2) 嗜中性球  $<500/\text{mm}^3$ 、病患持預 5-7 天沒有發燒狀況、非 high risk 之病人。（高風險則考慮持續使用 10 天或到嗜中性球  $>500/\text{mm}^3$  為止）
- (3) 嗜中性球  $>500/\text{mm}^3$  但仍持續發燒需考慮是否有黴菌感染或需照會感染科醫師。



圖 5、後續追蹤與治療流程 ( Assessment of response and subsequent management )





## 七、參考文獻

1. J. Klastersky et.al.management of febrile neutropaenia esmo clinical practice guidelines.VOLUME 27, SUPPLEMENT 5, V111-V118, SEPTEMBER 01, 2016



八、文件修定

修正日期	版本	修正說明	備註
110.06.18	1.0	新制訂	110.06.18 乳癌核心團隊會議及 110.08.25 外科部會議公告通過
111.03.11	1.0	年度檢閱，無異動	
112.02.03	1.0	年度檢閱，無異動	
113.01.19	1.0	年度檢閱，無異動	