



# Czynniki stymulujące tworzenie kolonii w gorączce neutropenicznej w trakcie leczenia przeciwnowotworowego

Charles L. Bennett, MD, PhD, Benjamin Djulbegovic, MD, PhD,  
LeAnn B. Norris, PharmD, James O. Armitage, MD

N Engl J Med 2013, 368: 1131-1139.

*Niniejszy artykuł rozpoczyna opis przypadku omawiający typowy problem kliniczny. W dalszej części przedstawiono wyniki najważniejszych badań oraz przegląd dostępnych wytycznych postępowania. Artykuł kończy się zaleceniami klinicznymi autorów.*

## Dr Bennett,

South Carolina Center of Economic Excellence for Medical Safety and Efficacy i Southern Network of Adverse Reactions (SONAR), South Carolina College of Pharmacy, University of South Carolina, Columbia, Hollings Cancer Center, Medical University of South Carolina, Charleston i William Jennings Bryan Dorn Veterans Affairs Medical Center, Columbia – wszystkie ośrodki w Karolinie Południowej, Stany Zjednoczone.

## Dr Djulbegovic,

Clinical and Translational Science Institute, Center for Evidence-based Medicine and Health Outcome Research, Department of Medicine, Morsani College of Medicine, University of South Florida i Departments of Hematology and Health Outcomes and Behavior, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute – oba ośrodki w Tampie, Stany Zjednoczone.

U 55-letniej dotychczas zdrowej kobiety na podstawie oceny histopatologicznej powiększonego węzła pachowego lewego rozpoznano chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Poza zauważonym podczas kąpieli powiększeniem węzłów chłonnych pachowych chora nie zgłaszała żadnych dolegliwości. Została skierowana do onkologa, który wykonał pełną ocenę zaawansowania choroby. Wyniki morfologii krwi obwodowej, badań czynnościowych wątroby i nerek oraz oznaczenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej były prawidłowe. W pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-TK) uwidoczniono powiększenie oraz nieprawidłowy wychwyty znacznika w węzłach chłonnych lewego dołu pachowego, śródpiersia i przestrzeni zaotrzewnowej. Wyniki biopsji szpiku kostnego były prawidłowe. Onkolog zalecił leczenie chorej sześcioma kursami schematu zawierającego cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon skojarzonego z rytuksymabem (R-CHOP), podawanymi w odstępach 21-dniowych. Czy są wskazania do profilaktycznego podania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) od pierwszego kursu chemioterapii?

## PROBLEM KLINICZNY

Dzielące się komórki szpiku kostnego są wrażliwe na niektóre formy chemioterapii, w tym leki uszkadzające DNA oraz leki hamujące przebieg cyklu komórkowego. U chorych leczonych schematami chemioterapii zawierającymi takie leki dochodzi zatem do szybkiego oraz kumulującego się uszkodzenia prawidłowych komórek układu krwiotwórczego. Najpoważniejszym bardzo wczesnym następstwem chemioterapii jest gorączka neutropeniczna, za którą uznaje jednocześnie zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup> i wystąpienie gorączki przekraczającej 38,5°C. Zastosowaniu większości schematów chemioterapeutycznych w dawkach standardowych towarzyszy neutropenia utrzymująca się przez 6-8 dni.<sup>1-3</sup> Dane pochodzące z National Cancer Institute (NCI) sugerują, że co roku w celu leczenia gorączki neutropenicznej do szpitali przyjmuje się ponad 60 000 chorych, czyli około 8 na 1000 chorych otrzymujących chemioterapię.<sup>4</sup>

Gorączka neutropeniczna sprzyja rozwojowi poważnych zakażeń u chorych, a nawet śmierci, zwłaszcza jeśli głęboka neutropenia utrzymuje się przez ponad 10-14 dni.<sup>4-6</sup> Dane pochodzące z badania NCI świadczą, że częstość zgonów takich chorych w szpitalach wyniosła 6,8%.<sup>4</sup>

Wyniki innej analizy wykazały, że całkowity odsetek zgonów szpitalnych wyniósł 9,5% (a 15,3% wśród chorych z udowodnionym zakażeniem).<sup>6</sup> Obliczone w tych badaniach średnie koszty pobytu w szpitalu każdego z takich chorych wyniosły odpowiednio 13 372 i 19 110 USD.<sup>4,6</sup>

#### PATOFIZJOLOGIA I SKUTECZNOŚĆ LECZENIA

Rozwój leukopenii w trakcie chemioterapii indukuje uwalnianie endogennych cytokin, m.in. interleukiny 6 i czynnika martwicy nowotworu, co powoduje wystąpienie gorączki nawet wówczas, gdy nie doszło do zakażenia. U chorych z gorączką neutropeniczną największą obawę budzi jednak ryzyko rozwoju zakażenia.<sup>6</sup> Wielokrotnie obserwowano związek czasu trwania i nasilenia neutropenii z ryzykiem wystąpienia zakażenia u chorych z głęboką, przewlekłą neutropenią.<sup>7</sup>

Dlaczego neutropenii towarzyszy zwiększone ryzyko rozwoju zakażenia? Na pozór prosta odpowiedź na to pytanie w rzeczywistości jest obecnie bardzo złożona. Leukocyty, a zwłaszcza granulocyty obojętnochłonne, uczestniczą we wczesnej odpowiedzi na pojawienie się drobnoustrojów chorobotwórczych. Kolejnym zdarzeniem niepożądanym chemioterapii jest zapalenie błon śluzowych przerywające ciągłość błony śluzowej jelita, co umożliwia inwazję drobnoustrojów. Na skórze, w jamie ustnej, nosogardzieli oraz jelicie znajduje się charakterystyczna dla nich złożona flora bakteryjna, która może zostać zmieniona w przebiegu nowotworu oraz pod wpływem jego leczenia, zastosowania antybiotyków, a także innych czynników. Na przykład u chorych poddanych przeszczepieniu komórek macierzystych hematopoezy różnorodność flory jelitowej zmniejsza się i zaczynają przeważać szczepy towarzyszące chorobie inwazyjnej. Ryzyko inwazji bakteryjnej zależy zatem nie tylko od bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, lecz również od stanu układu odpornościowego oraz zwalczanych przezeń drobnoustrojów. Strategie zmierzające do zminimalizowania zdarzeń niepożądanych związanych z gorączką neutropeniczną skupiają się na wykorzystaniu czynników stymulujących tworzenie się kolonii (colony-stimulating factors, CSF) w celu ograniczenia czasu trwania i nasilenia neutropenii, na włączeniu empirycznego leczenia antybiotykami, nawet jeśli nie potwierdzono zakażenia, lub na podjęciu obu tych działań.

Czynniki wzrostu podtrzymują przeżycie i różnicowanie komórek układu krwiotwórczego (rycina). Zastosowanie czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage CSF, GM-CSF) sprzyja przeżyciu i rozplemowi kilku rodzajów komórek w hodowli, będących punktami

uchwyty ich działania (czyli granulocytów obojętnochłonnych, kwasochłonnych i zasadochłonnych, monocytów oraz komórek dendrytycznych) oraz aktywuje większość dojrzałych form tych komórek, natomiast G-CSF wpływa stymulująco głównie na granulocyty obojętnochłonne.<sup>8</sup> Stężenia G-CSF w osoczu są w znacznej mierze kontrolowane przez bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych.<sup>8,9</sup> Badania z użyciem ligandów znakowanych izotopem radioaktywnym wykazały swoiste wiązanie G-CSF z wszystkimi granulocytami obojętnochłonnymi (średnio z 260 receptorami na komórkę), większością promielocytów (94%, z 200 receptorami na komórkę) oraz wczesnymi i nieco bardziej dojrzałymi formami komórek macierzystych (średnio z 60 receptorami na komórkę).

Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów podtrzymuje przeżycie i wspiera rozplem komórek progenitorowych granulocytów obojętnochłonnych, ułatwia ich różnicowanie do postaci dojrzałych, przyczynia się do przedwczesnego uwalniania granulocytów obojętnochłonnych ze szpiku, a także nasila ich zdolność do fagocytozy, generowania anionów nadtlenu i niszczenia komórek bakteryjnych. Podawanie G-CSF powoduje tworzenie w granulocytach obojętnochłonnych ziarnistości toksycznych, będące wyrazem nasilenia ich czynności i przesunięcia w kierunku mniej dojrzałych prekursorów krwinek białych. Czynnik ten działa synergistycznie z innymi czynnikami wzrostu dla komórek układu krwiotwórczego, takimi jak erytropoetyna i czynnik komórek macierzystych.

#### DANE KLINICZNE

Wkrótce po zidentyfikowaniu sekwencji komplementarnego DNA dla G-CSF i GM-CSF w 1985 i 1986 r. opracowano rekombinowane białka, które natychmiast włączono do badań klinicznych.<sup>10-12</sup> Dotychczas do zastosowania w praktyce klinicznej zarejestrowano cztery postaci CSF: G-CSF (filgrastym i lenograstym), pegylowany G-CSF (pegfilgrastym), którego okres półtrwania wydłużono dodaniem glikolu polietylenowego, wyodrębniony z drożdży GM-CSF (sargramostym) oraz

#### Dr Norris,

South Carolina Center of Economic Excellence for Medical Safety and Efficacy i Southern Network of Adverse Reactions (SONAR), South Carolina College of Pharmacy, University of South Carolina, Columbia, Hollings Cancer Center, Medical University of South Carolina, Charleston i William Jennings Bryan Dorn Veterans Affairs Medical Center, Columbia – wszystkie ośrodki w Karolinie Południowej, Stany Zjednoczone.

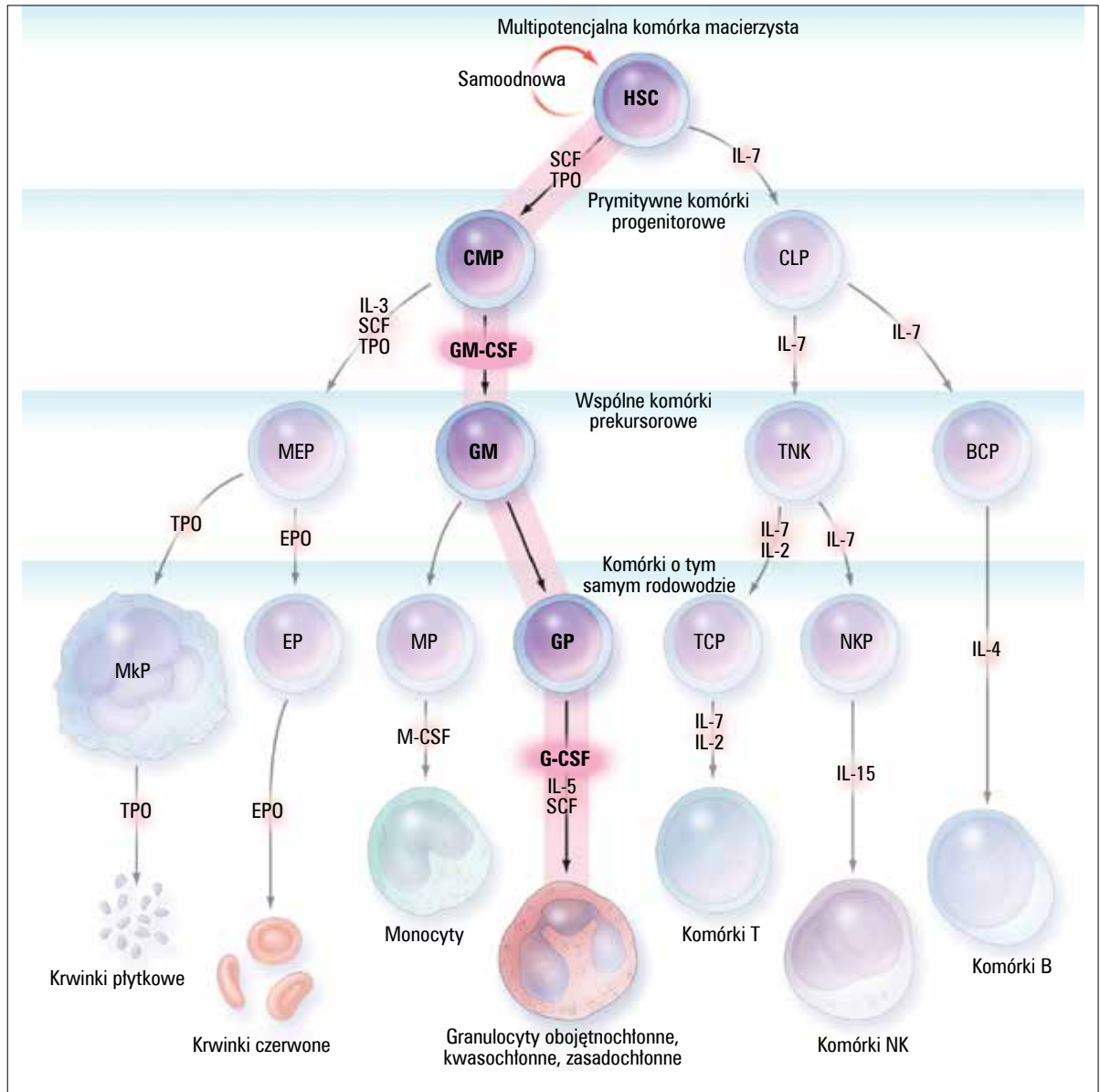
#### Dr Armitage,

University of Nebraska Omaha School of Medicine, Omaha, Stany Zjednoczone.

#### Adres do korespondencji:

Dr Charles L. Bennett,  
South Carolina College  
of Pharmacy, 715 Sumter St.,  
Columbia, SC 29208, USA;  
e-mail: bennettc@sccp.sc.edu

RYCINA



#### Udział czynników wzrostu układu krwiotwórczego w przeżyciu i różnicowaniu komórek krwiotwórczych.

Rozwój komórek krwi postępuje od komórek macierzystych hematopoezy (hematopoietic stem cell, HSC) przez kolejne stopnie różnicowania aż do powstania dojrzałych komórek poszczególnych typów, w tym krwinek płytkowych, monocytów, granulocytów obojętnochłonnych, kwasochłonnych i zasadochłonnych, komórek T, komórek naturalnej cytotoksyczności (natural killer, NK) oraz komórek B. Przedstawiono cytokiny i czynniki wzrostu wspierające przeżycie, rozplęm oraz różnicowanie każdego typu komórek. Sekwencja opisana pogrubiałym drukiem ukazuje szlak różnicowania granulocytów (obojętnochłonnych, kwasochłonnych i zasadochłonnych). Czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) ułatwia różnicowanie wspólnych komórek progenitorowych szpiku (common myeloid progenitors, CMP) w komórki progenitorowe granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage, GM). Czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) ułatwia różnicowanie wspólnych progenitorów granulocytów (granulocyte progenitors, GP) do dojrzałych granulocytów. BCP – progenitor komórki B, CLP – wspólny progenitor komórek limfoidalnych, EP – progenitor krwinki czerwonej, EPO – erytropoetyna, IL – interleukina, M-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów, MEP – progenitor megakariocytów-krwinki czerwonej, MkP – progenitor megakariocytów, MP – progenitor monocytu, NKP – progenitor komórki naturalnej cytotoksyczności (NK), SCF – czynnik komórki macierzystej, TCP – progenitor komórki T, TNK T-cell – progenitor komórki T, NK, TPO – trombopoetyna.<sup>8</sup>

GM-CSF wyodrębniony z pałeczki okrężnicy (*Escherichia coli*) (malgramostym).<sup>8</sup> Autorzy niniejszego artykułu skupili się na filgrastymie i pegfilgrastymie, ponieważ są one głównymi produktami CSF wykorzystywanymi obecnie w praktyce klinicznej.

Food and Drug Administration (FDA) zarejestrowała filgrastym w 1991 r. na podstawie wyników 3 badań przeprowadzonych z udziałem 211 chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Otrzymywali oni cyklofosfamid z doksorubicyną i etopozydem, a losowo przydzielono ich do grupy przyjmującej dodatkowo filgrastym lub do grupy placebo.<sup>10</sup> W trakcie wszystkich kursów leczenia częstość występowania gorączki neutropenicznej wyniosła 76% w grupie placebo w porównaniu do 40% w grupie filgrastymu ( $p < 0,001$ ). Mediana czasu trwania neutropenii 4 stopnia ( $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup>) wyniosła 6 dni w grupie placebo w porównaniu do 3 dni w grupie filgrastymu.<sup>10</sup>

FDA zarejestrowała pegfilgrastym w 2002 r., opierając się na wynikach 3 badań, podczas których 928 chorym na raka piersi z przerzutami, otrzymującym doksorubicynę z docetakselem, podawano pegfilgrastym lub filgrastym.<sup>13</sup> Średni czas trwania neutropenii 4 stopnia podczas pierwszego kursu leczenia wyniósł 1,8 dnia w grupie pegfilgrastymu oraz 1,6 dnia w grupie filgrastymu. W grupie pegfilgrastymu obserwowano tendencję do rzadszego występowania gorączki neutropenicznej w trakcie wszystkich kursów chemioterapii w porównaniu z grupą filgrastymu (13 vs 20%). Wyniki kilku metaanaliz wykazały, że pierwotna profilaktyka G-CSF (czyli podanie G-CSF natychmiast po zastosowaniu pierwszego kursu chemioterapii) zmniejsza ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej u chorych na nowotwory lite o 50%, nie wpływając przy tym na częstość uzyskiwania odpowiedzi ze strony nowotworu, zgonów z powodu zakażenia, wczesnych zgonów w następstwie leczenia ani na przeżycie całkowite.<sup>14-17</sup>

#### ZASTOSOWANIE W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Zarówno filgrastym, jak i pegfilgrastym, są podawane profilaktycznie głównie po zastosowaniu schematów chemioterapii najczęściej powodujących gorączkę neutropeniczną (tabela). Chorym leczonym schematami stwarzającymi niewielkie lub pośrednie zagrożenie wystąpieniem gorączki neutropenicznej (mniejsze niż 20%) czynników tych na ogół nie podaje się, chyba że przekroczyli oni 65 lat, są obciążeni poważnymi schorzeniami współistniejącymi (np. zaburzeniami czynności nerek, wątroby lub serca) bądź ujawnionymi wcześniej (np. zakażeniem, otwartą raną lub przebytą niedawno operacją), albo ich rezerwa szpikowa została zaburzona przez wcześniejszą chemioterapię bądź radioterapię.

U części chorych nieotrzymujących pierwotnej profilaktyki liczba granulocytów nie powraca do wartości prawidłowych (czyli 1000-1500 komórek/mm<sup>3</sup>) w chwili rozpoczęcia kolejnego kursu chemioterapii. Zastosowanie filgrastymu lub pegfilgrastymu w następnych kursach ułatwia wówczas przeprowadzenie leczenia zgodnie z zaplanowanym schematem.

Filgrastym podaje się w dawce 5 µg/kg masy ciała na dobę, głównie w formie wstrzyknięć podskórnych, do czasu powrotu liczby krwinek białych do wartości prawidłowych.<sup>18</sup> Czas trwania leczenia zależy od mielosupresyjnego potencjału stosowanych chemioterapeutyków. Należy unikać przedwczesnego zaniechania terapii filgrastymem zanim liczba krwinek białych osiągnie nadir. Powinno się ją natomiast przerwać po pojawieniu się bardzo dużej liczby krwinek białych ( $> 100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>). Pegfilgrastym podaje się podskórnie w pojedynczej dawce wynoszącej 6 mg, powtarzanej w trakcie każdego kursu chemioterapii.<sup>19</sup>

Zgodnie z obecnymi zaleceniami podawanie filgrastymu powinno się rozpocząć po 24-72 godzinach od zakończenia chemioterapii, a pegfilgrastym należy zastosować w pojedynczej dawce po 24 godzinach od zakończenia chemioterapii.<sup>18,19</sup> Dla wygody chorego niektórzy lekarze rozpoczynają leczenie w dniu zakończenia chemioterapii, ponieważ w badaniach klinicznych II fazy stwierdzono, że jest to postępowanie bezpieczne i skuteczne. Natomiast autorzy tego opracowania, podobnie jak większość praktykujących lekarzy, włączają leczenie profilaktyczne po 24 godzinach od zakończenia chemioterapii.<sup>20,21</sup> W jednym z randomizowanych badań wykazano, że podanie pegfilgrastymu po 3 dniach od zakończenia leczenia R-CHOP powoduje rzadsze występowanie leukopenii, rzadszą konieczność stosowania antybiotyków z powodu zakażenia oraz poprawę przeżycia w porównaniu z obserwowanymi po wstrzyknięciu leku w następnym dniu po zakończeniu chemioterapii.<sup>22</sup>

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w trakcie podawania filgrastymu powinno się oznaczać pełną morfologię krwi dwa razy w tygodniu i kontynuować to postępowanie do czasu uzyskania całkowitej liczby granulocytów obojętnochnych wynoszącej 2000-3000 komórek/mm<sup>3</sup>. W grupie chorych przyjmujących pegfilgrastym na ogół nie monitoruje się obrazu morfologii krwi, ponieważ podawane tego leku nie zależy od powrotu liczby krwinek białych do wartości prawidłowych. U chorych leczonych ambulatoryjnie częściej stosuje się pegfilgrastym z uwagi na wygodę jego podawania, ale nawet wśród chorych przyjmujących ambulatoryjnie filgrastym liczba krwinek białych często nie jest monitorowana wystarczająco starannie.

Zarówno filgrastym, jak i pegfilgrastym, często stosuje się w celu umożliwienia podawania chemioterapeutyków w pełnych lub wzrastających dawkach.

TABELA

Ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej w zależności od typu nowotworu i stosowanego schematu chemioterapii*	
<b>Ryzyko neutropenii a typ nowotworu Schemat chemioterapii</b>	
<b>Duże ryzyko (&gt;20%)</b>	
Rak pęcherza moczowego	MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) w neoadiuwantowym i adiuwantowym leczeniu chorych z przerzutami
Rak piersi	Docetaksel i trastuzumab w raku z przerzutami lub nawrotowym ACT (doksorubicyna, cyklofosfamid i paklitaksel) stosowany tzw. gęstą dawką w leczeniu adiuwantowym† Doksorubicyna i paklitaksel w raku z przerzutami lub nawrotowym Doksorubicyna i docetaksel w raku z przerzutami lub nawrotowym TAC (docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid) w leczeniu adiuwantowym
Rak przetyku i żołądka	Docetaksel, cisplatyna i fluorouracyl
Chłoniak Hodgkina	BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon)‡
Rak nerki	Doksorubicyna i gemcytabina
Chłoniak niezarniczny	CFAR (cyklofosfamid, fludarabina, alemtuzumab i rytuksymab) w przewlekłej białaczce limfatycznej z delecją 17p oraz nowotworach nawrotowych lub opornych na leczenie ICE (ifosfamid, karboplatyna i etopozyd) w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B, obwodowych chłoniakach z komórek T oraz w leczeniu drugiej linii lub ratującym RICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd) CHOP-14 (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) z rytuksymabem lub wyłącznie† MINE (mesna, ifosfamid, nowantron i etopozyd) w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B, obwodowych chłoniakach z komórek T, w leczeniu drugiej linii lub w nowotworach opornych na leczenie DHAP (deksametazon, cisplatyna i cytarabina) w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B, obwodowych chłoniakach z komórek T i w leczeniu drugiej linii ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cisplatyna i cytarabina) w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B, obwodowych chłoniakach z komórek T, w leczeniu drugiej linii i nowotworach nawrotowych HiperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon) wraz z rytuksymabem
Czerniak	Schematy skojarzone oparte na dakarbazynie (dakarbazyna, cisplatyna i winblastyna) w nowotworach zaawansowanych, z przerzutami lub nawrotowych Schematy skojarzone oparte na dakarbazynie (dakarbazyna, cisplatyna i winblastyna) wraz z interleukiną 2 i interferonem $\alpha$ w nowotworach zaawansowanych, z przerzutami lub nawrotowych
Szpiczak mnogi	Zmodyfikowany hiperCVAD
Zespoły mielodysplastyczne	Przeciwgrasicza globulina królika i cyklosporyna Decytamina
Rak jajnika	Topotekan, paklitaksel lub docetaksel
Mięsak	MAID (mesna, doksorubicyna, ifosfamid i dakrabazyna) lub doksorubicyna
Drobnokomórkowy rak płuca	Topotekan
Rak jądra	VeIP (winblastyna, ifosfamid i cisplatyna) VIP (etopozyd, ifosfamid i cisplatyna) BEP (bleomycyna, etopozyd i cisplatyna)‡ TIP (paklitaksel, ifosfamid i cisplatyna)
<b>Umiarkowane ryzyko (10-20%)</b>	
Utajony pierwotny rak gruczołowy	Gemcytabina i docetaksel
Rak piersi	Docetaksel co 21 dni Epirubicyna w leczeniu adiuwantowym Epirubicyna oraz sekwencyjnie cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl w leczeniu adiuwantowym Klasyczny CMF (cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl) w leczeniu adiuwantowym AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) oraz sekwencyjnie docetaksel w leczeniu adiuwantowym (tylko w trakcie podawania docetakselu) AC oraz sekwencyjnie docetaksel i trastuzumab w leczeniu adiuwantowym FEC (fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid) oraz sekwencyjnie docetaksel Paklitaksel co 21 dni w raku z przerzutami lub nawrotowym Winblastyna w raku z przerzutami lub nawrotowym

TABELA (ciąg dalszy)

<b>Ryzyko neutropenii a typ nowotworu Schemat chemioterapii</b>	
<b>Umiarkowane ryzyko (10-20%)</b>	
Rak szyjki macicy	Cisplatyna i topotekan w raku nawrotowym lub z przerzutami Topotekan w raku nawrotowym lub z przerzutami Irynotekan w raku nawrotowym lub z przerzutami
Rak jelita grubego	FOLFOX (fluorouracyl, leukoworyna i oksaliplatyna)
Rak przełyku i żołądka	Irynotekan i cisplatyna Epirubicyna, cisplatyna i fluorouracyl Epirubicyna, cisplatyna i kapecytabina
Chłoniak Hodgkina	ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winkrystyna i dakarbazyna) <sup>‡</sup> Stanford V (mechloretoamina, doksorubicyna, winblastyna, winkrystyna, bleomycyna, etopozyd i prednizon) <sup>‡</sup>
Chłoniak nieziarniczny	EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid i doksorubicyna) w nowotworach związanych z AIDS, chłoniaku Burkitta oraz nowotworach nawrotowych EPOCH wraz z chemioterapią dokanałową w nowotworach związanych z AIDS, rozlanym chłoniaku z dużych komórek B oraz nowotworach nawrotowych ACOD (zmodyfikowany CHOP: doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon) GDP (gemcytabina, deksametazon i cisplatyna) w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B, obwodowych chłoniakach z komórek T oraz w leczeniu drugiej linii GDP wraz z rytuksymabem w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B oraz w leczeniu drugiej linii FM (fludarabina i mitoksantron) CHOP wraz z rytuksymabem, w tym schematy zawierające pegylowaną doksorubicynę liposomalną lub mitoksantron zamiast doksorubicyny
Niedrobnokomórkowy rak płuca	Cisplatyna i paklitaksel w leczeniu adiuwantowym oraz raku zaawansowanym lub z przerzutami Cisplatyna i winorelbina w leczeniu adiuwantowym oraz raku zaawansowanym lub z przerzutami Cisplatyna i docetaksel w leczeniu adiuwantowym oraz raku zaawansowanym lub z przerzutami Cisplatyna i irynotekan w raku zaawansowanym lub z przerzutami Cisplatyna i etopozyd w leczeniu adiuwantowym oraz raku zaawansowanym lub z przerzutami Karboplatyna i paklitaksel w leczeniu adiuwantowym oraz raku zaawansowanym lub z przerzutami <sup>‡</sup> Docetaksel w raku zaawansowanym lub z przerzutami
Rak jajnika	Karboplatyna i docetaksel
Rak gruczołu krokowego	Kabazytaksel <sup>¶</sup>
Drobnokomórkowy rak płuca	Etopozyd i karboplatyna
Rak jądra	Etopozyd i karboplatyna
Nowotwór macicy	Docetaksel w mięsaku macicy oraz raku zaawansowanym lub z przerzutami

\* Dane z National Comprehensive Cancer Network ([www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)). AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności.

† Na ogół schematy podawane tzw. gęstą dawką, jak ten, wymagają wspomagania czynnikiem wzrostu w trakcie chemioterapii.

‡ Zastosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów podczas leczenia schematami zawierającymi bleomycynę może zwiększyć ryzyko toksycznego wpływu na płuca.

§ Takie skojarzenie zaleca się, gdy dawka karboplatyny wyrażona polem pod krzywą (area under the curve, AUC), ocenianym przez zastosowanie krzywej operacyjno-charakterystycznej, przekracza 6 lub chory jest Japończykiem.

¶ Opublikowane wyniki oceny kabazytakselu wykazały, że częstość występowania gorączki neutropenicznej wyniosła 8%, opisywano też zgony z powodu neutropenii. U chorych z cechami klinicznymi przemawiającymi za dużym ryzykiem należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów.

Uzasadnieniem słuszności takiego stanowiska jest to, że nie powinno się zmniejszać intensywności dawkowania tych leków u chorych, u których są one stosowane z intencją wyleczenia (np. chorych na raka piersi pozbawionego receptora estrogenowego lub chorych na chłoniaka nieziarnicznego), gdy otrzymanie chemioterapii w pełnej dawce może zwiększyć jej skuteczność.<sup>2,3</sup> Działania wspomagające za pomocą CSF mają szczególne znaczenie podczas podawania chemioterapii tzw. gęstą dawką, kobietom chorym na raka piersi pozbawionego ekspresji receptora estrogenowego i z przerzutami do węzłów chłonnych.<sup>24</sup> Natomiast u innych chorych eskalacja dawek leków wchodzących w skład schematów chemioterapii standardowej nie poprawia przeżycia.<sup>1</sup> Na ogół preferuje się u nich zmniejszenie dawek leków bez profilaktycznego stosowania filgrastymu lub pegfilgrastymu, zwłaszcza jeśli jest to chemioterapia paliatywna.<sup>1-3</sup>

Czynniki stymulujące tworzenie kolonii stosuje się również z wielu innych powodów. Rutynowo są one podawane w celu zmobilizowania komórek progenitorowych krwi obwodowej (peripheral-blood progenitor cell, PBPC), często wraz z chemoterapią, by odzyskane PBPC przeszczepić ponownie i dzięki temu skrócić czas trwania neutropenii po cytoredukcji. CSF podaje się również po chemioterapii chorym na ostrą białaczkę lub po przeszczepieniu autologicznych komórek krwi obwodowej, ponieważ skracają one czas trwania neutropenii, ograniczają też konieczność przyjmowania chorych do szpitala i leczenia antybiotykami. Natomiast po przeszczepieniu alogenicznych komórek macierzystych stosowanie CSF nie jest konieczne, bowiem zwiększają one ryzyko wystąpienia ciężko przebiegającej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, liczbę zgonów zależnych od przeszczepienia oraz zgonów z innych przyczyn.<sup>25</sup>

Jeśli celem podawania CSF jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia gorączki i zakażenia, można go osiągnąć również za pomocą profilaktycznego stosowania antybiotyków. Chorym na nowotwory układu krwiotwórczego, wśród których u wielu dochodzi do zaburzeń odporności w następstwie choroby lub leczenia, po chemioterapii często podaje się antybiotyki. Wyniki przeprowadzonych badań świadczą o zależności między profilaktyką antybiotykową a rzadszym występowaniem epizodów gorączki, zakażenia, konieczności przyjęcia do szpitala z powodu zakażenia, a nawet zmniejszeniem liczby zgonów.<sup>26-28</sup> Obawa przed wzbudzeniem oporności drobnoustrojów na działanie antybiotyków sprawia jednak, że postępowanie to budzi kontrowersje. Jedyne sponsorowane przez grupę współpracującą z NCI badanie kliniczne porównujące skuteczność profilaktycznego stosowania antybiotyków ze skutecznością CSF zakończono przed włączeniem do udziału w nim pierwszego chorego z uwagi na brak środków finansowych na jego przeprowadzenie.<sup>29</sup>

Zarówno filgrastym, jak i pegfilgrastym, są drogie. Za ampulkę zawierającą 6 mg pegfilgrastymu Medicare zwraca obecnie 2838 USD.<sup>30</sup> Filgrastym jest dostępny w ampulkach po 300 i 480 mg, a zwrot kosztu ich zakupu wynosi odpowiednio 268 i 427 USD.<sup>30</sup> Dobowa dawka filgrastymu dla chorego o masie ciała 70 kg to 350 mg. Koszt jednej dawki pegfilgrastymu (wystarczającej na pojedynczy kurs chemioterapii) jest zatem w przybliżeniu różny kosztowi 10-dniowego leczenia filgrastymem (które może nie wystarczyć na osłonę działania pojedynczego kursu chemioterapii, w zależności od czasu trwania neutropenii).

#### ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Po stosowaniu preparatów CSF często obserwuje się dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia leku, podobnie jak objawy ogólnoustrojowe, w tym gorączkę, złe samopoczucie oraz objawy grypopodobne. Dość częstym zdarzeniem niepożądanym jest ból kości, niekiedy nasilony, zgłaszany przez 10-30% leczonych. Na ogół skutecznie łagodzą go nienarkotyczne leki przeciwbólowe.<sup>18,19</sup>

Podawanie G-CSF lub pegylowanego G-CSF po chemioterapii rzadko prowadzi do rozwoju ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego.<sup>31-33</sup> Metaanaliza danych pochodzących z 25 badań III fazy, przeprowadzonych z udziałem 12 812 chorych otrzymujących chemioterapię, ujawniła wystąpienie ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego u 22 chorych z grupy kontrolnej w porównaniu z 43 chorymi przyjmującymi G-CSF (ryzyko względne 1,92, ryzyko bezwzględne 0,41 punktu procentowego,  $p < 0,05$  dla obu porównań).<sup>34</sup> Przeglądowa analiza wyników badań klinicznych pochodzących z baz danych National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project oraz Medicare's Surveillance, Epidemiology, and End Results wykazała częstsze występowanie ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego wśród chorych na raka piersi, którym po chemioterapii podano G-CSF (wskaźnik ryzyka odpowiednio 2,14 i 2,38,  $p < 0,05$ ).<sup>32,33</sup> Staranna ocena przeprowadzona przez U.S. Center for International Blood and Marrow Transplant Research, German National Registry of Blood Stem Cell Donors i European Group for Blood and Marrow Transplantation nie ujawniła zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrej białaczki szpikowej wśród ponad 43 000 dawców krwi obwodowej poddanych stymulacji za pomocą G-CSF.<sup>35-37</sup>

U chorych przyjmujących G-CSF, GM-CSF lub pegylowany G-CSF opisywano rzadkie przypadki pęknięcia śledziony. Było wśród nich 10 chorych z przewlekłą neutropenią lub nowotworem oraz 5 zdrowych dawców komórek macierzystych krwi obwodowej.<sup>38</sup>

## ZAGADNIENIA NIEROZSTRZYGIĘTE

W 2012 r. dzięki inicjatywie podjętej przez American Board of Internal Medicine Foundation's Choosing Wisley wskazano kluczowe badania i procedury powszechnie stosowane w medycynie, których niezbędność nie została poparta mocnymi dowodami naukowymi, a które w praktyce są wykorzystywane z dużą zmiennością i nie zawsze potrzebnie. American Society of Clinical Oncology (ASCO) uznało podawanie G-CSF za jedną z pięciu kluczowych metod stwarzających szansę na poprawę opieki nad chorymi i ograniczenie jej kosztów.<sup>39</sup> Zalecono unikanie stosowania G-CSF lub pegylowanego G-CSF w pierwotnej profilaktyce u chorych poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu, jeśli ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wywołanej przez chemioterapię jest mniejsze niż 20%. W praktyce duża zmienność standardowych wytycznych przyczynia się do intensywnego wykorzystywania tych leków, gdy ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej jest mniejsze niż 20% i nie istnieją dodatkowe czynniki ryzyka (np. wiek powyżej 65 lat lub współistnienie innych chorób).<sup>40-42</sup> Na przykład w badaniu przeprowadzonym w zachodniej części stanu Waszyngton z udziałem 2728 chorych na nowotwór profilaktycznie zastosowano CSF u 54% chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej, 24% chorych obciążonych ryzykiem umiarkowanym i 15% chorych obciążonych niewielkim ryzykiem, a sposób podawania leku bardzo różnił się w zależności od ośrodka.<sup>42</sup> Szczególnie ważnym zagadnieniem wymagającym rozstrzygnięcia, na które zwraca się uwagę, jest konieczność opracowania narzędzi (modeli ryzyka), pozwalających wiarygodnie przewidzieć ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej u poszczególnych chorych.

W praktyce klinicznej coraz większej wagi nabiera stworzenie produktów biologicznych podobnych do G-CSF i pegylowanego G-CSF (produktów biopodobnych), które byłyby tańsze od filgastrymu i pegfilgastrymu.<sup>43</sup> W Unii Europejskiej wprowadzono dwa biopodobne G-CSF.<sup>44</sup> Dowody kliniczne pochodzące z metaanalizy świadczą, że jeden z nich podobnie jak filgastrym wpływa na częstość występowania gorączki neutropenicznej.<sup>45</sup>

## WYTYCZNE

Wiele zagadnień zawartych w wytycznych klinicznych ASCO i National Comprehensive Cancer Network obowiązujących w Stanach Zjednoczonych oraz przez European Organization for Research and Treatment of Cancer wykazuje duże podobieństwo. We wszystkich wytycznych zaleca się profilaktyczne stosowanie

CSF, jeśli ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej przekracza 20%, a równie skuteczne metody, którymi można byłoby zastąpić CSF, nie są dostępne.<sup>1-3</sup> U chorych przyjmujących schematy chemioterapii i obciążonych umiarkowanym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej (10-20%) wytyczne podkreślają znaczenie uwzględnienia wieku oraz współistniejących schorzeń.<sup>1-3</sup> Dodatkowymi czynnikami przemawiającymi za wykorzystaniem CSF są: przebyte leczenie cytotoksyczne lub napromienianie, powstałe wcześniej w przebiegu nowotworu neutropenia lub zajęcie szpiku kostnego, ograniczony stan sprawności, zaburzenia stanu odżywienia, zaawansowany nowotwór, upośledzenie czynności nerek, zakażenie, współistnienie otwartych ran oraz zaburzenia czynności wątroby.

Wytyczne opowiadają się przeciw podawaniu CSF chorym otrzymującym jednocześnie radioterapię i chemioterapię lub chorym, u których udokumentowano neutropenię przebiegającą bez gorączki.<sup>1-3</sup> Wytyczne kliniczne potwierdzają wskazania do zastosowania CSF u chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakażenia lub czynnikami pozwalającymi przewidzieć niekorzystny wynik leczenia.<sup>1-3</sup> Różnice między omawianymi trzema grupami wytycznych polegają na tym, że w Stanach Zjednoczonych szeroko wykorzystuje się szpikowe czynniki wzrostu G-CSF, pegylowany G-CSF i GM-CSF, natomiast wytyczne europejskie nie uwzględniają GM-CSF.

## ZALECENIA AUTORÓW

Podanie G-CSF lub pegylowanego G-CSF choremu leczonemu z powodu nowotworu zależy od wielu czynników, takich jak wybrany schemat chemioterapii, choroby współistniejące, stan sprawności oraz czynniki sprzyjające powikłaniom, w tym upośledzenie czynności wątroby lub nerek (może to niekorzystnie wpłynąć na farmakokinetykę wielu schematów chemioterapii). Chora opisana na wstępie jest stosunkowo młoda, dotychczas była zdrowa, nie jest obciążona innymi schorzeniami, a jej stan sprawności jest dobry. Zakwalifikowano ją do leczenia schematem chemioterapii R-CHOP podawanym co 21 dni, najpowszechniej stosowanym w leczeniu chorych na rozlanego chłoniaka z komórek B w Stanach Zjednoczonych. Jak podano w tabeli, schemat ten stwarza niewielkie lub umiarkowane ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej ( $\leq 20\%$ ). Biorąc pod uwagę stosunkowo młody wiek chorej, jej dobry stan sprawności, brak współistniejących chorób, prawidłową czynność nerek i wątroby oraz brak cech zajęcia szpiku kostnego, autorzy nie zalecają podawania jej G-CSF ani pegylowanego G-CSF po pierwszym kursie chemioterapii.



Praca częściowo wspierana grantami NCI (1R01CA102713-01, 1R01CA-165609-01A1 i 1R01HL71650-01, które otrzymał dr Bennett oraz 1R01CA165609-01A1, który otrzymała dr Norris), grantami National Heart, Lung, and Blood Institute (1R01HL71650-01, który otrzymał dr Djulbegovic), inicjatywą South Carolina Centers of Economic Excellence, Center for Medication Safety oraz Doris Levkoff Meddin Medication Safety Education Program realizowanym w South Carolina College of Pharmacy uniwersytetu Karoliny Południowej.

Formularze dotyczące konfliktu interesów dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

Autorzy dziękują Harry'emu Drabkinowi, MD oraz Thomasowi J. Smithowi, MD, MBA, za ich pomocne komentarze.

From The New England Journal of Medicine 2013;368:1131-1139. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## PIŚMIENNICTWO

- 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;24:3187-205.
- 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;47:8-32.
- National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors v1020012 (<http://www.nccn.org>).
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005;103:1916-24.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106:2258-66.
- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.
- Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 2006;354:2034-45.
- Crawford J. Pegfilgrastim administered once per cycle reduces incidence of chemotherapy-induced neutropenia. *Drugs* 2002;62:Suppl 1:89-98.
- Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-70.
- Nemunaitis J, Rabinow S, Singer JW, et al. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1773-8.
- Gulati SC, Bennett CL. Granulocytemacrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as adjunct therapy in relapsed Hodgkin disease. *Ann Intern Med* 1992;116:177-82.
- 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;23:1178-84.
- Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD003189.
- Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007;147:400-11.
- Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011;11:404.
- Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23:4198-214.
- Neupogen (filgrastim). Thousand Oaks, CA: Amgen, 2012 (package insert).
- Neulasta (pegfilgrastim). Thousand Oaks, CA: Amgen, 2011 (package insert).
- Lokich JJ. Same day pegfilgrastim and CHOP chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:361-3.
- Burris HA, Belani CP, Kaufman PA, et al. Pegfilgrastim on the same day *versus* next day of chemotherapy in patients with breast cancer, non-small-cell lung cancer, ovarian cancer, and non-Hodgkin's lymphoma: results of four multicenter, double-blind, randomized phase II studies. *J Oncol Pract* 2010;6:133-40.
- Zwick C, Hartmann F, Zeynalova S, et al. Randomized comparison of pegfilgrastim day 4 *versus* day 2 for the prevention of chemotherapy-induced leukocytopenia. *Ann Oncol* 2011;22:1872-7.
- Lyman GH, Barron RL, Natoli JL, Miller RM. Systematic review of efficacy of dose-dense *versus* non-dose-dense chemotherapy in breast cancer, non-Hodgkin lymphoma, and non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81:296-308.
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense *versus* conventionally scheduled and sequential *versus* concurrent combination chemotherapy as post-operative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-9. [Erratum, *J Clin Oncol* 2003;21:2226.]
- Ringden O, Labopin M, Gorin NC, et al. Treatment with granulocyte colony stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia increases the risk of graft-*versus*-host disease and death: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2004;22:416-23.
- Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-98.
- Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-87.
- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979-95. [Erratum, *Ann Intern Med* 2006;144:704.]
- Bennett CL, Smith TJ, George SL, Hillner BE, Fleishman S, Niell HB. Freeriding and the prisoner's dilemma: problems in funding economic analyses of phase III cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 1995;13:2457-63.
- Medicare Fee Schedule. November 2012 (<http://www.medicare.gov/Fees/InjectableDrugFeeSch.pdf>).
- Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003;101:3862-7.
- Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 2003;21:1195-204.
- Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:196-205.
- Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy

with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28:2914-24.

35. Confer DL, Miller JP. Long-term safety of filgrastim (rhG-CSF) administration. *Br J Haematol* 2007;137:77-8.

36. Bacher U, Zander AR. Long-term safety of filgrastim (rhG-CSF) administration: application of haematopoietic growth factors in healthy individuals. *Br J Haematol* 2007;137:78-9.

37. Hölig K, Kramer M, Kroschinsky F, et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood* 2009;114:3757-63.

38. Veerappan R, Morrison M, Williams S, Variakojis D. Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell

transplantation and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:361-4.

39. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol* 2012;30:1715-24.

40. Waters GE, Corrigan P, Gatesman M, Smith TJ. Comparison of pegfilgrastim prescribing practice to national guidelines at a university hospital outpatient oncology clinic. *J Oncol Pract* (in press).

41. Potosky AL, Malin JL, Kim B, et al. Use of colony-stimulating factors with chemotherapy: opportunities for cost savings and improved outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:979-82.

42. Ramsey SD, McCune JS, Blough DK, et al. Colony-stimulating factor prescribing patterns in patients

receiving chemotherapy for cancer. *Am J Manag Care* 2010;16:678-86.

43. Hadji P, Kostev K, Schröder-Bernhardi D, Ziller V. Cost comparison of outpatient treatment with granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:281-9. [Erratum, *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:532.]

44. Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other "follow-on" biologics: update on the European experiences. *Am J Hematol* 2010;85:771-80.

45. Engert A, del Giglio A, Bias P, Lubenau H, Gatzemeier U, Heigener D. Incidence of febrile neutropenia and myelotoxicity of chemotherapy: a meta-analysis of biosimilar G-CSF studies in breast cancer, lung cancer, and non-Hodgkin's lymphoma. *Onkologie* 2009;32:599-604.

## KOMENTARZ



foto: Anna Malisz-Nowak

*Prof. dr hab. n. med.  
Piotr Potemski,  
Klinika Onkologii  
Uniwersytetu Medycznego  
w Łodzi*

Artykuł Bennetta i wsp. jest przykładem tego, jak należy wykorzystywać zasady medycyny opartej na dowodach (evidence-based medicine) do podejmowania indywidualnych decyzji klinicznych. Na przykładzie chorej, u której rozpoznano rozlanego chłoniaka z dużych limfocytów B i zaplanowano chemioterapię R-CHOP, omówiono zalecenia dotyczące pierwotnej profilaktyki granulopoetynami (przede wszystkim G-CSF), czyli stosowania tych leków od początku chemioterapii w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej.

Mielotoksyczność jest charakterystyczną cechą niemal wszystkich leków przeciwnowotworowych. Neutropenia, czyli zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, bardzo często towarzyszy leczeniu i występuje zwykle między 7 a 14 dniem po podaniu kursu chemioterapii (tzw. nadir). W badaniach klinicznych, w których często rutynowo wykonuje się oznaczenia morfologii krwi między kursami chemioterapii, odsetki chorych z neutropenią sięgają 100%. Na przykład w badaniu III fazy, w którym u chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego porównano skuteczność i toksyczność dwóch schematów chemioterapii, GC (gemcytabina z cisplatyną) z M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna), neutropenia 3 lub 4 stopnia (liczba granulocytów obojętnochłonnych <1000-500/ $\mu$ l

lub <500/ $\mu$ l) wystąpiła u odpowiednio 71 i 82% leczonych.<sup>1</sup> Zwykle jednak neutropenia przebiega bezobjawowo, nie wymaga leczenia i – jeśli ustępuje przed zaplanowanym terminem kolejnego kursu chemioterapii – nie pociąga za sobą żadnych istotnych konsekwencji klinicznych.

Podstawowym objawem wskazującym na możliwość infekcji w przebiegu neutropenii jest gorączka (gorączka neutropeniczna, GN). Najczęściej wykorzystywana definicja tego powikłania według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (European Society of Medical Oncology, ESMO) uwzględnia współistnienie neutropenii <500/ $\mu$ l (lub <1000/ $\mu$ l z przewidywanym zmniejszeniem poniżej 500/ $\mu$ l w ciągu kolejnych 48 godzin) oraz temperatury mierzonej pod pachą >38,5°C, utrzymującej się co najmniej przez godzinę, lub objawów posocznicy. W cytowanym wyżej badaniu GN wystąpiła tylko u 2% chorych leczonych GC i 14% leczonych M-VAC.

GN zawsze wymaga leczenia (przede wszystkim antybiotykami o szerokim zakresie działania), często hospitalizacji i niekiedy (u około 15% chorych) wiąże się z wystąpieniem istotnych lub groźnych dla życia powikłań, będących konsekwencjami infekcji (m.in. niewydolności nerek, niewydolności oddechowej, hipotonii, niewydolności serca, rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego), lub zgonu (około 5% chorych).

Ryzyko wystąpienia GN zależy przede wszystkim od rodzaju i dawek stosowanych leków cytotoksycznych, ale także od stanu sprawności ogólnej chorego, wieku (większe ryzyko powyżej 65 r.ż.), płci (większe ryzyko u kobiet), występowania i rodzaju współistniejących schorzeń, niedożywienia, wydolności nerek i wątroby, przebytego napromieniania dużych obszarów szpiku, wcześniejszej chemioterapii. Na wystąpienie powikłań neutropenii wpływają także m.in. jej nasilenie i czas trwania, współistnienie uszkodzenia błon śluzowych, a także wystąpienie neutropenii w trakcie hospitalizacji.<sup>2</sup>

Kluczowe znaczenie ma znajomość rzeczywistych korzyści, jakie może przynieść chorym profilaktyka granulopoetynami. W 2007 r. opublikowano metaanalizę wyników 148 badań klinicznych, do których włączono niemal 17 000 chorych na różne nowotwory złośliwe (w tym także hematologiczne) i porównywano następstwa profilaktycznego stosowania granulopoetyn do skutków braku takiej profilaktyki.<sup>3</sup> W grupie kontrolnej, w której nie zastosowano profilaktyki, mediana częstości występowania GN wyniosła 44%, a u chorych otrzymujących granulopoetyny 25% (zmniejszenie ryzyka względnego o 29%). Nie zaobserwowano jednak istotnego wpływu profilaktyki na zmniejszenie umieralności z jakiegokolwiek przyczyny (7,6 vs 8,0%) lub umieralności z powodu infekcji (3,1 vs 3,8%). Stwierdzono natomiast zmniejszenie częstości infekcji (38,9 vs 43,1%) oraz częstości infekcji udokumentowanych mikrobiologicznie (23,5 vs 28,6%). Profilaktyczne stosowanie granulopoetyn wpłynęło także na skrócenie czasu trwania GN (średnio o 1,4 dnia), gorączki (o 0,5 dnia), czasu leczenia antybiotykami podawanymi pozajelitowo (o 1,8 dnia) oraz czasu trwania hospitalizacji (o 2,4 dnia). Kiedy oddzielnie przeanalizowano 10 badań klinicznych, w których w grupie kontrolnej ryzyko wystąpienia GN nie przekraczało 20%, profilaktyka granulopoetynami w ogóle nie wpływała na zmniejszenie tego ryzyka.

W innej metaanalizie wykazującej, że granulopoetyny zwiększają ryzyko wystąpienia wtórnych zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek szpikowych, zwrócono wprawdzie uwagę, że chorzy otrzymujący profilaktykę G-CSF są obciążeni mniejszym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ale powodem tego było z założenia intensywniejsze leczenie chorych poddawanych profilaktyce, uczestniczących w wielu z tych badań, a nie mniejsza liczba śmiertelnych powikłań neutropenii.<sup>4</sup>

Duże znaczenie ma także założona intencja leczenia – chorzy leczeni radykalnie mogą odnieść większą korzyść z zastosowania profilaktyki granulopoetynami, zwłaszcza wtedy, gdy mniej mielotoksyczne schematy chemioterapii są mniej skuteczne.

Stosowanie granulopoetyn wywołuje działania niepożądane. Najczęstsze z nich (występujące u co najmniej 10% leczonych) to bóle kostne i mięśniowe, a także bóle głowy. Rzadziej występują małopłytkowość, leukocytoza, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje nadwrażliwości i powiększenie śledziona.<sup>5-6</sup> Poważnym późnym działaniem niepożądanym jest około dwukrotne zwiększenie częstości występowania zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek szpikowych – dotyczy to niestety przede wszystkim chorych leczonych radykalnie.

Ważnym zagadnieniem wiążącym się ze stosowaniem granulopoetyn jest istotne zwiększenie kosztów terapii przeciwnowotworowej. Na przykład Narodowy Fundusz Zdrowia

w 2011 r. dokonał refundacji pegfilgrastymu, jednego z kilku dostępnych na rynku preparatów G-CSF, stosowanego wyłącznie w profilaktyce neutropenii, na kwotę ponad 150 mln złotych.<sup>7</sup> Oczywiście uzyskane zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej wpływa na zmniejszenie kosztów leczenia powikłań, ale większość chorych niepodanych profilaktyce nigdy nie będzie miała epizodów GN.

Wszystkie wymienione czynniki muszą być brane pod uwagę przy podejmowaniu indywidualnych decyzji o zastosowaniu pierwotnej profilaktyki neutropenii. Powszechnie przyjęte zalecenia wskazują na celowość stosowania pierwotnej profilaktyki u chorych leczonych schematami chemioterapii stwarzającymi ryzyko wystąpienia GN przekraczające 20% – wskazanie to nie zależy od współistnienia innych czynników. Należy zauważyć, że wątpliwości budzi zaliczenie przez autorów artykułu schematu BEP do programów obarczających dużym ryzykiem wystąpienia GN, ponieważ w większości badań III fazy ryzyko to wynosiło 10-20%.<sup>8</sup>

Stosowanie profilaktyki pierwotnej u chorych otrzymujących schematy chemioterapii o ryzyku GN wynoszącym 10-20% nie jest uzasadnione, chyba że współlistnieją liczne lub istotne, wymienione wyżej, czynniki zwiększające takie ryzyko, zwłaszcza wtedy, gdy leczenie ma charakter radykalny, a zmniejszenie dawek cytostatyków jest przeciwwskazane. U omawianej chorej zaplanowano radykalne leczenie schematem R-CHOP stwarzającym pośrednie ryzyko wystąpienia GN, nie występowały przy tym dodatkowe czynniki zwiększające zagrożenie. Dlatego, mimo radykalnego charakteru leczenia, autorzy nie znajdują uzasadnienia dla zastosowania profilaktyki pierwotnej.

#### PIŚMIENNICTWO

1. von der Maese H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin *versus* methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068-3077.
2. Potemski P, Krzakowski M. Leczenie wspomagające. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (red. Krzakowski M i wsp.). Via Medica 2013.
3. Sung L, Nathan PC, Alibhai SMH, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007;147:400-411.
4. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28:2914-2924.
5. Neulasta. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Neulasta\\_6.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Neulasta_6.pdf).
6. Neupogen. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Neupogen\\_300.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Neupogen_300.pdf).
7. Komunikat DGL z 15.03.2012 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
8. de Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: intergroup study EORTC 30983. *J Clin Oncol* 2012;30:792-799.