

2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline.

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al., J Clin Oncol 24, 2006, 3187-3205.

Úvod: Práce předkládá aktualizovaná doporučení společnosti ASCO na užití hemopoetických kolonie stimulujících faktorů (CSF) z roku 2000.

Metodika: K vytvoření této práce byla analyzována data publikovaná v letech 1999 - 2005. Cílem práce byla formulace praktických doporučení založených na zlepšení přežití, kvality života, redukce toxicity a nákladů na léčbu.

Zásadní výsledky:

1. Primární profylaktické užití CSF (tj. u prvního a následujících chemoterapeutických (CHT) cyklů)

Pro intenzivní režimy, tj. s rizikem rozvoje FN $\geq 20\%$, jsou CSF potřebné a doporučovány (např. CHOP/CHOP-like režimy u starších pacientů s agresivním NHL). Pokud je však dostupný CHT režim se stejnou účinností a přitom nevyžadující užití CSF, zůstává tento „léčbou 1. volby“.

Primární profylaktické užití CSF by mělo být dále zváženo ve specifických situacích, kdy určité klinické faktory predisponují k větším komplikacím z prolongované neutropenie (např. věk > 65 let, špatný „performance status“, prodělaná epizoda FN, předchozí radioterapie (RT) rozsáhlého pole, vážné komorbidity). V těchto situacích je primární profylaxe CSF vhodná i při režimech s rizikem rozvoje FN $< 20\%$.

2. Sekundární profylaktické užití CSF

Sekundární profylaxe CSF je doporučena pro pacienty, kteří prodělali komplikovanou neutropenii v předchozím CHT cyklu, pokud by snížení dávky CHT mohlo způsobit zhoršení účinnosti onkologické léčby.

3. Terapeutické užití CSF

3.A. Terapeutické užití CSF u afebrilních neutropenických pacientů není doporučeno k rutinnímu používání.

3.B. Terapeutické užití CSF u pacientů s FN

CSF mají být zvažovány u pacientů s FN s vysokým rizikem rozvoje komplikací asociovaných s infekcí nebo špatnými prognostickými faktory. Vysoké riziko představuje např. očekávaná protrahovaná (> 10 dní) a hluboká ($< 0,1 \times 10^9/l$) neutropenie, věk > 65 let, nezvladatelné onkologické onemocnění, pneumonie, sepse, invazivní mykotická infekce. Výsledky studií ukazují, že při užití CSF dochází ke zkrácení období neutropenie grade 4, délky antibiotické (ATB) terapie a hospitalizace, avšak celkové přežití (OS), mortalita na FN a celková mortalita jsou stejné.

4. Užití CSF v rámci zvýšení intenzity CHT a zkrácení intervalů CHT cyklů

Užití CSF v této indikaci vede v některých specifických případech ke zlepšení výsledků onkologické léčby (např. CHOP-14 u difúzních agresivních NHL).

5. Užití CSF jako součást transplantace progenitorových buněk (PBPC)

Aplikace CSF v rámci mobilizace PBPC a jejich podávání po autologní PBPC je v současné době standardní postup. Užití CSF po autologní PBPC vede ke zkrácení doby hospitalizace a snížení celkových výdajů za léčbu. Naopak užití CSF po alogenní transplantaci má efekt na zkrácení délky absolutní neutropenie, ale nevede ke zkrácení doby hospitalizace, nemá ani vliv na snížení nákladů na léčbu a nevede ke snížení

spotřeby ATB. Je známo, že užití CSF po alogenní transplantaci zvyšuje incidenci těžké reakce štěpu proti hostiteli a zkracuje OS.

6. Užití CSF u pacientů s akutní leukémií (AL) a myelodysplastickým syndromem (MDS)

AML – indukční CHT: Několik studií ukázalo, že užití CSF má mírný vliv na zkrácení trvání neutropenie, pokud je zahájeno krátce po skončení indukční CHT. Výsledný efekt na délku hospitalizace a incidenci těžkých infekcí byl různý a nevelký, nebyl prokázán pozitivní vliv na dosažení remise, její trvání a OS. Užití CSF po indukční CHT je přijatelné, větší benefit mají pacienti starší 55 let.

AML - použití CSF v rámci „primingu“ leukemických buněk u AML není doporučeno.

AML - konsolidační CHT u pacientů v kompletní remisi: užití CSF je doporučeno po skončení konsolidační CHT v souvislosti s jeho vlivem na snížení incidence infekce a pravděpodobnosti hospitalizace u některých pacientů podstupujících intenzivní postremisní CHT. Není prokázán vliv na trvání CR nebo OS.

MDS - intermitentní aplikace CSF může být zvažována u pacientů s těžkou neutropenií a rekurentními infekcemi.

ALL – CSF jsou doporučeny po prvních dnech zahájení indukční CHT nebo 1. konsolidace za účelem zkrácení trvání neutropenie $< 1,0 \times 10^9/l$ o přibližně 1 týden. Je zde patrný méně jasný efekt na snížení incidence a trvání hospitalizace a rozvoj infekce. Nemá vliv na trvání doby bez příznaků nemoci (DFS) nebo OS. CSF mohou být také aplikovány společně s udržovací léčbou.

AML v relapsu – CSF mohou být užity u refrakterního nebo relabujícího onemocnění uváženě, jelikož jediný očekávaný benefit je zkrácení neutropenie o pár dní.

7. Užití CSF u pacientů léčených RT s/bez současné CHT

Užití CSF není doporučeno u pacientů léčených konkomitantní CHT a RT, obzvláště zářených na mediastinum. Je indikováno u pacientů podstupujících samotnou RT, jestliže lze očekávat možné zdržení RT v souvislosti s rozvojem neutropenie.

8. Užití CSF u starších pacientů

Profylaktická aplikace CSF může být podávána u pacientů ≥ 65 let s difúzním agresivním NHL léčených kurativní CHT (CHOP nebo agresivnější režimy) s cílem snížení incidence FN a infekcí.

9. Užití CSF u dětí

Stejně jako u dospělých jsou CSF uvážlivě indikovány v rámci primární profylaxe rozvoje FN, v rámci sekundární profylaxe nebo terapeuticky jsou CSF užívány u vysoce rizikových pacientů. Užití CSF u dětí s ALL, jejichž prognóza je excelentní, musí být zvažováno s velkou opatrností vzhledem k potenciálněmu riziku rozvoje sekundární myeloidní leukémie nebo MDS.

Zahájení, délka aplikace a dávkování CSF

CSF – aplikace CSF by měla být zahájena 24 - 72 hodin po skončení myelotoxické CHT, 24 - 120 hodin po skončení vysokodávkované CHT. Léčba má trvat do dosažení absolutního počtu neutrofilů nejméně 2 - 3x $10^9/l$. V rámci mobilizace PBPC se aplikace CSF zahajuje nejméně 4 dny před leukaferézou a pokračuje do poslední leukaferézy. Doporučené dávkování pro dospělé je 5 $\mu\text{g/kg/den}$ s.c. pro G-CSF a 250 $\mu\text{g/m}^2/\text{den}$ s.c. pro GM-CSF. Pro mobilizaci PBPC může být preferováno dávkování 10 $\mu\text{g/kg/den}$. Dosud nebyla vytvořena žádná doporučení týkající se srovnání účinnosti a bezpečnosti G-CSF a GM-CSF.

Pegylovaná forma G-CSF (pegfilgrastim) – jednorázově 6 mg s.c. 24 hodin po skončení CHT. V současné době není indikována pro mobilizaci PBPC. Její

bezpečnost a účinnost nebyla ještě pevně stanovena u intenzivních CHT režimů. Neměla by se aplikovat dětem vážícím < 45 kg.

Interpretace a závěry: Redukce výskytu FN je významným faktorem, který opravňuje užití CSF v primární profylaxi, pokud je riziko rozvoje FN $\geq 20\%$ a není dostupný žádný jiný stejně efektivní CHT režim nevyžadující užití CSF. Primární profylaxe FN by měla být dále zvážena u pacientů s rizikem rozvoje FN < 20 %, u kterých určité klinické faktory predisponují k větším komplikacím z prolongované neutropenie. Použití CSF dovoluje zvýšení intenzity a/nebo zkrácení intervalů mezi cykly CHT režimu. Sekundární profylaxe CSF je indikována v případě již prodělané FN v předchozím cyklu CHT, kdy redukce dávek CHT by mohla mít vliv na její účinnost. Terapeuticky jsou CSF indikovány u pacientů s FN s vysokým rizikem rozvoje komplikací asociovaných s infekcí nebo špatnými prognostickými faktory. Dále je užití CSF indikováno pro mobilizaci a autologní transplantaci PBPC, po TBI a ve specifických případech u AL a MDS ke zkrácení délky neutropenie.

Zpracovala: MUDr. Barbora Weinbergerová, Interní hematologická klinika FN Brno