

Súčasná odporúčania na liečbu rastovými faktormi granulocytopoézy

MUDr. Michal Chovanec

II. onkologická klinika LF UK, Národný onkologický ústav, Bratislava

V liečbe pacientov s malígnymi nádorovými ochoreniami je dnes možné použiť spektrum rôznych chemoterapeutických režimov, ktorých efektivita je limitovaná toxicitou cytostatickej liečby. Jedným z významne limitujúcich faktorov je myelotoxicita protinádorovej liečby, ktorá môže nepriaznivo ovplyvniť priebeh onkologickej liečby, dochádza k odkladom liečby, redukcii dávok a k novej kompromitácii liečebného efektu. V článku sa budeme venovať liečbe rastovými faktormi s ovplyvnením granulocytopoézy (filgrastim, pegfilgrastim), posledným odporúčaniam na ich administráciu a ich vplyvu na onkologickú liečbu súčasnosti.

Kľúčové slová: myelotoxicita, febrilná neutropénia, G-CSF, filgrastim, pegfilgrastim.

Current recommendations for the treatment of growth factors granulocytopoiesis

There is vast spectrum of chemotherapeutic regimens we are able to administer patients with malignant tumors, but the effectivity of chemotherapy is limited by toxicity of cytostatic agents. One of the most limiting factors in systemic treatment is myelotoxicity, which can unfavourably influence treatment course with treatment delays, dose reductions and possibly compromise treatment outcome. This article will discuss treatment with granulocytopoiesis colony stimulating factors (filgrastim, pegfilgrastim), latest recommendations for administration and their impact on present oncological treatment.

Key words: myelotoxicity, febrile neutropenia, G-CSF, filgrastim, pegfilgrastim.

Via pract., 2013, 10(6): 229–231

Úvod

Onkologická liečba v súčasnosti ponúka množstvo možností intervencie pri nádorových chorobách. Antineoplastická liečba však v mnohých ohľadoch predstavuje riziká, ak vezmeme do úvahy široké spektrum toxických účinkov ponúkaných liekov. Jedným z problémov, ktorým čelí terapeut, je vyrovnanie sa s hematologickou toxicitou (myelotoxicitou) onkologickej liečby. Myelosupresívny efekt spôsobený chemoterapeutikami je charakterizovaný poklesom krvných elementov s následným ovplyvnením imunitného systému, červenej krvnej zložky a hemostázy. Tieto okolnosti môžu viesť k život ohrozujúcim infekciám, anémii a trombocytopénii s možnou fatálnou hemorágiou. Jedným z cieľov podpornej liečby v onkológii je preto minimalizovať účinky myelosupresívneho efektu chemoterapie, či predchádzať komplikáciám vyplývajúcim z myelosupresie. V článku sa budeme venovať problematike použitia granulocytárných rastových faktorov a ich vplyvu na priebeh onkologickej liečby.

Pôvod a funkcia

K rozvoju podpornej liečby u pacientov s myelosupresívnym efektom chemoterapie prispel fakt, že v roku 1983 bol objavený a purifikovaný myšací G-CSF (granulocytové kolónie stimulujúci faktor) (1). G-CSF, známy aj ako kolónie stimulujúci faktor 3 (CSF3), je glykoproteín, ktorý stimuluje kostnú dreň na produkciu granulocytov a ich vypúšťanie do periférnej krvi. Z pohľadu funkcie ho môžeme

označiť za cytokín, má hormonálnu aktivitu a je produkovaný rôznymi tkanivami (endotel, makrofágy a ďalšie imunitné bunky). G-CSF stimuluje prežitie, proliferáciu, diferenciáciu a funkciu neutrofilných prekurzorov a zrelých neutrofilov.

Gén pre G-CSF je lokalizovaný na 17 chromozóme a je zodpovedný za vznik dvoch rôznych polypeptidov, ktoré dávajú základ na vznik dvoch typov glykoproteínov s G-CSF aktivitou (2). G-CSF reguluje rast a dozrievanie granulocytov prostredníctvom signálnych dráh Janus kináza (JAK)/signálny transduktor a aktivátor transkripcie (STAT), Ras/mitogén – aktivovaná proteín kináza (MAPK) a fosfatidylinozitol 3-kináza (PI3K)/proteín kináza B. Na povrchu prekurzorových buniek v kostnej dreni nachádzame G-CSF receptor, ktorý po stimulácii spúšťa proliferáciu a diferenciáciu buniek na zrelé granulocyty a je účinný spúšťač mobilizácie hematopoetických kmeňových buniek z kostnej drene do periférnej krvi (3).

Na terapeutické použitie je účinnejšia z dvoch humánných glykoproteínových foriem G-CSF vytváraná rekombinantnou DNA technológiou a vzniká analóg pod názvom filgrastim. Pegfilgrastim je pegylovaná forma filgrastimu, ktorá má polčas rozpadu 15 – 80 hodín (filgrastim 3 – 4 hodiny).

Myelotoxický potenciál chemoterapie a febrilná neutropénia

Existuje mnoho chemoterapeutických režimov s rôznym potenciálom myelotoxického účinku. Prehľad najčastejších režimov so zvýšeným

rizikom vzniku febrilnej neutropénie uvádzame v tabuľke 1, pričom riziko jej vzniku je ovplyvnené nielen použitým režimom, ale aj výškou dávky. Febrilnú neutropéniu definujeme ako vzostup axilárnej telesnej teploty nad 38,3 °C alebo 38 °C počas 1 hodiny, kým absolútny počet neutrofilov je menší ako $0,5 \times 10^9$ alebo menší ako 1×10^9 s očakávaným poklesom v najbližších troch dňoch. Febrilná neutropénia je závažný problém, ktorý limituje dávku chemoterapie, vyžaduje širokospektrálnu antibiotickú liečbu s prolongovanou hospitalizáciou a takto ovplyvňuje a kompromituje výsledok onkologickej liečby. Mortalita u pacientov s febrilnou neutropéniou dosahuje 5 – 20 %, ak je v iniciálnom klinickom obraze septický šok, presahuje 50 % a v prípade, že dôjde k oddialeniu začatia širokospektrálnej antibiotickej liečby, sú pacienti ohrození až 70 % mortalitou (4). U väčšiny pacientov so solídnymi nádormi liečených konvenčnou chemoterapiou je trvanie neutropénie krátke (do 5 dní) a riziko vzniku febrilnej neutropénie je zväčša do 20 %. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať pacientom vo vyššom veku, pacientom s urémiou či v liečbe kortikoidmi, kde nemusia byť typické príznaky infekcie a prvým prejavom je až septický šok.

Granulocytárne rastové faktory v klinickej praxi

Filgrastim a pegfilgrastim sú dva dôverne známe preparáty používané v klinickej praxi a schválené FDA (U.S. Food and Drug Administration) na použitie prevencie vzniku

neutropénie indukovanej chemoterapiou. Ďalší preparát sargramostim (granulocyty-makrofágové kolónie stimulujúci faktor – GM-CSF) je limitovaný na použitie v špecifických situáciách po indukčnej chemoterapii pri akútnej myeloblastovej leukémii a pri myeloblastivných režimoch. Väčšina dostupných údajov z prebehnutých klinických štúdií je však z použitia G-CSF.

Stanovenie rizika a profylaktické použitie

Pri terapeutickom použití G-CSF je potrebné zhodnotiť riziko vzniku febrilnej neutropénie (FN) pred prvým cyklom chemoterapie. V hodnotení rizika berieme do úvahy typ ochorenia, chemoterapeutický režim (výška dávky, dávkovo denzný režim), rizikové faktory zo strany pacienta (vek nad 65 rokov, predliečenie chemoterapiou alebo rádioterapiou, preexistujúca neutropénia, nízky performans status, komorbidity) a liečebný zámer (kuratívna/adjuvantná liečba, liečba zameraná na predĺženie prežívania, liečba symptómov). Na podklade týchto rizikových faktorov pacientov stratifikujeme do skupiny s vysokým rizikom (> 20 % riziko FN), intermediárnym rizikom (10 – 20 % riziko FN) a nízkym rizikom (< 10 % riziko FN) (6).

U pacientov s vysokým rizikom febrilnej neutropénie sa profylaktické použitie G-CSF odporúča. Odporúčanie je založené na výsledkoch viacerých randomizovaných štúdií, ktoré dokumentujú, že riziko vzniku febrilnej neutropénie je signifikantne redukované pri profylaktickom použití G-CSF. Na ilustráciu, v jednej z týchto štúdií znížil pegfilgrastim incidenciu FN na 1 % oproti placebo (17 %) (7). U pacientov s vysokým rizikom vzniku FN sa preto odporúča profylaktické podanie G-CSF bez ohľadu na to, či ide o kuratívnu liečbu, liečbu predlžujúcu prežitie alebo liečbu symptómov.

Pacientov s intermediárnym rizikom vzniku FN je potrebné posúdiť vždy individuálne a zvážiť pomer rizika a benefitu v konkrétnom prípade. Berieme do úvahy jednotlivé rizikové faktory zo strany pacienta, pravdepodobnosť rozvoja FN a jej možné dôsledky. Ak sa snažíme len predĺžiť prežívanie alebo zmierniť symptómy ochorenia, použitie G-CSF je vždy otáznave. Ak sú rizikové faktory zo strany pacienta priaznivé, prípadne vieme ponúknuť chemoterapiu s nižším myelotoxickým účinkom, vtedy uvažujeme skôr o nepodaní rastového faktora, v opačnom prípade však podanie má význam.

Pacienti s nízkym rizikom vzniku FN sa nepovažujú za vhodných na podpornú liečbu G-CSF, avšak v prípade, že liečime kuratívnu

Tabuľka 1. Prehľad chemoterapeutických režimov s myelotoxickým potenciálom a rizikom vzniku febrilnej neutropénie > 20 % (5)

Karcinóm močového mechúra	MVAC (metotrexát, voinblastín, doxorubicín, cisplatina) TC (paklitaxel, cisplatina)
Karcinóm prsníka	TAC (docetaxel, doxorubicín, cyklofosfamid) Dávkovo denzný AC/T (doxorubicín, cyklofosfamid, paklitaxel)
Karcinóm krčka maternice	TC (paklitaxel, cisplatina)
Karcinóm žalúdka	DCF (docetaxel, cisplatina, fluorouracil)
Karcinóm hlavy a krku	paklitaxel, ifosfamid, cisplatina
Non-Hodgkinov lymfóm	CHOP-14 ICE RICE DHAP (dexametazón, cisplatina, cytarabín)
Nemalobunkový karcinóm pľúc	DC (docetaxel, karboplatina)
Karcinóm ovária	topotekan
Sarkóm	MAID (mesna, docorubicín, ifosfamid, etoposid) Doxorubicín, ifosfamid
Malobunkový karcinóm pľúc	CAE (cyklofosfamid, doxorubicín, etoposid) topotekan
Testikulárny karcinóm	VIP (vinblastín, ifosfamid, cisplatina) TIP (paklitaxel, ifosfamid, cisplatina) T-BEP (paklitaxel, bleomycín, etoposid, cisplatina)

chemoterapiou a následky vzniknutej FN môžu byť fatálne, je vhodné liečbu G-CSF podať (8).

Osobitná situácia vzniká u pacientov s nižším rizikom, kde dôjde k vzniku FN po prvom cykle chemoterapie a v pláne je podanie ďalších cyklov s rovnakými dávkami cytostatík. V takomto prípade pacienta považujeme za vysoko rizikového a je potrebné mu v ďalších cykloch aplikovať profylaktickú liečbu G-CSF. Podľa skúseností z NOÚ pacienti s testikulárnymi nádormi benefitujú z profylaktickej liečby pegfilgrastimom aj v prípade, že ide o intermediárne riziko a takáto profylaktická liečba je im aplikovaná štandardne.

Terapeutické podanie G-CSF

Podľa metaanalýzy z 13 štúdií, kde bolo zaradených 1 518 pacientov (9), bolo dokázané, že terapeutické podanie G-CSF síce viedlo k skráteniu obdobia neutropénie, skrátilo čas hospitalizácie, ale neukázalo sa, že by terapeutické podanie rastového faktora zlepšilo celkové prežívanie. Preto by pacienti užívajúci filgrastim (prípadne sargramostim) mali v jeho podávaní pokračovať. Tí, čo v profylaxii dostali pegfilgrastim, by už ďalšiu liečbu filgrastimom dostávali nemali vzhľadom na protrahovaný účinok pegfilgrastimu, kde sa nedokázal benefit v ďalšom podávaní filgrastimu v terapeutickom poňatí. Pacientom, ktorí profylakticky nedostali G-CSF podľa konsenzu NCCN (National Comprehensive Cancer Network) hodnotíme riziko pre infekčné komplikácie a zlý klinický výstup. Medzi rizikové faktory tu radíme vek nad 65 rokov, sepsu, ťažkú neutropéniu (< 0,1 x 10⁹), očakávanú prolongovanú neutropéniu (viac ako 10 dní), pneumóniu, invazívnu fungálnu infekciu, inú klinicky závažnú

infekciu alebo predchádzajúcu epizódu FN (6). Podanie rastového faktora je potrebné zvážiť, ak je prítomný jeden z rizikových faktorov.

Štandardom v dávkovaní je pri filgrastime 5 ug/kg začatých v deň 1 – 3 od ukončenia cyklu chemoterapie a následne denne, kým nie je dosiahnutá normálna hladina neutrofilov. Pegfilgrastim vzhľadom na jeho protrahovaný účinok jednorazovo aplikujeme 6 mg v deň 1 – 3 po ukončení cyklu chemoterapie a následné podanie by malo byť po troch týždňoch po ďalšom cykle chemoterapie (8, 10). Dohodou bolo stanovené, že ak to vyžaduje klinický stav pacienta a liečebný režim, je možné pegfilgrastim podať aj v dvojtýždňových intervaloch (11).

Záver

Úloha rastových faktorov stimulujúcich granulocytárne kolónie bielej krvnej zložky je v onkologickej liečbe nezastupiteľná. S ich použitím sa dosiahol, že aj myelotoxické režimy chemoterapie je možné pacientom podávať s minimalizáciou rizika vzniku febrilnej neutropénie a takto zabrániť fatálnym komplikáciám cytotoxickej liečby. Takýmto spôsobom sme schopní maximalizovať efektivitu chemoterapie a s podporou rastových granulocytárných faktorov dosiahnuť čo najlepší terapeutický efekt. Je nutné poznamenať, že liečba G-CSF sa riadi pravidlami, ktoré vyplývajú z realizovaných klinických štúdií a poskytujú onkológovi návod na racionálnu podpornú liečbu G-CSF.

Práca bola podporená grantom Agentúry pre podporu výskumu a vývoja č. APVV-0016-11 a grantom Univerzity Komenského č. UK/470/2012.

Literatúra

1. Metcalf D. The granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Science* 1985; 229(4708): 16–22.
2. Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, et al. Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor. *Nature* 1986; 319(6052): 415–418.
3. Thomas J, Liu F, Link DC. Mechanisms of mobilization of hematopoietic progenitors with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol* 2002; 9(3): 183–189.
4. Kurderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006; 106(10): 2258–2266.
5. Crawford J, Caserta C, Roila F, et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice guidelines for the applications. *Ann Oncol*. 2010; 21(5): 249.
6. Crawford J, Armitage J, Balducci L, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Myeloid growth factors. Version 1.2013. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2013: MS 1-7.
7. Voegl 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(6):1178–1184.
8. Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health* 2008; 11(2): 172–179.
9. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy – induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4198–4214.
10. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14(1): 29–35.
11. Watanabe T, Tobiani K, Shibata T, et al. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHP14 for untreated indolent B-cell non Hodgkin's lymphoma. JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(30): 3990–3998.

MUDr. Michal Chovanec

*II. onkologická klinika LF UK, Národný
onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
michal.chovanec1@gmail.com*
