

폐암 환자의 항암화학요법 유발성 호중구감소증 관련요인

진지혜¹ · 박승빈² · 강인순³부산대학교병원 간호사¹, 부산대학교 간호대학 대학원생², 부산대학교 간호대학 · 간호과학연구소 교수³

Factors Related to Chemotherapy-Induced Neutropenia in Lung Cancer Patients

Jin, Ji-Hye¹ · Park, Seung-Bin² · Kang, Insoon³¹Nurse, Pusan National University Hospital, Busan, Korea²Graduate Student, College of Nursing, Pusan National University, Yangsan, Korea³Professor, College of Nursing · Research Institute of Nursing Science, Pusan National University, Yangsan, Korea

Purpose: This study aimed to identify the incidence of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and its associated factors in patients with lung cancer. **Methods:** Data from the electronic medical records of 181 patients with lung cancer who received their first cycle of chemotherapy at P University Hospital, City B, between January 1 and December 31, 2019, were analyzed. The collected data included general and clinical characteristics, treatment-related factors, hematologic parameters, and CIN-related variables. Statistical analysis was performed using SPSS software version 23.0, employing descriptive statistics, the χ^2 test, Fisher's exact test, and logistic regression. **Results:** CIN occurred in 22.7% of the participants, of whom 7.3% developed febrile neutropenia (FN). The risk of CIN was 3.13 times higher in patients with mildly decreased glomerular filtration rate (GFR, 60-89 mL/min) than in those with normal GFR (≥ 90 mL/min, $p=.007$), and 2.69 times higher in patients treated with an etoposide and platinum regimen than in those who received other regimens ($p=.019$). The logistic regression model indicated a good fit ($\chi^2=2.53$, $p=.772$), explaining 14.1% of the variance (Nagelkerke $R^2=.14$). **Conclusion:** The risk of CIN was elevated among patients with mildly decreased GFR and those receiving etoposide along with platinum chemotherapy. Therefore, infection prevention education and close monitoring for signs of infection are essential for high-risk patients with impaired renal function to enable early detection and effective management of FN during the CIN period.

Key Words: Lung neoplasms; Antineoplastic agents; Chemotherapy-induced febrile neutropenia

서론

1. 연구의 필요성

전 세계적으로 2022년 한 해 동안 약 248만 명이 폐암으로 진

단되었고, 약 182만 명이 폐암으로 사망하여, 발생 대비 사망률이 73%에 달하는 치명적인 암종으로 나타났다[1]. 국내에서도 폐암은 암 사망 원인 1위로, 2023년 전체 암 사망자의 21.9%가 폐암으로 사망하였다[2]. 폐암의 치료는 암의 유형과 병기에 따라 수술, 항암화학요법, 방사선 치료로 나뉘며, 이 중 항암화

주요어: 폐암, 항암화학요법, 화학요법 유발성 호중구감소증

Corresponding author: Park, Seung-Bin

College of Nursing, Pusan National University, 49 Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea.

Tel: +82-51-510-8356, E-mail: inicole@naver.com

- 이 논문은 제1저자 진지혜의 석사학위논문의 축약본임.

- This article is a condensed form of the first author's master's thesis from Pusan National University.

Received: May 16, 2025 | Revised: Jul 1, 2025 | Accepted: Jul 1, 2025

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

학요법이 가장 널리 적용된다[3,4]. 항암제는 암세포의 분열과 증식을 억제하는 작용을 하지만, 빠르게 분열하는 정상세포에도 영향을 미쳐 다양한 부작용을 유발할 수 있다[5].

항암화학요법 유발성 호중구감소증(Chemotherapy-Induced Neutropenia, CIN)은 항암화학요법의 부작용 중 가장 흔하면서도 심각한 혈액학적 독성을 일으키는 것으로, 주로 항암화학요법의 첫 번째 주기에서 많이 발생하며, 항암제 투여 후 일반적으로 5~14일 사이에 나타나고, 경우에 따라 최대 4주까지 지속될 수 있다[6]. CIN은 감염의 선행 요인이 되어 감염성 질환의 이환율과 사망률을 높이고[7], 항암제 용량 감량, 투여 지연 또는 중단으로 이어져 치료 효과를 저해하며[8,9], 장기 생존에도 부정적인 영향을 미친다[10].

특히 CIN 환자에서 발열은 감염의 유일한 징후로 나타나며, 이로 인해 발생하는 발열성 호중구감소증(febrile neutropenia, FN)은 즉각적인 치료가 이루어지지 않을 경우 사망률이 최대 50%에 이를 수 있다[11]. 선행연구에서는 CIN 발생에 영향을 미치는 요인을 환자 요인(나이, 성별, 기저질환 등), 치료 요인(항암 regimen, 치료 주기 등), 질병 요인(암의 종류, 병기 등)으로 분류하여 분석해왔다[9,12]. 이 중 고령, 여성, 신체활동능력 저하, 기저질환의 동반, 강한 골수억제성을 지닌 항암제 사용 등이 주요 요인으로 확인되었으며[9,12], 이러한 요인들을 바탕으로 CIN 고위험군을 조기에 선별하고, 예방 및 조기 중재를 위한 다양한 노력이 이루어지고 있다[3,4,10,13].

특히 폐암 환자는 고령, 기저질환, 동반성 폐질환 등의 특성으로 인해 CIN에 더욱 취약하며, FN 발생률은 항암제의 종류나 환자 상태에 따라 2~28%로 다양하게 보고되고 있다[14-16]. 따라서 폐암 환자의 임상적 특성을 고려한 감염 예방 교육과 국내 임상 환경에 적합한 간호 표준 마련이 필요하다.

폐암 환자를 대상으로 한 국외 연구에서는 성별[8,15], 방사선 치료 이력[15], 헤모글로빈 및 호중구 수치[17], 항암제 용량 강도[15] 등이 CIN 발생과 관련된 요인으로 보고되었다. 반면, 국내 연구는 주로 유방암이나 림프종 환자를 대상으로 이루어졌으며[18,19], 국내 폐암 환자의 특성과 임상 환경을 반영한 CIN 발생 요인을 다룬 연구는 부족한 실정이다. 이에 본 연구는 첫 항암화학요법을 받은 국내 폐암 환자를 대상으로 CIN 발생빈도 및 관련 요인을 분석하여, 감염 예방 교육 및 간호중재 프로그램 개발을 위한 기초자료를 제공하고자 한다.

2. 연구목적

본 연구의 목적은 폐암 환자의 항암화학요법 유발성 호중구

감소증 발생빈도에 대해 조사하고 항암화학요법 유발성 호중구감소증 발생 관련요인을 파악하는 것으로 구체적인 목표는 다음과 같다.

- 대상자의 일반적 특성, 임상적 특성, 치료 관련 특성 및 혈액학적 특성을 파악한다.
- 대상자의 항암화학요법 유발성 호중구감소증 관련 특성을 파악한다.
- 대상자의 제 특성에 따른 항암화학요법 유발성 호중구감소증 발생군과 비발생군을 비교한다.
- 대상자의 항암화학요법 유발성 호중구감소증 발생 관련 요인을 분석한다.

연구 방법

1. 연구설계

본 연구는 전자의무기록(Electronic Medical Record, EMR)을 활용하여 폐암 환자의 항암화학요법 유발성 호중구감소증 발생빈도와 관련요인을 분석한 후향적 조사연구이다.

2. 연구대상

본 연구는 2019년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 B시 P 대학교병원의 호흡기내과에서 질병분류기호 C33(기관지의 악성 신생물) 또는 C34(기관지 및 폐의 악성 신생물)을 주진단으로 하여 입원 또는 외래에서 세포독성 항암화학요법을 받은 환자 중, 연구 기준에 부합하는 181명을 대상으로 하였다.

항암화학요법 유발성 호중구감소증(CIN)은 주로 첫 번째 항암 주기에서 발생하기 때문에[6], 본 연구는 해당 주기를 기준으로 CIN 발생 시점과 관련 요인을 분석하고자 하였다. 이에 따라 과거 항암화학요법을 받은 이력이 있거나, 항암화학요법을 완료하지 못한 환자의 경우 CIN 발생과의 인과관계 판단이 어려워 분석에서 제외하였다. 구체적인 선정 및 제외 기준은 다음과 같다.

1) 선정기준

- 만 19세 이상의 성인 환자
- 세포독성 항암제(Etoposide, Irinotecan, Vinorelbine, Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabine, Pemetrexed, Cisplatin, Carboplatin)를 단독 또는 병용으로 투여 받아 첫 항암화학요법을 시행한 환자

2) 제외기준

- 항암화학요법을 시도하였으나 완료하지 못한 환자
- 과거에 항암화학요법을 받은 이력이 있는 환자
- 방사선 치료를 병행한 환자
- 항암화학요법 후 경과기록이 누락된 환자

3. 연구도구

1) 일반적 특성 및 임상적 특성

일반적 특성은 나이, 성별, 키(cm), 체중(kg)으로 구성되었으며, 임상적 특성에는 암 유형, 전이 부위, 병기, 신체활동능력, 기저질환 여부가 포함되었다. 나이는 항암화학요법 시작일 기준 만 나이로 산정하였다. 암 유형은 진단명을 기준으로 소세포폐암과 비소세포폐암으로 분류하였다. 전이 부위는 뼈 및 기타 장기로 나누어 유무를 조사하였으며, 병기는 항암화학요법 시행일까지의 진단을 기준으로 1기부터 4기로 구분하였다 [20]. 신체활동능력은 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)에서 개발한 ECOG Performance Status [21]를 사용하여 0점(완전 활동 가능)부터 4점(완전 의존 상태)까지 분류하였다. 기저질환은 항암화학요법 시행일까지 진단되어 유지 중이거나 치료 중인 질환을 포함하였다. 심혈관계 질환에는 고혈압, 허혈성 심장질환, 관상동맥질환, 협심증, 심근경색증, 동맥경화증, 뇌혈관질환, 뇌졸중, 부정맥이 포함되었고, 간질환에는 간염, 지방간, 간암, 신질환에는 만성 신부전과 신장암이 포함되었다.

2) 치료 관련 특성

치료 관련 특성은 항암화학요법 regimen, 용량강도(%), 예방적 항생제 투여 여부, 방사선치료 이력으로 구성되었다. 항암화학요법 regimen은 대상자에게 처방된 항암제를 기준으로 조사하였다. 용량강도(Relative Dose Intensity, RDI)는 계획된 최대 용량 대비 실제 투여된 용량 비율로, 100%는 감량 없이 투여된 경우를 의미하며, 환자의 전신적인 상태(나이, 신체활동능력, 기저질환 등)가 불량 할 때는 용량강도를 감량하는 경우도 있다. 예방적 항생제 투여 여부는 항암화학요법 1일 전 또는 당일에 항생제가 주사제 또는 경구약 형태로 투여되었는지를 기준으로 판단하였다. 방사선치료 이력은 항암화학요법 시작일 이전에 시행된 여부를 확인하였다.

3) 혈액학적 특성

혈액학적 특성은 총 11개 항목으로, 백혈구 수(count/ μ L),

림프구 수(count/ μ L), 호중구 수(count/ μ L), 헤모글로빈(g/dL), AST (U/L), ALT (U/L), ALP (U/L), 총 빌리루빈(mg/dL), 알부민(g/dL), 크레아틴(mg/dL), 사구체여과율(GFR, mL/min)을 포함하였다. 모든 수치는 첫 번째 주기의 항암화학요법 시작 전 시행된 혈액검사 결과를 바탕으로 조사하였으며, 각 항목의 분류 기준은 자료수집이 이루어진 병원에서 임상적으로 사용하는 참고치에 따라 설정하였다. 항목에 따라 정상/높음, 정상/낮음, 또는 정상/높음/낮음으로 구분하였으며, GFR은 정상, 정도 감소, 중등도 이상 감소로 분류하였다.

4) 항암화학요법 유발성 호중구감소증 관련 특성

항암화학요법 유발성 호중구감소증(CIN)과 관련된 특성은 총 4가지로, CIN 발생 여부, 발생 시점, 발생에 따른 결과, 발열성 호중구감소증(FN) 발생 여부로 구성되었다. CIN 발생은 첫 항암화학요법 시작일로부터 5~28일 이내 시행된 혈액검사 결과를 기준으로 판단하였다. 본 연구에서는 임상적으로 의미를 갖는 중등도 이상(Grade 3 이상)의 CIN에 초점을 맞추었으며, 구체적으로 절대호중구 수(ANC)가 500/ μ L 이상 1,000/ μ L 미만인 경우를 중등증(Grade 3), 500/ μ L 미만인 경우를 중증(Grade 4)으로 분류하였다. CIN 발생 시점은 항암화학요법 시작일로부터 CIN 발생일까지의 일수로 측정하였다. CIN 발생에 따른 결과는 다음 주기의 항암화학요법 지연, 용량 감량, 치료 중단 여부, CIN으로 인한 입원, CIN 발생 기간 내 사망 여부를 포함하여 조사하였다. FN 발생은 CIN이 있는 상태에서 발열이 동반된 경우로 정의하였으며, 본 연구에서는 이동건 등 [22]의 기준에 따라 액와 체온이 38.0°C 이상인 경우를 발열로 간주하였다.

4. 자료수집 및 윤리적 고려

본 연구는 B시 P대학교 생명윤리위원회의 승인(PNU IRB/2019_146_HR)을 받은 후, B시 P대학교병원 관련 부서에 연구 목적과 절차를 설명하고 전자의무기록 열람에 대한 승인을 받아 진행하였다. 자료수집은 2020년 6월 8일부터 12월 7일까지 6개월간 병원 규정에 따라 연구자가 직접 EMR을 열람하여 시행하였다. 개인정보 보호를 위해 나이, 성별 등 존식별 정보는 익명화하였으며, 수집된 자료는 연구자 개인 컴퓨터에 이중 잠금 설정을 통해 저장 및 접근을 제한하였다. 자료는 연구 종료 후 3년간 보관 후 안전하게 삭제하여 복구가 불가능하도록 처리하였다.

5. 자료분석

수집된 자료는 SPSS/WIN 23.0 프로그램을 이용하여 분석하였으며, 유의수준은 양측 검정 기준 $p < .05$ 로 설정하였다. 대상자의 일반적, 임상적, 치료 관련, 혈액학적, CIN 관련 특성은 기술통계로 분석하였다. CIN 발생군과 비발생군 간의 특성 비교는 χ^2 test 및 fisher's exact test를 사용하였으며, CIN 발생 관련 요인은 logistic regression analysis를 통해 확인하였다.

연구결과

1. 대상자의 일반적 특성 및 임상적 특성

대상자의 성별은 남성이 70.2%로 다수를 차지하였으며, 70세 미만의 대상자가 58%를 차지하였다. 체질량지수(Body Mass Index, BMI)는 18.5~24.9 kg/m² 범위가 61.9%로 가장 많았다. 신체활동능력은 ECOG 1점이 56.4%로 가장 많았고, 기저질환을 가진 대상자는 71.3%였다. 이 중 심혈관계 질환자는 49.7%로 가장 높은 비율을 차지하였으며, 기저질환의 개수는 1개인 경우가 43.1%로 가장 많았다.

암 유형은 비소세포폐암이 76.2%로 가장 많았고, 병기는 4기가 45.3%로 가장 높은 비율을 보였다. 전이는 전체의 45.3%에서 관찰되었으며, 부위별로는 뼈 전이가 15.5%, 뼈 외 부위 전이가 40.9%로 나타났다. 전이 부위에는 반대쪽 폐, 간, 신장, 뇌 등이 포함되었다(Table 1).

2. 대상자의 치료 관련 특성 및 혈액학적 특성

대상자에게 투여된 항암화학요법 regimen 중 Taxane (Pacitaxel 또는 Docetaxel) + Platinum 병용요법이 23.2%, Etoposide + Platinum (Cisplatin 또는 Carboplatin) 병용요법이 22.7%로 가장 높은 비율을 보였다. 용량강도는 70% 수준으로 투여된 경우가 42.5%로 가장 많았다. 예방적 항생제는 대상자의 49.2%에게 투여되었으며, 93.9%는 방사선치료를 받은 이력이 없는 것으로 나타났다.

항암화학요법 시행 전 혈액검사 결과, 백혈구 수가 3,800~11,000 count/ μ L인 대상자는 91.7%, 림프구 수가 1,000~4,800 count/ μ L인 대상자는 92.8%, 호중구 수가 1,500~7,000 count/ μ L인 대상자는 89.0%였다. 헤모글로빈 수치는 남성 11.8 g/dL 이상, 여성 11.2 g/dL 이상인 대상자가 80.7%로 나타났다. 간기능 관련 수치는 AST와 ALT가 40 IU/L 이하인 경

우가 각각 93.4%, 94.5%였으며, ALP는 40~129 IU/L 범위가 87.8%였다. 총 빌리루빈은 1.2 mg/dL 이하가 96.7%, 알부민은 3.3~5.2 g/dL가 92.3%, 크레아틴은 1.2 mg/dL 이하가 93.4%로, 대부분의 혈액검사 항목에서 정상범위에 해당되는 대상자의 비율이 높았다. 반면, 사구체여과율(GFR)은 정상 범위(≥ 90 mL/min)에 해당하는 대상자는 49.2%, 경도 감소(60~89 mL/min)에 해당하는 대상자는 43.6%로 확인되었다(Table 2).

3. 대상자의 CIN 관련 특성

CIN의 발생빈도는 22.7%였으며, 이 중 중증(Grade 4, 절대호중구 수 $<500/\mu$ L)이 51.2%, 중등증(Grade 3, 절대호중구 수 500~1,000/ μ L)이 48.8%를 차지하였다. FN은 전체의 7.3%(3명)에서 발생하였다. CIN 발생 시점은 항암화학요법 시작 후 평균 11.40 ± 4.46 일이었으며, 최소 6일에서 최대 21일까지 분포하였다. CIN 발생에 따른 결과로는 다음 주기 항암화학요법의 용량 감량이 46.3%로 가장 많았고, 치료 지연은 41.5%였다. CIN으로 인한 입원기간은 평균 6.50 ± 2.10 일로, 최소 4일에서 최대 10일 사이였다(Table 3).

4. 대상자의 제 특성에 따른 CIN 발생군과 비발생군 비교

대상자의 일반적 및 임상적 특성에 따른 CIN 발생 차이에서는 심혈관질환의 유무가 유의한 차이를 보였다($\chi^2=3.97, p=.046$)(Table 1). 치료 관련 특성 중에서는 Etoposide + Platinum 항암화학요법 regimen 투약 여부에서 유의한 차이가 확인되었다($\chi^2=4.00, p=.046$)(Table 2). 혈액학적 특성에서는 사구체여과율(GFR) 수준에서 유의한 차이가 나타났다($\chi^2=10.62, p=.005$)(Table 2).

5. 대상자의 CIN 발생 관련요인

대상자의 제 특성에 따른 CIN 발생군과 비발생군 비교 결과에서 유의한 차이를 보인 변수인 심혈관질환 유무, Etoposide + Platinum 투여 여부, GFR 수준(정상=0, 경도 감소=1)을 독립변수로 하고 CIN 발생 여부를 종속변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 그 결과, GFR 수준이 경도 감소(60~89 mL/min)인 경우는 정상(≥ 90 mL/min)인 경우에 비해 CIN 발생 위험이 3.13배 더 높았으며(95% CI=1.38~7.12, $p=.007$),

Table 1. Comparison of General and Clinical Characteristics between CIN and Non-CIN Groups

(N=181)

Characteristics		Categories	Total (n=181) n (%)	CIN (n=41) n (%)	Non-CIN (n=140) n (%)	χ^2	p
Sex		Male	127 (70.2)	28 (68.3)	99 (70.7)	0.09	.766
		Female	54 (29.8)	13 (31.7)	41 (29.3)		
Age (year)		< 70	105 (58.0)	22 (53.7)	83 (59.3)	0.41	.521
		≥ 70	76 (42.0)	19 (46.3)	57 (40.7)		
BMI (kg/m ²)		< 18.5	4 (2.2)	1 (2.4)	3 (2.1)		.620*
		18.5~24.9	112 (61.9)	23 (56.1)	89 (63.6)		
		≥ 25	65 (35.9)	17 (41.5)	48 (34.3)		
ECOG performance status		0	67 (37.0)	11 (26.8)	56 (40.0)	4.84	.089
		1	102 (56.4)	29 (70.7)	73 (52.1)		
		2	12 (6.6)	1 (2.4)	11 (7.9)		
Number of comorbidities		0	52 (28.7)	8 (19.5)	44 (31.4)	2.20	.333
		1	78 (43.1)	20 (48.8)	58 (41.4)		
		≥ 2	51 (28.2)	13 (31.7)	38 (27.2)		
Type of comorbidity	Cardiovascular disease	Yes	90 (49.7)	26 (63.4)	64 (45.7)	3.97	.046
		No	91 (50.2)	15 (36.6)	76 (54.3)		
	Diabetes mellitus	Yes	48 (26.5)	12 (29.3)	36 (25.7)	0.21	.650
		No	133 (73.5)	29 (70.7)	104 (74.3)		
	COPD	Yes	29 (16.0)	7 (17.1)	22 (15.7)	0.04	.835
		No	152 (84.0)	34 (82.9)	118 (84.3)		
	Liver disease	Yes	18 (9.9)	2 (4.9)	16 (11.4)		.372*
		No	163 (90.1)	39 (95.1)	124 (88.6)		
	Renal disease	Yes	9 (5.0)	3 (7.3)	6 (4.3)		.426*
		No	172 (95.0)	38 (92.7)	134 (95.7)		
Lung cancer type		Small-cell	43 (23.8)	14 (34.1)	29 (20.7)	3.16	.076
		Non-small-cell	138 (76.2)	27 (65.9)	111 (79.3)		
Cancer stage		1	19 (1.5)	5 (12.2)	14 (10.0)	0.93	.818
		2	34 (18.8)	8 (19.5)	26 (18.6)		
		3	46 (25.4)	12 (29.3)	34 (24.3)		
		4	82 (45.3)	16 (39.0)	66 (47.1)		
Site of metastasis	Bone	Yes	28 (15.5)	4 (9.8)	24 (17.1)	1.32	.250
		No	153 (84.5)	37 (90.2)	116 (82.9)		
	Extra-bone	Yes	74 (40.9)	16 (39.0)	58 (41.4)	0.08	.783
		No	107 (59.1)	25 (61.0)	82 (58.6)		

*Fisher's exact test; BMI=Body mass index; CIN=Chemotherapy-induced neutropenia; COPD=Chronic obstructive pulmonary disease; ECOG=Eastern cooperative oncology group.

Etoposide + Platinum을 투여받은 대상자는 투여받지 않은 대상자에 비해 CIN 발생 위험이 2.69배 더 높았다(95% CI=1.17~6.18, $p=.019$). 본 연구의 회귀모형은 적합한 것으로 확인 되었으며(Hosmer-Lemeshow 검정, $\chi^2=2.53$, $p=.772$), 최종 모형의 설명력은 Nagelkerke $R^2=.14$ 로 나타났다(Table 4).

논 의

본 연구는 첫 항암화학요법을 받은 폐암 환자를 대상으로 항암화학요법 유발성 호중구감소증의 발생빈도와 관련요인을 분석하고, 폐암 환자의 감염 예방과 간호중재를 위한 기초자료를 제공하고자 수행되었으며, 본 연구의 주요 결과를 중심으로

Table 2. Comparison of Treatment-Related and Hematologic Characteristics between CIN and Non-CIN Groups (N=181)

Characteristics			Total (n=181) n (%)	CIN (n=41) n (%)	Non-CIN (n=140) n (%)	χ^2 (p)
Chemotherapy regimen	Irinotecan	Yes	6 (3.3)	0 (0.0)	6 (4.3)	(.339) [†]
		No	175 (96.7)	41 (100.0)	134 (95.7)	
	Etoposide+Platinum	Yes	41 (22.7)	14 (34.1)	27 (18.6)	4.00 (.046)
		No	140 (77.3)	27 (65.9)	113 (81.4)	
	Taxane+Platinum*	Yes	42 (23.2)	11 (26.8)	31 (22.1)	0.39 (.532)
		No	139 (76.8)	30 (73.2)	109 (77.9)	
	Vinorelbine+Platinum	Yes	37 (20.4)	9 (22.0)	28 (20.0)	0.07 (.785)
		No	144 (79.6)	32 (78.0)	112 (80.0)	
	Gemcitabine+Platinum*	Yes	23 (12.7)	4 (9.8)	19 (14.3)	0.42 (.519)
		No	157 (87.3)	37 (90.2)	120 (85.7)	
Relative dose intensity (%)	100		41 (22.7)	10 (24.4)	31 (22.1)	2.66 (.264)
	80		63 (34.8)	10 (24.4)	53 (37.9)	
	70		77 (42.5)	21 (51.2)	56 (40.0)	
Prophylactic antibiotic use	Yes		89 (49.2)	21 (51.2)	68 (48.6)	0.09 (.765)
	No		92 (50.8)	20 (48.8)	72 (51.4)	
History of prior radiotherapy	Yes		11 (6.1)	2 (4.9)	9 (6.4)	(1.000) [†]
	No		170 (93.9)	39 (95.1)	131 (93.6)	
WBC (count/uL)	Low (<3,800)		2 (1.1)	1 (2.4)	1 (0.7)	(.330) [†]
	Normal (3,800~11,000)		166 (91.7)	36 (87.8)	130 (92.9)	
	High (>11,000)		13 (7.2)	4 (9.8)	9 (6.4)	
Lymphocyte (count/uL)	Low (<1,000)		12 (6.6)	0 (0.0)	12 (8.6)	(.087) [†]
	Normal (1,000~4,800)		168 (92.8)	41 (100.0)	127 (90.7)	
	High (>4,800)		1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	
Neutrophil (count/uL)	Low (<1,500)		1 (0.6)	1 (2.4)	0 (0.0)	(.288) [†]
	Normal (1,500~7,000)		161 (89.0)	36 (87.8)	125 (89.3)	
	High (>7,000)		19 (10.5)	4 (9.8)	15 (10.7)	
Hemoglobin (g/dL)	Low (Male <11.8, Female <11.2)		35 (19.3)	10 (24.4)	25 (17.9)	0.87 (.352)
	Normal (Male ≥11.8, Female ≥11.2)		146 (80.7)	31 (75.6)	115 (82.1)	
AST (IU/L)	Normal (≤40)		169 (93.4)	40 (97.6)	129 (92.1)	(.303) [†]
	High (>40)		12 (6.6)	1 (2.4)	11 (7.9)	
ALT (IU/L)	Normal (≤40)		171 (94.5)	39 (95.1)	132 (94.3)	(1.000) [†]
	High (>40)		10 (5.5)	2 (4.9)	8 (5.7)	
ALP (IU/L)	Low (<40)		7 (3.9)	2 (4.9)	5 (3.6)	(.760) [†]
	Normal (40~129)		159 (87.8)	35 (85.4)	124 (88.6)	
	High (>129)		15 (8.3)	4 (9.8)	11 (7.9)	
Total bilirubin (mg/dL)	Normal (≤1.2)		175 (96.7)	41 (100.0)	134 (95.7)	(.339) [†]
	High (>1.2)		6 (3.3)	0 (0.0)	6 (4.3)	
Albumin (g/dL)	Low (<3.3)		12 (6.6)	4 (9.8)	8 (5.7)	(.686) [†]
	Normal (3.3~5.2)		167 (92.3)	37 (90.2)	130 (92.9)	
	High (>5.2)		2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	
Creatinine (mg/dL)	Normal (≤1.2)		169 (93.4)	37 (90.2)	132 (94.3)	(.473) [†]
	High (>1.2)		12 (6.6)	4 (9.8)	8 (5.7)	
GFR (mL/min)	Normal (≥90)		89 (49.2)	11 (26.8)	78 (55.7)	10.62 (.005)
	Mildly decreased (60~89)		79 (43.6)	26 (63.4)	53 (37.9)	
	Moderately to severely decreased (<60)		13 (7.2)	4 (9.8)	9 (6.4)	

*Monotherapy included; [†] Fisher's exact test; ALP=Alkaline phosphatase; ALT=Alanine transaminase; AST=Aspartate transaminase; CIN=Chemotherapy-induced neutropenia; GFR=Glomerular filtration rate; WBC=White blood cell.

Table 3. CIN-Related Characteristics of Participants

(N=181)

Characteristics	Categories	n (%)	M±SD	Min~Max
CIN occurrence	Yes	41 (22.7)		
CIN grade	Moderate (grade 3)	20 (48.8)		
	Severe (grade 4)	21 (51.2)		
FN occurrence	Yes	3 (7.3)		
Day of CIN onset (days)			11.40±4.46	6~21
Consequences of CIN*	Dose reduction	19 (46.3)		
	Chemotherapy delay	17 (41.5)		
	Chemotherapy discontinuation	2 (4.9)		
	Death	1 (2.4)		
	Hospitalization	12 (29.3)		
	Length of stay (days)		6.50±2.10	4~10

*Duplicate response; CIN=Chemotherapy-induced neutropenia; FN=Febrile neutropenia; M=Mean; SD=Standard deviation.

Table 4. Factors Associated with the Occurrence of CIN

(N=181)

Variables	Categories	B	SE	OR	95% CI	p
(Constant)		-2.46	0.41	0.85		<.001
GFR	Mildly decreased	1.14	0.42	3.13	1.38~7.12	.007
	Normal (ref.)					
Etoposide + Platinum	Yes	0.99	0.42	2.69	1.17~6.18	.019
	No (ref.)					
$\chi^2=2.53, p=.772, \text{Nagelkerke } R^2=.14$						

CI=Confidence interval; CIN=Chemotherapy-induced neutropenia; GFR=Glomerular filtration rate; OR=Odds ratio; SE=Standard error.

논의하고자 한다.

본 연구대상자의 CIN 발생률은 22.7%로, 폐암 환자를 대상으로 한 선행연구[16,17]에서 보고된 44~50%에 비해 낮은 수치를 보였다. 이러한 차이는 본 연구가 첫 항암화학요법을 받은 환자를 대상으로 CIN 발생 빈도를 평가한 반면, 일부 선행연구는 전체 항암 주기를 기준으로 분석하였기 때문으로 해석된다. 또한 본 연구에서는 CIN이 발생한 41명 중 3명(7.3%)에서 FN이 발생하였으며, 이는 선행연구[15,16]에서 보고된 FN 발생률(16~26%)보다 낮았다. 이는 CIN이 발생하더라도 모든 대상자에게 발열이 동반되는 것은 아니기 때문에 FN의 실제 발생률이 CIN 발생률보다 낮을 수 있음을 시사한다. 그러나 FN은 치명적인 합병증으로 이어질 수 있으므로, 임상에서는 손 씻기, 구강 관리 등 감염 예방 교육과 증상 모니터링을 강화하는 것이 중요하다.

본 연구에서 FN이 발생한 3명은 모두 입원 치료를 받았고, 이 중 1명은 사망하였다. Li 등[23]의 연구에서는 FN이 발생한 3,521명 중 93.0%가 입원하였고, Averin 등[24]의 연구에서는

563명 중 97.9%가 입원, 25.1%가 사망한 것으로 나타났다. FN은 고비용의 입원 치료와, 높은 사망률을 초래하는 심각한 합병증으로[23-25], 특히 폐암 환자는 고령, 기저질환, 폐질환의 동반률이 높아 폐렴 발생 및 사망 위험이 크다[26]. 따라서 이러한 고위험 환자에게는 항암화학요법 전후 FN 발생 가능성과 조기 증상에 대한 교육을 강화하고, 손 씻기, 체온측정, 오한, 피로감 등 감염 증상 인지를 돕는 맞춤형 간호중재가 필요하다.

본 연구에서 CIN이 발생한 시점은 평균 11.4일이었으며, 이는 선행연구의 9.54~10.6일과 유사한 결과이다[18,27]. 또한 Lyman [6]은 백혈구 수가 최저로 떨어지는 시기가 항암제 투여 후 5~14일로 보고한 바 있어, 이 시기가 CIN 발생의 고위험 시기임을 시사한다. 따라서 항암화학요법 후 5일차부터 14일 차까지는 발열, 감염 징후에 대한 집중적인 증상 모니터링이 필요하며, 이 시기를 중심으로 외래 진료 일정을 조정 등의 추후 관리를 통해 조기 발견과 신속한 대응이 가능하도록 하는 전략이 요구된다.

CIN 발생 관련 요인으로는 Etoposide + Platinum 항암화

학요법 regimen 투여 여부와 사구체여과율(GFR) 수준으로 확인되었다. Etoposide + Platinum을 투여받은 대상자는 투여받지 않은 대상자에 비해 CIN 발생 위험이 2.69배 더 높게 나타났다. 선행연구[28,29] 또한 Etoposide 약제 사용시 투여받지 않을 때보다 CIN 발생 위험이 8.86배 증가하며, Irinotecan 병용보다 Etoposide 병용 투여군에서 CIN 발생률이 2배가량 높다고 보고되었다. 이처럼 Etoposide는 골수억제가 큰 약제로 알려져 있으며, 해당 regimen에서 매우 높은 CIN 발생률이 보고되어왔다[3,4]. 따라서 해당 regimen을 사용하는 환자에게는 예방적 항생제 사용 여부를 면밀히 검토하고, 투약 후 1~2 주간의 면역저하 시기에 감염 예방 행동 교육, 발열 증상 자가 보고 체크리스트 제공, 보호자 참여 교육 등을 포함한 세심한 간호중재가 필요하다.

또한, GFR 수준이 정도 감소(60~89 mL/min)인 대상자는 정상(≥ 90 mL/min)인 대상자에 비해 CIN 발생 위험이 3.13배 높았다. 이러한 결과는 폐암을 포함한 고형암 및 림프암 환자를 대상으로 한 Lyman 등[29]의 연구에서, 사구체여과율이 낮아질수록 CIN 발생 위험이 1.01배 증가한다고 보고된 바와 유사하다. 이는 신기능 저하로 인해 약물의 배설과 수용성 대사산물의 제거가 감소하고, 단백 결합 및 약물동력학적 변화로 독성이 증가하기 때문이며[30,31], 이로 인해 과도한 약물 노출이 CIN 발생 위험을 높일 수 있다[32]. 따라서 항암화학요법 전 사구체여과율을 확인하고, 신기능이 저하된 환자에게는 항암제 용량 조절을 고려하며, 주기적인 신장 기능 지표 모니터링과 감염 위험 징후 인지 교육을 포함한 개별화된 간호중재가 필요하다.

본 연구에서는 나이가 CIN 발생에 유의한 요인으로 나타나지 않았으나, 선행연구에서는 고령이 FN 발생의 주요 위험요인으로 보고되어 왔다[3,4,9,13,33]. Chambers 등[12]과 Fietz 등[34]의 연구에 따르면, 65세 이상의 고형암 및 림프종 환자에서 FN 발생률이 더 높았으며, 발생 위험 또한 1.39배 높은 것으로 나타났다. 이러한 차이는 본 연구대상 병원에서 70세 이상의 환자에게 항암화학요법으로 인한 부작용 발생 가능성을 고려하여 예방적으로 용량강도(RDI)를 낮추어 투여하고 있었고, 실제로 본 연구대상자의 대부분이 RDI 70% 수준으로 항암화학요법을 받았기 때문에, 나이가 CIN 발생에 유의한 영향요인으로 나타나지 않은 것으로 해석된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, B시에 소재한 단일 대학병원의 환자를 대상으로 자료를 수집하였기 때문에 항암제의 종류 및 투여 방식에 따른 차이가 충분히 반영되지 않았을 가능성이 있으며, 이로 인해 연구결과를 전체 폐암 환자에게 일

반화하는 데 한계가 있다. 따라서 보다 다양한 대상자를 포함한 추가 연구가 필요하다. 둘째, 본 연구는 후향적 조사연구로 설계되어 의무기록 기반의 자료 누락이나 기록 방식의 차이로 인해 변수의 정확성에 제한이 있을 수 있으므로 전향적 설계의 후속 연구가 필요하다.

본 연구는 국내에서 CIN 발생에 대한 연구가 거의 없는 상황에서, 감염에 취약하고 사망률이 높은 폐암 환자를 대상으로 CIN 발생 빈도와 관련 요인을 분석하였다는 점에서 의의가 있다. 특히 고위험군을 조기에 선별할 수 있는 근거를 제시함으로써, 항암 1주차 간호사정에 위험 요인을 반영하거나, 집중 관리가 필요한 환자에 대한 중재 계획 수립, 다학제 협진 시 활용 가능한 정보 제공 등 간호 실무에 실질적으로 활용될 수 있다. 또한, 효율적인 사정과 지속적인 평가를 통해 CIN의 조기 발견과 감염 예방, FN 발생 시 신속한 대응이 이루어진다면 폐암 환자의 예후 개선에도 기여할 수 있을 것이다.

결론

본 연구결과, 전체 대상자의 약 22.7%에서 CIN이 발생하였고, 이 중 약 7.3%는 발열성 호중구감소증(FN)으로 진행되었다. 특히 CIN은 항암화학요법 시작 후 2주 이내에 주로 발생하였으며, CIN 발생은 항암치료의 지연이나 용량 감량 등 치료 계획에 직접적인 영향을 미쳤다. CIN 발생과 관련된 주요 요인은 사구체여과율(GFR)의 감소와 Etoposide + Platinum 항암화학요법의 사용이었다. 이는 신기능 저하나 강한 골수억제성 항암제 사용이 CIN 발생 위험을 높일 수 있음을 시사한다. 따라서 항암화학요법을 시작하기 전, 신기능이 저하된 환자나 고위험 항암제를 투여받는 환자를 조기에 선별하고, 감염 예방 교육과 증상 모니터링을 강화하는 간호중재가 필요하다. 이를 통해 CIN 및 FN 발생을 최소화하고, 폐암 환자의 치료 지속성과 예후를 향상시키는 데 기여할 수 있을 것이다.

본 연구의 결과를 바탕으로 다음과 같이 제언하고자 한다. 첫째, 항암화학요법을 받는 폐암 환자의 CIN 발생과 관련된 보다 신뢰도 높은 근거를 확보하기 위해, 다양한 기관과 충분한 표본을 포함한 다기관·전향적 연구가 필요하다. 둘째, CIN 고위험 환자를 조기에 선별하고 감염을 예방하기 위해 임상현장에서 활용 가능한 예측 체크리스트와 간호중재 프로그램을 개발하고, 그 효과를 검증하는 후속 연구를 제언한다. 셋째, 본 연구에서 제외되었지만 임상적으로 중요한 의미를 지닐 수 있는 과거 항암화학요법 경험자와 방사선 병행 치료군을 포함한 CIN 특성 분석을 후속 연구로 제언한다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest.

AUTHORSHIP

Study conception and design acquisition - JJ-H and KI; Data collection - JJ-H; Analysis and interpretation of the data - JJH and KI; Drafting and critical revision of the manuscript - JJ-H and PS-B.

ORCID

Jin, Ji-Hye <https://orcid.org/0009-0005-7561-8299>
 Park, Seung-Bin <https://orcid.org/0009-0000-3057-2905>
 Kang, Insoon <https://orcid.org/0000-0002-3637-2549>

REFERENCES

- Guo L, Zhu C, Cai L, Zhang X, Fang Y, Chen H, et al. Global burden of lung cancer in 2022 and projected burden in 2050. *Chinese Medical Journal*. 2024;137(21):2577-82. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003268>
- National Cancer Information Center. Proportion of major cancer deaths [Internet]. Goyang: National Cancer Information Center; 2023 [cited 2025 June 23]. Available from: <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T645C646/contents.do>
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN guidelines® insights: non-small cell lung cancer, version 2.2023. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;21(4):340-50. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0020>
- Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A, D'Amico TA, et al. Small cell lung cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(12):1441-64. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0058>
- Mustapha A, Ismail A, Abdullahi SU, Hassan ON, Ugwunnaji PI, Berinyuy EB. Cancer chemotherapy: a review update of the mechanisms of actions, prospects and associated problems. *BIOMED Natural and Applied Science*. 2021;1(1):1-19. <https://doi.org/10.53858/bnas01010119>
- Lyman GH. Risks and consequences of chemotherapy-induced neutropenia. *Clinical Cornerstone*. 2006;8 Suppl 5:S12-8. [https://doi.org/10.1016/s1098-3597\(06\)80054-2](https://doi.org/10.1016/s1098-3597(06)80054-2)
- Weycker D, Li X, Barron R, Wu H, Morrow PK, Xu H, et al. Importance of risk factors for febrile neutropenia among patients receiving chemotherapy regimens not classified as high-risk in guidelines for myeloid growth factor use. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015;13(8):979-86. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0118>
- Fujiwara T, Kenmotsu H, Naito T, Kawamura T, Mamesaya N, Kotake M, et al. The incidence and risk factors of febrile neutropenia in chemotherapy-naïve lung cancer patients receiving etoposide plus platinum. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2017;79(6):1229-37. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3324-7>
- Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014;90(3):190-9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006>
- O'Brien C, Dempsey O, Kennedy MJ. Febrile neutropenia risk assessment tool: improving clinical outcomes for oncology patients. *European Journal of Oncology Nursing*. 2014;18(2):167-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2013.11.002>
- Rasmy A, Amal A, Fotih S, Selwi W. Febrile neutropenia in cancer patient: epidemiology, microbiology, pathophysiology and management. *Journal of Cancer Prevention and Current Research*. 2016;5(3):273-8. <https://doi.org/10.15406/jcpcr.2016.05.00165>
- Chambers P, Jani Y, Wei L, Kipps E, Forster MD, Wong ICK. Patient factors and their impact on neutropenic events: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(7):2413-24. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04773-6>
- Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(28):3199-212. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488>
- 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(19):3187-205. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4451>
- Watanabe H, Ikesue H, Oshiro M, Nagata K, Mishima K, Takeda A, et al. Risk factors for predicting severe neutropenia induced by amrubicin in patients with advanced lung cancer. *Chemotherapy*. 2012;58(6):419-25. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00162>
- Zhou C, Huang Y, Wang D, An C, Zhou F, Li Y, et al. A randomized multicenter phase III study of single administration of mecapegilgrastim (HHPG-19K), a pegfilgrastim biosimilar, for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Clinical Lung Cancer*. 2016;17(2):119-27. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.12.002>
- Ikesue H, Watanabe H, Hirano M, Chikamori A, Suetsugu K, Ryokai Y, et al. Risk factors for predicting severe neutropenia induced by pemetrexed plus carboplatin therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2015;38(8):1192-8.

- <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00162>
18. Ju ES. Incidence and factors influencing neutropenia in patients with chemotherapy. *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*. 2018;19(6):519-25. <https://doi.org/10.5762/KAIS.2018.19.6.519>
 19. Kim HS, Lee SY, Kim JW, Choi YJ, Park IH, Lee KS, et al. Incidence and predictors of febrile neutropenia among early-stage breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy in Korea. *Oncology*. 2016;91(5):274-82. <https://doi.org/10.1159/000449226>
 20. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.010>
 21. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG performance status scale [Internet]. Philadelphia: ECOG-ACRIN Cancer Research Group; 2020 [cited 2025 June 23]. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
 22. Lee DG, Kim SH, Kim SY, Kim CJ, Min CK, Park WB, et al. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Infection and Chemotherapy*. 2011;43(4):285-321. <https://doi.org/10.3947/ic.2011.43.4.285>
 23. Li S, Liu J, Bowers C, Garawin TAFS, Kim C, Bensink ME, et al. Febrile neutropenia-related care and associated costs in elderly patients with breast cancer, lung cancer, or non-Hodgkin lymphoma. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28(1):113-22. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04795-0>
 24. Averin A, Silvia A, Lamerato L, Richert-Boe K, Kaur M, Sundaresan D, et al. Risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic cancer not receiving granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in US clinical practice. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29(4):2179-86. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05715-3>
 25. Kawatkar AA, Farias AJ, Chao C, Chen W, Barron R, Vogl FD, et al. Hospitalizations, outcomes, and management costs of febrile neutropenia in patients from a managed care population. *Supportive Care in Cancer*. 2017;25(9):2787-95. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3692-x>
 26. Cupp J, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC, Lyman GH, Crawford J. Analysis of factors associated with in-hospital mortality in lung cancer chemotherapy patients with neutropenia. *Clinical Lung Cancer*. 2018;19(2):e163-9. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.10.013>
 27. Kim MH, Kang IS, Cho HY. Neutropenia & nutritional status during chemotherapeutic cycle in acute myeloid leukemia. *Journal of the Korea Academia-Industrial Cooperation Society*. 2009;10(2):438-46. <https://doi.org/10.5762/KAIS.2009.10.2.438>
 28. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15):2530-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1061>
 29. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(9):1917-27. <https://doi.org/10.1002/cncr.25691>
 30. Casal MA, Nolin TD, Beumer JH. Estimation of kidney function in oncology: implications for anticancer drug selection and dosing. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(4):587-95. <https://doi.org/10.2215/CJN.11721018>
 31. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, Desar IME, Lankheet NAG, Burger DM, et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. *The Lancet Oncology*. 2019;20(4):e200-7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30145-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30145-7)
 32. Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Johns TE, Segal R. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2002;59(18):1742-9. <https://doi.org/10.1093/ajhp/59.18.1742>
 33. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, 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. *European Journal of Cancer*. 2011;47(1):8-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013>
 34. Fietz T, Lück A, Schulz H, Harde J, Losen C, Grebhardt S, et al. Prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia with lipegfilgrastim in 2489 cancer patients: final results from the non-interventional study NADIR. *Current Medical Research and Opinion*. 2019;35(7):1127-38. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1560200>