

# Priporočila za uporabo dejavnikov rasti granulocitne vrste pri bolnikih z rakom na sistemskem zdravljenju

Simona Borštnar in Tanja Južnič Šetina

## Izvleček

Dejavniki rasti granulocitne vrste (G-CSF) so z rekombinantno DNK-tehnologijo pridobljeni naravni glikoproteini, ki spodbudijo dozorevanje belih krvničk. S preventivno uporabo G-CSF lahko preprečimo febrilno nevtropenijo (FN), ki je resen, življenje ogrožajoč neželeni učinek zdravljenja s citostatiki. Priporočamo jih, kadar je verjetnost febrilne nevtropenije 20-odstotna ali večja ali pa je tveganje za FN večje zaradi starosti in spremljajoče bolezni. G-CSF naj se ne uporablja rutinsko, če je febrilna nevtropenija že nastala. Njihovo mesto je še pri mobilizaciji krvotvornih perifernih matičnih celic, pri spodbudi rasti nevtrofilcev po alogeni ali avtologni presaditvi kostnega mozga in pri mielodisplastičnem sindromu (MDS).

## Uvod

Mielosupresija in z njo povezani zapleti so neželeni učinki kemoterapije, ki lahko vplivajo na podaljšanje intervala med dvema aplikacijama in zmanjšanje odmerka citostatikov. Febrilna nevtropenija (FN) je resen, življenje ogrožajoč neželeni učinek zdravljenja s citostatiki, ki je tem pogostejši, čim bolj je izražena nevtropenija in čim dlje traja. Nevtropenijo in z njo povezane zaplete lahko preprečimo z dejavniki rasti za granulocitno vrsto in granulocitno makrofagno vrsto. Uveljavljena je angleška kratica G-CSF oz. GM-CSF (granulocyte oz. granulocyte macrophage colony stimulating factor). To so naravni glikoproteini, pridobljeni z rekombinantno tehnologijo. Iz skupine G-CSF sta pri nas registrirana in dostopna filgrastim in pegilirana oblika pegilgrastim. Zdravili iz skupine GM-CSF sta sargramostin in molgramostin, ki se manj uporabljata in pri nas nista registrirana.

## Preventivna uporaba G-CSF

Tveganje za FN je odvisno od vrste in odmerka citostatikov, ki jih prejema bolnik z rakom. Za večino citostatskih shem lahko na podlagi znanih podatkov o toksičnosti uporabljene kombinacije in odmerkov citostatikov predvidimo, kakšna je verjetnost za FN. Več akademskih skupin (ESMO, EORTC, ASCO) v svojih smernicah priporoča preventivno uporabo G-CSF, kadar je verjetnost febrilne nevtropenije 20-odstotna ali večja. Pri presoji o uvedbi G-CSF pa moramo upoštevati tudi druge lastnosti bolnikov in spremljajoče bolezni, saj lahko prav tako vplivajo na razvoj FN med kemoterapijo.

Taki dejavniki so:

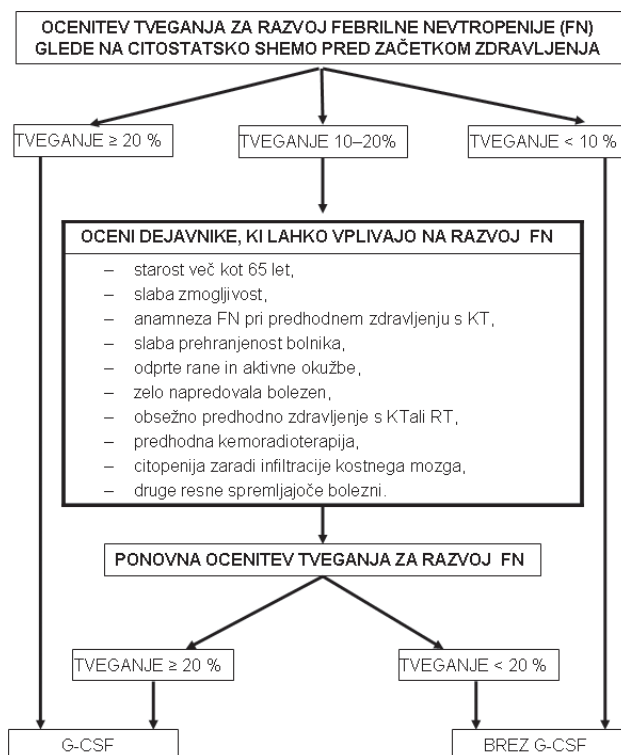
- starost več kot 65 let,
- slaba zmogljivost,
- anamneza FN pri predhodnem zdravljenju s KT,
- slaba prehranjenost,
- odprte rane in aktivne okužbe,
- zelo napredovala bolezen,

- obsežno predhodno zdravljenje s KT ali RT,
- citopenija zaradi infiltracije kostnega mozga,
- druge resne spremljajoče bolezni.

Na sliki 1 je prikazan algoritem odločanja o preventivni uvedbi G-CSF.

Ne glede na tveganje za razvoj FN se preventivna uporaba G-CSF pri zdravljenju bolnikov z malignim limfomom, starih 65 let in več, ki prejemajo kemoterapevtske sheme z namenom ozdravitve (CHOP in agresivnejše sheme).

Če pride do razvoja FN po prvem ciklu kemoterapije, ko bolnik ni prejel G-CSF in je zaradi tega prišlo do odloga naslednjega cikla kemoterapije, ki bi lahko vplival na učinkovitost zdravljenja in morda slabši izid bolezni, je treba presoditi o sekundarni preventivi, to je o uvedbi G-CSF po drugem in naslednjih ciklih kemoterapije.



Slika 1. Algoritem odločanja o uporabi G-CSF pri zdravljenju s kemoterapijo pri bolnikih s solidnimi raki in limfomi (povzeto po smernicah EORTC).

### Terapevtska uporaba G-CSF

G-CSF naj se ne uporablja rutinsko, če je febrilna nevtropenija že nastala. Tako posamezne klinične raziskave kot tudi Cochranova metaanaliza niso dokazale razlik v smrtnosti zaradi FN med bolniki, ki so prejeli rastne dejavnike granulocitno makrofagne vrste, in med tistimi, ki jih niso.

O uvedbi G-CSF pa je treba premisliti, če obstaja veliko tveganje za zaplete z okužbo ali pa so prisotni dejavniki, ki napovedujejo slab izid bolezni. Ti dejavniki so:

- podaljšana (> 10 dni) in huda (< 0,1 x 10<sup>9</sup>/L) nevtropenija,
- starost več kot 65 let,
- primarna bolezen, ki ni pod kontrolo,
- pljučnica,
- hipotenzija in prizadetost več organov (sepsa),
- invazivna glivična okužba,
- hospitalizacija v času, ko se je razvila FN.

### Priporočila za G-CSF med obsevanjem ali obsevanjem s sočasno kemoterapijo

Uporaba G-CSF se odsvetuje pri hkratnem zdravljenju z obsevanjem in kemoterapijo, še posebno kadar je v obsevalno polje zajet mediastinum. Pri zdravljenju samo z obsevanjem pa je treba o morebitni uvedbi G-CSF premisliti, kadar se pričakuje odlog zdravljenja zaradi dolgotrajne nevtropenije.

### Uporaba rastnih dejavnikov granulocitne vrste, da bi povečali odmerke citostatikov oz. skrajšali intervale med dvema aplikacijama

Podatki iz literature kažejo na boljše preživetje pri nekaterih malignih boleznih, če se skrajšajo intervale med dvema aplikacijama citostatikov, kar lahko dosežemo z uporabo G-CSF. Za zdaj so ti podatki podprti z randomiziranimi kliničnimi raziskavami le za nekatere vrste malignomov (Nehodgkinovi limfomi, karcinom dojke s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami). Več randomiziranih raziskav, predvsem na področju drobnoceličnega karcinoma pljuč, je pokazalo, da je z G-CSF sicer možno dajati kemoterapijo v krajših intervalih z manj zapleti, predvsem manjšo pogostostjo FN, vendar pa to ne vpliva na preživetje.

### G-CSF pri presaditvi krvotvornih matičnih celic

G-CSF, in sicer filgrastim, uporabljamo za mobilizacijo perifernih krvotvornih matičnih celic (PKMC) večinoma v kombinaciji s kemoterapijo po protokolu, v nekaterih primerih pa tudi samostojno, brez kemoterapije.

G-CSF se doktrinarno uporabljajo pri bolnikih po avtologni presaditvi kostnega mozga ali PKMC, medtem ko se podatki o uporabi G-CSF po alogenični presaditvi razhajajo. Ena večjih evropskih raziskav je pokazala, da je pri bolnikih, ki so prejeli G-CSF po alogenični presaditvi kostnega mozga, večje tveganje za nastanek akutne in kronične bolezni presadka proti gostitelju, slabše je tudi preživetje. Ta učinek ni bil dokazan pri prejemnikih PKMC. Po drugi strani pa dve metaanalizi in nekaj retrospektivnih raziskav niso pokazale povečanega tveganja za nastanek akutne ali kronične bolezni presadka proti prejemniku pri prejemnikih G-CSF po alogenični presaditvi, pri katerih so želeli skrajšati obdobje nevtropenije. Glede na navedeno se uporaba G-CSF po alogenični presaditvi rutinsko ne priporoča. Izjema so bolniki z zapoznelim porastom nevtrofilcev oz. majhnim številom nevtrofilcev zaradi okužbe ali zdravlil.

### Priporočila za uporabo G-CSF pri bolnikih z akutno levkemijo in mielodisplastičnim sindromom

V indukcijski fazi zdravljenja akutne mieloblastne levkemije (AML) uporaba G-CSF po indukcijskem krogu kemoterapije skrajša čas nevtropenije, ne vpliva pa na delež remisij in trajanje remisije ali preživetje. Največjo dobrobit zaradi G-CSF imajo bolniki z AML po 55. letu starosti. Sočasno dajanje G-CSF in KT v indukcijskem zdravljenju bolnikov z AML, katerega namen bi bil ojačanje učinka citostatikov prek spremenjene kinetike celičnega cikla (CSF priming), se ne priporoča. Po končani konsolidacijski fazi zdravljenja AML se rutinsko priporoča uporaba G-CSF, da bi zmanjšali število okužb in potrebo po hospitalizaciji.

Pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom (MDS) se G-CSF uporabljajo v primeru globoke nevtropenije in pogostih okužb. Za zdaj ni podatkov, ki bi podpirali neprekinjeno dolgotrajno uporabo G-CSF pri teh bolnikih.

Pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo (ALL) se uporaba G-CSF priporoča po kemoterapiji, ker skrajšajo čas globoke nevtropenije za približno en teden. V eni izmed raziskav je preventivna uporaba G-CSF povečala delež popolnih odgovorov bolezni. Vpliva na čas do napredovanja bolezni ali na preživetje pa ne ta ne druge raziskave niso pokazale.

Pri bolnikih z refraktarno AML ali relapsom bolezni je treba temeljito premisliti o morebitni aplikaciji G-CSF, saj je edina dobrobit nekoliko krajša nevtropenija, težko pa je ločiti levkocitozo zaradi dajanja G-CSF od neodzivnosti na zdravljenje.

Dejavniki rasti granulocitne vrste	Mesto uporabe	Začetek zdravljenja	Trajanje zdravljenja	Odmerki
filgrastim (Neupogen)	milotoksična kemoterapija (KT)	24–72 ur po KT	do vrednosti nevtrofilcev 2–3 x 10 <sup>9</sup> /l	5 µg/kg/d s.c.
	visokodozna KT in avtologna presaditev perifernih matičnih celic (PKMC)	24–120 ur po visokodozni KT		
	mobilizacija PKMC	najmanj 4 dni pred citoferezo	do porasta celic CD34+ na ≥ 2 x 10 <sup>6</sup> /kg telesne teže	10 µg/kg/d s. c.
	presaditev kostnega mozga	na dan infuzije kostnega mozga in ne manj kot 24 ur po zadnji KT	do vrednosti nevtrofilcev >1,0 x 10 <sup>9</sup> /L v 3 zaporednih dneh	10 µg/kg/d s.c.
pegfilgrastim (Neulasta)	milotoksična kemoterapija	24 ur po KT	samo enkrat v ciklu	6 mg s.c.

**Tabela 1.** Odmerki, čas začetka in trajanje aplikacij zdravila glede na indikacijo zdravljenja.

## Odmeranje in način uporabe G-CSF

Filgrastim in pegfilgrastim se dajeta v obliki podkožnih injekcij ali infuzij. Pegfilgrastim se od filgrastima razlikuje predvsem po daljšem razpolovnem času in se aplicira samo enkrat v tritedenskem ciklu kemoterapije, medtem ko je navadno potrebnih več aplikacij filgrastima nekaj dni zaporedoma. Odmerki, čas začetka in trajanje aplikacij se razlikujejo glede na indikacijo zdravljenja in so prikazani v tabeli 1.

## Sklep

Poznavanje indikacij za uporabo G-CSF omogoča smiselno in koristno uporabo teh podpornih zdravil, ki lahko pripomorejo k uspešnejšemu zdravljenju različnih rakavih bolezni. Preventivna uporaba teh zdravil ob neprimernem času po kemoterapiji (prezgodaj ali prepozno), rutinska terapevtska uporaba ali celo podvajanje aplikacij z dvema različnima vrstama G-CSF, kar nemalokrat opazimo v klinični praksi, pa bolnikom vsekakor ne koristijo, ampak povzročajo nepotrebne neželene učinke.

## Viri

1. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006 Oct; 42 (15): 2433–53.
2. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *Clin Oncol*. 2007; 25 (21): 3158–67.
3. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (19): 3187–205.
4. Zielinski CC, Awada A, Cameron DA, Cufer T, Martin M, Aapro M. The impact of new European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines on the use of granulocyte colony-stimulating factor on the management of breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2008; 44 (3): 353–65.
5. Greil R, Psenak O, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO recommendations for the applications. *Ann Oncol*. 2008; 19 Suppl 2: 116–8.
6. Pusic I, DiPersio JF. The Use of Growth Factors in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Curr Pharm Des*. 2008;14 (20): 1950–61. Review.
7. 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 (18): 4198–214.