

Czynniki pobudzające granulopoezę są nadużywane w systemowym leczeniu onkologicznym

Jan Walewski

Zastosowanie czynników stymulujących granulopoezę u chorych na nowotwory otrzymujących chemioterapię jest powszechne, a szereg wiarygodnych badań populacyjnych sugeruje, że międzynarodowe rekomendacje często nie są przestrzegane, a w konsekwencji czynniki wzrostu są nadużywane lub nie są stosowane według wskazań. Ponadto niektóre badania randomizowane podważają zasadność taktyki intensyfikacji chemioterapii możliwej dzięki zastosowaniu czynników wzrostu. Dokonano przeglądu i dyskusji piśmiennictwa opisującego okoliczności wskazujące na nadużywanie lub niewykorzystywanie G-CSF w praktyce onkologicznej.

Overuse of granulocyte colony stimulating factors in systemic cancer therapy

The use of granulopoietic agents has become widespread in cancer patients receiving chemotherapy, and a number of reliable population-based studies suggest major deviations from the international evidence-based guidelines. In effect, the growth factors are overused or not used when clinically indicated. In addition, recent randomised studies in patients with aggressive lymphoma provide evidence against the benefit of once commonly believed tactics of dose-dense chemotherapy made possible by the use of G-CSF. We review of contributions implicating an overuse or underuse of G-CSF in oncology practice.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2015; 65, 6: 529–534

Słowa kluczowe: G-CSF, profilaktyka pierwotna, profilaktyka wtórna, chemioterapia nowotworów

Key words: G-CSF, primary prophylaxis, secondary prophylaxis, cancer chemotherapy

Wprowadzenie

Codzienna praktyka kliniczna oraz szereg publikowanych badań ankietowych, rejestrowych, klinicznych i rynkowych sugerują, że zastosowanie czynników stymulujących granulopoezę u chorych na nowotwory poddawanych leczeniu systemowemu, w tym głównie chemioterapii, znacząco odbiega od uznanych zaleceń międzynarodowych, zarówno w tym znaczeniu, że nie są one stosowane w sytuacjach, kiedy są zalecane, jak i wówczas, kiedy ich zastosowanie nie jest uzasadnione udowodnioną korzyścią dla pacjenta.

Granulocyty obojętnochłonne są u człowieka wytwarzane w szpiku w liczbie setek miliardów (10^{11}) komórek dziennie, a czas półtrwania granulocytów wynosi od 6 do 8 godzin. W warunkach spoczynkowych, zaledwie 1%–2%

dojrzałych granulocytów trafia do krwi obwodowej. Nasilenie granulopoezy jest regulowane homeostatycznie w zależności od szybkości utylizacji granulocytów tkankowych. Makrofagi w kontakcie z granulocytem apoptotycznym, który zrealizował już swoją funkcję w mikrośrodku tkankowym, zmniejszają wydzielanie interleukiny 23 (IL-23), a tym samym zmniejszają stymulację limfocytów helperowych Th17 do wydzielania interleukiny 17A (IL-17A), co prowadzi do zmniejszenia wydzielania G-CSF, a także GM-CSF i interleukiny 6 przez komórki mikrośrodkowa szpiku, w tym przez komórki endotelium, monocyty i fibroblasty [1–3].

G-CSF odgrywa istotną, ale nie decydującą rolę w produkcji granulocytów. Szczep myszy pozbawiony genu G-CSF zachowuje w 25% produkcję dojrzałych, funkcjonalnych

granulocytów obojętnochłonnych [1]. Stężenie G-CSF we krwi wykazuje ścisłą zależność od zawartości granulocytów i jest proporcjonalne do głębokości neutropenii. U chorych otrzymujących chemioterapię najwyższe stężenia G-CSF występują w okresie spadku neutropenii po chemioterapii [4].

Wskazania rejestracyjne G-CSF

Wskazania rejestracyjne G-CSF są następujące (ChPL):

Filgrastim jest wskazany u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu chorób nowotworowych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego):

- w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii przebiegającej z gorączką (GN),
- u chorych poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, a następnie zabiegowi przeszczepiania szpiku kostnego — w celu skrócenia czasu trwania i zmniejszenia klinicznych następstw neutropenii,
- w celu mobilizacji autologicznych komórek progenitorowych do krwi obwodowej, w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią mielosupresyjną,
- u chorych na ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenię przebiegającą z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC — *absolute neutrophil count*) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, u których w wywiadzie stwierdza się ciężkie lub nawracające zakażenia. Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych w celu zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w krwi obwodowej oraz w celu zmniejszenia częstości występowania i skrócenia czasu trwania zakażeń wskazane jest przedłużone stosowanie leku,
- w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC $< 1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

Pegfilgrastim, lipegfilgrastim:

- skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki w neutropenii u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).

Zalecenia międzynarodowe

Istnieją trzy zestawy zaleceń opartych o systematyczną analizę publikowanych dowodów naukowych w sprawie stosowania G-CSF u chorych otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej: EORTC [5], NCCN [6] i ASCO [7]. Są one zasadniczo zgodne w najważniejszych punktach:

- stosowania G-CSF w profilaktyce pierwotnej, o ile ryzyko gorączki w neutropenii po chemioterapii jest równe lub większe niż 20%,

- rozważenia czynników ryzyka zależnych od pacjenta (wiek > 65 lat, zaawansowana choroba, gorączka w neutropenii w wywiadzie, zły stan sprawności, choroby współistniejące), o ile ryzyko GN jest pośrednie (10%–20%),
- stosowania G-CSF w celu zachowania zalecanej względnej intensywności dawki leczenia systemowego,
- w przypadku stosowania programów chemioterapii o zagęszczonym rytmie,
- ograniczenie stosowania G-CSF w przypadku wystąpienia GN do sytuacji podwyższonego ryzyka powikłań (spodziewana przedłużona [ponad 10 dni] i głęboka [$< 0,1$ G/l] neutropenia, wiek > 65 lat, niewydolność wielonarządowa, nieopanowana choroba zasadnicza, hipotonia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, wystąpienie gorączki w trakcie hospitalizacji),
- stosowania profilaktyki wtórnej (w przypadkach wystąpienia GN w poprzednim cyklu),
- braku preferencji co do rodzaju preparatu G-CSF.

Zalecenia EORTC zaktualizowane w 2010 r. wprowadzają dodatkowo regułę oceny indywidualnego ryzyka GN u pacjenta przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii. Stosunkowo słabym elementem wszystkich zaleceń jest oznaczenie programów chemioterapii jako związanych z określonym ryzykiem GN (np. $\geq 20\%$) oraz ocena indywidualnego ryzyka GN [5]. Przyspieszone postępy leczenia systemowego w ostatnich dwóch dekadach powodują, że ryzyko GN jest względne, a wiele programów leczenia analizowanych pod tym względem w połowie ubiegłej dekady stało się nieaktualnych, np. w odniesieniu do chłoniaków żaden z wymienionych programów o wysokim ryzyku gorączki w neutropenii nie jest już stosowany w pierwszej linii leczenia, a spośród programów drugiej linii stosowane są tylko niektóre. Ocena indywidualnego ryzyka jest zwykle dokonywana pod presją obawy przeoczenia oznak możliwego złego obrotu wydarzeń w razie wystąpienia wskazań do leczenia w oddziale intensywnej opieki, kiedy to śmiertelność staje się bardzo wysoka (50%–80%). Dlatego też taka ocena zapewne często wypada na korzyść zastosowania G-CSF, które jest generalnie łatwe.

Sygnaly niepokojące

Zaniepokojenie hematologów amerykańskich niezwykle szerokim zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów wyraziło się włączeniem tego tematu do listy pięciu procedur często stosowanych, które wymagają zakwestionowania zasadności. Chodzi o stanowisko ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), a następnie ASH (*American Society of Hematology*) w sprawie jakości świadczeń hematologicznych: *The Top Five List for Oncology* [8] i *The ASH Choosing Wisely campaign: five hematologic tests and treatments to question* [9]. Tymczasem w 2008 r. pegfilgrastim zajmował w USA piąte miejsce w kosztach leków

finansowanych przez federalne ubezpieczenie Medicare — 500 mln USD [10].

Stosowanie G-CSF w celu utrzymania rytmu chemioterapii lub przyspieszenia odnowy granulocytów

Chemioterapia ABVD, stosowana w leczeniu chłoniaka Hodgkina od 40 lat, należy do programów o niskim ryzyku GN, jednak neutropenia występuje często i również często są stosowane czynniki wzrostu, zapewne z myślą o zachowaniu 2-tygodniowego rytmu leczenia i uniknięciu powikłań gorączkowych. Tymczasem wykazano [11], że stosowanie ABVD w pełnych dawkach niezależnie od liczby neutrofilów w dniu podania chemioterapii wiązało się z realizacją chemioterapii zgodnie z planem w 95% przypadków w zasadzie bez powikłań infekcyjnych. Gorączka w neutropenii wystąpiła tylko w 0,57% przypadków, chociaż neutropenia III/IV stopnia występowała u blisko 80% chorych.

Analogiczne wyniki uzyskano w przypadku chemioterapii adiuwantowej we wczesnych stadiach raka piersi. Liczba pojedynczych epizodów gorączki w neutropenii nie wykazywała korelacji ze znacznie większą liczbą epizodów neutropenii w dniu poprzedzającym podanie chemioterapii. Chemioterapię stosowano w pełnych dawkach bez G-CSF niezależnie od liczby granulocytów w dniu poprzedzającym podanie leków [12].

W trzech polskich ośrodkach przeszczepowych oceniono 3 różne podejścia do stosowania G-CSF po przeszczepieniu autologicznych komórek krwiotwórczych: G-CSF od dnia +1 po transplantacji, G-CSF od dnia +5 oraz niestosowanie G-CSF po przeszczepieniu [13]. W grupie 211 chorych na chłoniaki i szpiczaka wykazano, że czas do odnowy granulocytów $> 0,5$ G/l wyniósł 14 dni u chorych nieotrzymujących G-CSF, a 10 i 11 dni u chorych, którzy otrzymywali G-CSF odpowiednio od dnia +1 i +5, przy czym różnice te były statystycznie. Nie było natomiast różnic w zakresie czasu odnowy płytek, liczby przetoczeń płytek i krwinek czerwonych, czasu hospitalizacji, epizodów gorączki, infekcji i biegunki. Nie było wczesnych zgonów w żadnej grupie chorych. Badanie to wykazuje, że jedynym uchwytym efektem zastosowania G-CSF w okresie potransplantacyjnym było skrócenie czasu odnowy neutrofilów o 3–4 dni, bez skrócenia czasu hospitalizacji.

Chemioterapia w zagęszczonym rytmie

Stosowanie G-CSF jest z założenia konieczne i zalecane w przypadku stosowania programów chemioterapii o zagęszczonym rytmie stosowania, tj. co 14 zamiast co 21 dni. Ostatnio dwa duże badania randomizowane u chorych na chłoniaki agresywne wykonane przez grupę brytyjską (powyżej 18 r.ż.) i francuską (u chorych w wieku 60–80 lat) nie wykazały spodziewanej korzyści w zakresie czasu przeżycia i czasu przeżycia wolnego od progresji, która miałaby wy-

kać z zagęszczenia cykli immunochemioterapii R-CHOP [14, 15].

Podobnie w leczeniu adiuwantowym chorych na raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego nie wykazano korzyści z leczenia w rytmie zagęszczonym [16].

Metaanalizy i badania populacyjne

Metaanaliza Cochrane obejmująca 14 randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano stosowanie G-CSF i antybiotyków ze stosowaniem samych antybiotyków w celu przeciwdziałania powikłaniom neutropenii wywołanej chemioterapią, w których łącznie uczestniczyło 1553 chorych, wykazała, że stosowanie G-CSF nie miało znamiennego statystycznie wpływu na śmiertelność (HR 0,74; 95%CI 0,47; 1,16; $p = 0,19$) ani na śmiertelność zależną od infekcji (HR 0,75; 95%CI 0,47; 1,20; $p = 0,23$). U pacjentów otrzymujących G-CSF stwierdzono krótszy czas hospitalizacji, krótszy czas trwania neutropenii, krótszy czas występowania gorączki i krótsze stosowanie antybiotyków. Jakość ocenianych badań uznano za średnią lub niską ze względu na niepełne udokumentowanie wyników i rozbieżności między poszczególnymi badaniami [17].

Ocena zastosowania G-CSF w praktyce klinicznej, poza badaniami kontrolowanymi, została przeprowadzona przez autorów z Washington DC metodą obserwacyjnego badania populacyjnego obejmującego 1 849 chorych na raka płuca, raka jelita grubego lub odbytnicy w ośrodkach o zróżnicowanej strukturze organizacyjnej i finansowaniu [18]. Stwierdzono, że w 96% przypadków zastosowano G-CSF w sytuacjach klinicznych, w których czynnik wzrostu nie jest rekomendowany w zaleceniach opartych na analizie dowodów (ASCO i NCCN). W szczególności G-CSF otrzymało 17% chorych leczonych z zastosowaniem chemioterapii o wysokim ryzyku GN oraz 18% i 10% chorych otrzymujących chemioterapię średniego i niskiego ryzyka GN. W badaniu tym stwierdzono zatem znaczne odstępstwa praktyki codziennej od zaleceń opartych na dowodach, zarówno w kierunku zaniechania, jak i nadużywania czynników wzrostu. Autorzy sugerują, że wdrożenie procedur zmierzających do ograniczenia stosowania G-CSF w sytuacjach niskiego lub pośredniego ryzyka GN spowodowałoby duże oszczędności bez pogorszenia wyników leczenia [8].

Ostatnio przeprowadzono międzynarodowe badanie obserwacyjne, którego celem było zweryfikowanie zgodności zastosowania w praktyce zaleceń dotyczących pierwotnej profilaktyki GN z zastosowaniem G-CSF u chorych otrzymujących chemioterapię obciążoną wysokim ($\geq 20\%$) ryzykiem GN [19]. Ocena dotyczyła 1347 chorych na raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca oraz raka jajnika. W całej grupie chorych w 29% przypadków stosowano chemioterapię o wysokim ryzyku GN, a w 45% przypadków tego ryzyka nie można było ocenić ze względu na brak publikowanych danych. Stwierdzono,

że pierwotna profilaktyka GN była stosowana w sposób zgodny z zaleceniami w 29% przypadków, a w 39% przypadków — w sposób odbiegający od zaleceń. 32% chorych nie otrzymywało G-CSF w ogóle. Częstość GN wyniosła 9%. Autorzy stwierdzają we wnioskach, że zalecenia dotyczące pierwotnej profilaktyki GN nie były w tej grupie chorych konsekwentnie stosowane. Publikacja nie zawiera danych, które wskazywałyby na ewentualne szkody, które mogłyby wynikać z niestosowania tych zaleceń. Zwraca uwagę wysoki odsetek, blisko połowa programów chemioterapii, co do których nie można było ustalić stopnia ryzyka GN, co czyni stosowanie zaleceń pierwotnej profilaktyki bardzo problematycznym i pozostawia decyzję lekarza niesprecyzowanym przesłankom [19].

Prospektywne badanie obserwacyjne profilaktyki pierwotnej u 199 chorych na raka żołądka otrzymujących chemioterapię związaną z ryzykiem GN $\geq 20\%$ wykazało, że tylko 35% chorych otrzymało G-CSF zgodnie z zaleceniami, ale GN wystąpiła zaledwie w 7% przypadków [20]. Ponadto GN występowała częściej u chorych, którzy otrzymywali (10%), niż u tych, którzy — wbrew zaleceniom — nie otrzymywali G-CSF w pierwotnej profilaktyce (5%). Autorzy sugerują, że możliwym powodem tej paradoksalnej obserwacji było niestosowanie się do zaleceń producenta co do czasu rozpoczęcia podawania G-CSF i liczby dawek oraz rzadkie stosowanie profilaktyki wtórnej.

Niezależnie od interpretacji trudno uznać, aby badania obserwacyjne w rodzaju obu wyżej cytowanych, potwierdzały niepomyślnie skutki dla chorych, które miałyby wynikać z rzadszego stosowania profilaktyki pierwotnej GN, niż przewidują to zalecenia.

Przeprowadzono szereg analiz ekonomicznych dotyczących pierwotnej profilaktyki GN w porównaniu z profilaktyką wtórną, m. in. w odniesieniu do chorych na chłoniaki leczonych z założeniem radykalnym, z zastosowaniem standardowego programu immunochemioterapii R-CHOP. Taki model oceny ekonomicznej wydaje się szczególnie trafny ze względu na wysoką uleczalność w tej grupie chorych oraz znaną zależność wyników leczenia od zastosowania optymalnej intensywności dawki. Żadne z tych badań, które uwzględniały obliczenia użyteczności kosztów, efektywności kosztów, lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i prawdopodobną ocenę niepewności, nie wykazały efektywności kosztowej pierwotnej profilaktyki z zastosowaniem G-CSF także w populacji chorych starszych, powyżej 65 r.ż., co do których wszystkie zalecenia są zgodne w zakresie pierwotnej profilaktyki, niezależnie od obecności lub nieobecności innych czynników ryzyka [21–23].

Ostatnio opublikowano systematyczny przegląd i metaanalizę wszystkich opublikowanych badań randomizowanych wykonanych u dorosłych chorych na nowotwory lite i chłoniaki, w których porównywano chemioterapię z G-CSF lub bez G-CSF i w których czas obserwacji wyno-

sił co najmniej 2 lata, a przeżycia całkowite były jednym z punktów końcowych [24]. Badanie było finansowane częściowo przez podmiot odpowiedzialny za czynniki wzrostu. Autorzy zidentyfikowali 59 badań spełniających te kryteria (61 porównań), obejmujących blisko 25 000 chorych, i stwierdzili, że względne ryzyko śmiertelności z powodu wszystkich przyczyn u chorych otrzymujących G-CSF wyniosło 0,93 (95% CI: 0,90; 0,96; $p < 0,001$), a zatem było znamienne statystycznie zredukowane. Wśród ocenianych 59 randomizowanych badań tylko w 15 badaniach obie porównywane grupy pacjentów otrzymywały taką samą chemioterapię, a różniły się jedynie stosowaniem G-CSF. W 12 badaniach G-CSF był stosowany w celu zagęszczenia dawek chemioterapii w ramieniu badanym, w 18 badaniach — w celu eskalacji dawek, a w 16 badaniach G-CSF stosowano w ramieniu badawczym, w którym dodano nowy lek lub podstawiono inny. Analiza względnego ryzyka śmiertelności w poszczególnych podgrupach wykazała, że redukcja ryzyka była znamienna statystycznie tylko w tych badaniach, w których ramiona były niejednakowe i różniły się intensywnością dawki lub w których dodano dodatkowy lek. We wszystkich czterech grupach badań 95% przedział ufności przekraczał wartość $RR = 1,0$ w prawie każdym badaniu. Jednak autorzy formułują jednoznaczny wniosek, który brzmi: „U chorych otrzymujących chemioterapię z pierwotną profilaktyką G-CSF śmiertelność z powodu wszystkich przyczyn jest zredukowana. Redukcja śmiertelności była największa u chorych otrzymujących chemioterapię w zagęszczonych dawkach” [24].

Biorąc pod uwagę, że 75% analizowanych badań randomizowanych zawierało ramię eksperymentalnej chemioterapii o zwiększonej intensywności, a prawie wszystkie przedziały ufności przekraczały punkt krytyczny ($RR = 1,0$), taki wniosek należy uznać za niewystarczająco udokumentowany.

Działania niepożądane

Stosowanie G-CSF może wiązać się z działaniami niepożądanymi, które powinny być brane pod uwagę. Ryzyko ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego jest zwiększone [25] w szczególności u starszych kobiet chorych na raka piersi otrzymujących chemioterapię adiuwantową i G-CSF (HR 2,1; 95%CI: 1,12; 4,08). Do mniej groźnych działań ubocznych należą bóle kostne u ok. 20% chorych [10].

Rewizja zaleceń

Problem niewłaściwego stosowania czynników wzrostu granulocytów u chorych otrzymujących chemioterapię scharakteryzowali ostatnio Thomas Smith — przewodniczący komitetu ASCO, opracowującego zalecenia w sprawie stosowania tych czynników, oraz Bruce Hillner [10]. Autorzy stwierdzają na podstawie doświadczeń amerykańskich

i publikowanych dowodów, że stosowanie G-CSF w celu zachowania planowego rytmu i dawek leczenia chorych na często występujące nowotwory z przerzutami nie jest uzasadnione dowodami i że należy zrewidować tę praktykę leczenia wspomagającego, która w USA kosztuje 3 500 USD za cykl leczenia i nie przynosi korzyści chorym. Od czasu zarejestrowania G-CSF na początku lat 90. nie wykonano żadnego badania prospektywnego porównującego taktykę zachowania dawek planowych chemioterapii dzięki stosowaniu G-CSF z taktyką redukcji dawek według spadku neutropenii u chorych na nowotwory z przerzutami. Większość porejstracyjnych badań klinicznych G-CSF miała charakter badań fazy IV lub „obserwacyjnych”, dokumentujących szerokie zastosowanie tych czynników, oraz badań zmierzających do wykazania korzyści z intensyfikacji chemioterapii dzięki stosowaniu czynników wzrostu. Badania populacyjne i rejestrowe w USA wykazują, że przeważająca większość zastosowań G-CSF jest niezgodna z zaleceniami ASCO. W szczególności jako nieuzasadnione dowodami należy uznać stosowanie G-CSF w profilaktyce gorączki w neutropenii po chemioterapii o niskim ryzyku tego powikłania oraz w leczeniu rozwiniętej neutropenii.

Ponadto formalne analizy ekonomiczne nie wykazały efektywności kosztowej G-CSF, ponieważ ich stosowanie nie wiąże się z wydłużeniem życia ani poprawą jego jakości w przypadkach zaawansowanej choroby nowotworowej [10].

Wnioski

Badania populacyjne, rejestrowe i ankietowe wskazują na znaczne odstępstwa stosowania G-CSF od kryteriów wymienionych w międzynarodowych rekomendacjach opartych na analizie dowodów klinicznych. Odstępstwa te dotyczą w szczególności stosowania G-CSF w sytuacjach, w których korzyści dla pacjenta z ich stosowania nie zostały udowodnione lub udowodniono, że ich nie ma, jak np. stosowanie G-CSF w celu zachowania planu leczenia zamiast redukcji dawek chemioterapii w chorobie zaawansowanej, stosowanie G-CSF w profilaktyce pierwotnej gorączki w neutropenii po chemioterapii o niskim ryzyku tego powikłania oraz leczenie rozwiniętej neutropenii.

Nie wykazano w sposób niebudzący zastrzeżeń metodycznych, aby stosowanie G-CSF wiązało się z obniżeniem śmiertelności chorych, nie wykazano też efektywności kosztowej ani poprawy jakości życia.

Dwa badania randomizowane u chorych na chłoniaki agresywne nie potwierdziły spodziewanej poprawy wyników leczenia z zastosowaniem zagęszczenia dawek chemioterapii, możliwego dzięki planowemu stosowaniu G-CSF.

Klasyfikacja programów chemioterapii z punktu widzenia ryzyka wystąpienia gorączki w neutropenii stosowana w rekomendacjach jest w znacznej części zdezaktualizowana i arbitralna, jak również względna i wymaga rewizji.

Postscriptum

W dniu 13 lipca 2015 r. ukazały się zalecenia ASCO, zaktualizowane po blisko 10 latach od publikacji ostatniej wersji, opracowane w oparciu o ocenę nowych dowodów, które pojawiły się w latach 2005–2014 [26]. Zidentyfikowano 66 publikacji, z których 41 odnosiło się do randomizowanych badań klinicznych. Publikacje spełniały następujące kryteria: populacja badana obejmowała dorosłych lub dzieci chorych na nowotwory, interwencja polegała na zastosowaniu G-CSF lub GM-CSF w celu zapobiegania lub leczenia gorączki w neutropenii u chorych leczonych z zastosowaniem chemioterapii, w celu podawania chemioterapii w zagęszczonym rytmie, mobilizacji komórek krwiotwórczych do transplantacji lub w leczeniu konsekwencji napromieniania. Wykluczono przeglądy, listy, artykuły opisowe oraz badania, w których ramiona randomizacji zawierały różne leki przeciwnowotworowe. Punkty końcowe badań obejmowały parametry odnoszące się do neutropenii i zakażeń, czasu wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz parametry związane z mobilizacją i transplantacją komórek.

Zasadnicze elementy aktualnych zaleceń są następujące:

Utrzymano próg 20-procentowego ryzyka gorączki w neutropenii zależnego od czynników związanych z pacjentem, chorobą i leczeniem jako minimalne kryterium wskazania do pierwotnej profilaktyki GN z zastosowaniem CSF, o ile nie jest dostępny program leczenia o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie, niewymagający stosowania CSF.

Utrzymano zalecenie pierwotnej profilaktyki u chorych otrzymujących chemioterapię w rytmie zagęszczonym, o ile jest ona właściwa w danym przypadku. W szczególności uznano, że dane dotyczące efektywności potwierdzają zastosowanie chemioterapii w zagęszczonym rytmie w leczeniu adiuwantowym chorych na raka piersi o wysokim ryzyku (jakość dowodów wysoka, siła rekomendacji mocna) oraz zastosowanie chemioterapii o wysokiej intensywności dawki (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) w przypadkach raka urotelialnego (jakość dowodów średnia, siła rekomendacji umiarkowana). Natomiast dane dotyczące wartości programów o zagęszczonym rytmie ze wspomaganiami CSF w przypadkach chłoniaków nie-Hodgkina uznano za ograniczone i rozbieżne i stwierdzono, że obecnie nie uzasadniają one zalecenia do rutynowego zastosowania (jakość dowodów wysoka, siła rekomendacji mocna).

Obniżono ocenę jakości dowodów do średniej, a siłę rekomendacji do umiarkowanej w odniesieniu do zalecenia profilaktyki pierwotnej u chorych na chłoniaki agresywne w wieku ≥ 65 lat, zwłaszcza z chorobami współistniejącymi, otrzymujących chemioterapię z założeniem wyleczenia (R-CHOP).

Dodano opcję zastosowania pleryksaforu (antagonista receptora CXCR4) do CSF jako metody zalecanej w mobi-

lizacji komórek krwiotwórczych do transplantacji (jakość dowodów wysoka, siła rekomendacji mocna).

Aktualne zalecenia dopuszczają stosowanie w profilaktyce różnych preparatów G-CSF, w tym postaci pegylowanej oraz produktów biopodobnych bez sprecyzowania kryteriów ich wyboru, poza stwierdzeniem, że obejmują one wygodę stosowania, koszty i sytuację kliniczną (np. plan leczenia, częstotliwość dawek chemioterapii).

Obecna wersja zaleceń ASCO zawiera modyfikacje racjonalizujące stosowanie CSF w profilaktyce gorączki w neutropenii w zakresie, w jakim pojawiły się nowe dowody wynikające z opublikowanych badań kontrolowanych.

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: walewski@coi.waw.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 14 lipca 2015 r.

Na podstawie wystąpienia podczas III Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory „Debaty onkologiczne”*, 10–11 kwietnia 2015 roku.

Piśmiennictwo

1. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity* 2010; 33: 657–670.
2. Mei J, Liu Y, Dai N i wsp. Cxcr2 and Cxcl5 regulate the IL-17/G-CSF axis and neutrophil homeostasis in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 974–986.
3. Stark MA, Huo Y, Burcin TL i wsp. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity* 2005; 22: 285–294.
4. Quartino AL, Karlsson MO, Lindman H i wsp. Characterization of endogenous G-CSF and the inverse correlation to chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer using population modeling. *Pharm Res* 2014; 31: 3390–3403.
5. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA i wsp. 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.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myeloid Growth Factors. Version 1. 2015; 30.06.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf.
7. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH i wsp. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187–3205.
8. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D i wsp. 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: 1715–1724.
9. Hicks LK, Bering H, Carson KR i wsp. The ASH Choosing Wisely campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood* 2013; 122: 3879–3883.
10. Smith TJ, Hillner BE. A way forward on the medically appropriate use of white cell growth factors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1584–1587.
11. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol* 2007; 18: 376–380.
12. Chiarotto JA, Dranitsaris G. Full-dose chemotherapy in early stage breast cancer regardless of absolute neutrophil count and without G-CSF does not increase chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2727–2731.
13. Wyleżół I, Snarski E, Markiewicz M i wsp. Comparison of benefits of early, delayed, and no administration of G-CSF after autologous peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients. *Ann Transplant* 2013; 18: 336–341.
14. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A i wsp. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381: 1817–1826.
15. Delarue R, Tilly H, Mounier N i wsp. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2013; 14: 525–533.
16. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L i wsp. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1845–1854.
17. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G i wsp. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD003039.
18. Potosky AL, Malin JL, Kim B i wsp. Use of colony-stimulating factors with chemotherapy: opportunities for cost savings and improved outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 979–982.
19. Krzemieniecki K, Sevela P, Erdkamp F i wsp. Neutropenia management and granulocyte colony-stimulating factor use in patients with solid tumours receiving myelotoxic chemotherapy — findings from clinical practice. *Support Care Cancer* 2014; 22: 667–677.
20. Kalinka-Warzocho E, Plazas JG, Mineur L i wsp. Chemotherapy treatment patterns and neutropenia management in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 360–367.
21. Chan KK, Siu E, Krahn MD i wsp. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus secondary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with diffuse aggressive lymphoma receiving curative-intent chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1064–1071.
22. Lathia N, Isogai PK, De Angelis C i wsp. Cost-effectiveness of filgrastim and pegfilgrastim as primary prophylaxis against febrile neutropenia in lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1078–1085.
23. Kansara R, Kumar R, Seftel M. Is primary prophylaxis with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) indicated in the treatment of lymphoma? *Transfus Apher Sci* 2013; 49: 51–55.
24. Lyman GH, Dale DC, Culakova E i wsp. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013; 24: 2475–2484.
25. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA i wsp. 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.
26. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH i wsp. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3199–3212.