



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Profilaktyka neutropenii u pacjentów w wieku podeszłym****Prophylaxis of neutropenia in elderly patients****Justyna Dziętczenia***

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Kuliczkowski, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 17.01.2013

Zaakceptowano: 25.01.2013

Dostępne online: 16.03.2013

Słowa kluczowe:

- neutropenia
- gorączka neutropeniczna
- czynniki wzrostu granulocytów

Keywords:

- Neutropenia
- Neutropenic fever
- Granulocyte colony-stimulating factor

A B S T R A C T

Chemotherapy-induced neutropenia is a major dose-limiting toxicity of systemic cancer chemotherapy and can lead to fever and life-threatening infections. Complications of cytotoxic chemotherapy are more common in older patients than in younger. Prospective trials in older patients with lymphomas or solid tumors have found that age is a risk factor for chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia. Granulocyte colony-stimulating factors reduce the duration of neutropenia and its febrile complications, frequency of hospitalization and using of therapeutic antibiotics in patients with hematological malignancies. Prophylaxis of neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors makes treatment with optimal-dose chemotherapy possible, especially in the elderly patients.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Neutropenia i gorączka neutropeniczna

Neutropenia to stan, który polega na obniżeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC; *Absolute Neutrophil Count*) we krwi do wartości poniżej $1,5 \times 10^9/l$. Według klasyfikacji CTC-NCI (*Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute*), można wyróżnić cztery stopnie neutropenii: I – łagodna ($ANC < 2,0 \times 10^9/l$), II – umiarkowana ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$), III – ciężka ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$), IV – bardzo ciężka ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) [1]. Neutropenia jest jednym z najczęściej występujących powikłań w trakcie leczenia cytostatycznego u pacjentów

z nowotworami hematologicznymi i jednocześnie najważniejszym czynnikiem, który ogranicza możliwość jej stosowania. Pojawia się u ok. 25–40% pacjentów rozpoczynających chemioterapię, natomiast u chorych leczonych wcześniej schematami mielotoksycznymi ryzyko wystąpienia neutropenii wynosi prawie 100% [2]. Częstość neutropenii oraz stopień jej nasilenia zależą od rodzaju nowotworu i jego zaawansowania, nacieku szpiku kostnego, schematu stosowanego leczenia cytostatycznego (dawka cytostatyków, częstotliwość leczenia) oraz ogólnego stanu biologicznego pacjenta (wiek, choroby współistniejące, stan odżywienia). Populacją najbardziej narażoną na pojawienie się neutropenii i związanych

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego wyb. Pasteura 4, 50-367 Wrocław. Tel.: +717842755; fax: +717840112.

Adres email: justynadzieczenia@go2.pl.

z nią powikłań, zwłaszcza infekcyjnych, są chorzy w wieku podeszłym [3].

Gorączkę neutropeniczną (FN; *Febrile Neutropenia*) rozpoznaje się, w przypadku gdy temperatura w jamie ustnej wynosi powyżej 38,5°C w pojedynczym pomiarze lub w dwóch pomiarach w ciągu dwóch godzin osiąga wartość powyżej 38,0°C przy towarzyszącej liczbie neutrofilii poniżej $0,5 \times 10^9/l$ lub jeśli przewidywany jest dalszy spadek liczby neutrofilii poniżej $0,5 \times 10^9/l$ [4]. FN jest najczęstszą konsekwencją neutropenii u pacjentów poddawanych chemioterapii. Całkowity odsetek śmiertelności w przebiegu FN wynosi ok. 5% u chorych z guzami litymi, natomiast w przypadku niektórych nowotworów hematologicznych osiąga wartość ok. 11%. Rokowanie jest zdecydowanie gorsze u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem bakteryjnym. Śmiertelność wzrasta do 18% u chorych z bakteriami Gram(-) oraz do ok. 5% przy infekcji patogenami Gram(+) [5, 6]. Skala MASCC (*The Multinational Association for Supportive Care*) pozwala na ocenę ryzyka infekcji w przebiegu neutropenii u pacjentów leczonych przeciwnowotworowo. Liczba punktów > 21 wg skali MASCC wiąże się z małym ryzykiem powikłań infekcyjnych i z odsetkiem śmiertelności ok. 3%. W przypadku liczby punktów < 15 ryzyko zakażeń jest wysokie, a odsetek śmiertelności z nimi związany wynosi 36% [7, 8]. Skala MASCC przedstawiona została w tabeli I.

Według wytycznych Grupy Roboczej EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) można wyróżnić trzy zasadnicze grupy ryzyka wystąpienia FN: I – duże ryzyko (FN > 20%), II – pośrednie ryzyko (FN 10–20%), III – małe ryzyko (FN < 10%). Do czynników, które zwiększają ryzyko wystąpienia FN, należą: wiek > 65 lat, zaawansowana choroba nowotworowa, wcześniejszy epizod FN, zły stan ogólny, obecność schorzeń współistniejących, płeć żeńska, stężenie hemoglobiny poniżej 12 g/dl, zajęcie szpiku kostnego przez nowotwór, czynne ogniska zapalne, stosowanie skojarzonej chemio- i radioterapii, $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ przed rozpoczęciem leczenia [9].

Chemioterapia u pacjentów powyżej 65. roku życia

Powikłania chemioterapii pod postacią mielosupresji, uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego,

kardiotoksyczności czy też obwodowej polineuropatii częściej dotyczą pacjentów, którzy ukończyli 65. rok życia, aniżeli chorych młodszych. Pojawienie się wyżej wymienionych działań niepożądanych często prowadzi do przerwania terapii lub redukcji dawek cytostatyków, co wpływa niekorzystnie na skuteczność prowadzonego leczenia. Nasiłenie toksyczności cytostatyków u osób starszych związane jest ze zmniejszoną zdolnością komórek do naprawy DNA [10]. Zredukowana pula hematopoetycznych komórek macierzystych w szpiku kostnym i jednocześnie trudniejsza mobilizacja tych komórek ze szpiku do krwi obwodowej wiąże się z dłuższym okresem odnowy po chemioterapii w populacji powyżej 65. roku życia, co ma bezpośredni związek z wydłużonym czasem trwania neutropenii [11]. Przyspieszona destrukcja i mniejsza ilość aktywnie proliferujących komórek błon śluzowych zwiększa ryzyko ich uszkodzenia po terapii przeciwnowotworowej. Rezerwy fizjologiczne wszystkich układów są zredukowane u chorych w wieku podeszłym, co przyczynia się do powikłań, takich jak kardiomiopatia czy neurotoksyczność [12]. Wiek ma także wpływ na farmakokinetykę leków przeciwnowotworowych oraz ich metabolitów. Doustne cytostatyki mogą wykazywać słabszy efekt w związku ze zmniejszoną powierzchnią absorpcyjną przewodu pokarmowego i słabszą perystaltyką jelit [13]. Badania autopsyjne wykazały, że liczba czynnych hepatocytów wątroby ulega redukcji od 20 do 50% w wieku 80 lat, czego konsekwencją jest utrata enzymów uczestniczących w metabolizowaniu leków, co również przyczynia się do zwiększenia toksyczności terapii przeciwnowotworowej [14]. W związku ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową u pacjentów w wieku podeszłym dawki cytostatyków wykazujących działanie nefrotoksyczne wymagają odpowiedniej redukcji [15]. Zmiany fizjologiczne oraz związane z nimi konsekwencje chemioterapii u pacjentów w wieku podeszłym przedstawiono w tabeli II.

Istotnym problemem klinicznym u pacjentów powyżej 65. roku życia jest obecność schorzeń współistniejących. Do najczęściej występujących należą przewlekłe choroby układu krążenia i układu oddechowego (choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność krążenia, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa). Perspektywne badania kliniczne wykazały niekorzystny wpływ schorzeń współistniejących na bezpieczeństwo i skuteczność chemioterapii u starszych pacjentów [16]. Ponadto obecność chorób przewlekłych często uniemożliwia udział osób w wieku podeszłym w badaniach klinicznych.

Wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka neutropenii u pacjentów z rozrostami hematologicznymi poddawanych chemioterapii. Wykazano, że u chorych powyżej 60. roku życia z chłoniakami nieziarniczymi (NHLs; *Non Hodgkin Lymphomas*) leczonych schematem CHOP (doxorubicyna, winkrystyna, cyklofosamid, prednizon) częściej stwierdzano neutropenię stopnia czwartego oraz gorączkę neutropeniczną aniżeli w grupie pacjentów młodszych [17].

Populacja pacjentów starszych leczonych przeciwnowotworowo wymaga szczególnej uwagi w związku ze zwiększonym ryzykiem toksyczności stosowanej terapii. Należy więc dążyć do maksymalnego zminimalizowania działań niepożądanych cytostatyków, co pozwoli na prowadzenie skutecznego i bezpiecznego leczenia.

Tabela I – Skala MASCC
Table I – MASCC risk-index score

Oceniany czynnik	Liczba punktów
Objawy choroby nieobecne lub słabo nasilone	5
Bez obniżonego ciśnienia	5
Brak przewlekłej choroby płuc	4
Guz lity lub brak przebytej infekcji grzybiczej w wywiadzie	4
Prawidłowe nawodnienie	3
Objawy choroby średnio nasilone	3
W momencie wystąpienia gorączki chory ambulatoryjny	3
Wiek poniżej 60. roku życia	2

Tabela II – Zmiany fizjologiczne i konsekwencje chemioterapii u pacjentów w wieku podeszłym z chorobą nowotworową
Table II – Physiologic changes and consequences of chemotherapy in elderly patients with cancer

Stan fizjologiczny	Konsekwencje chemioterapii
Wolniejsze procesy naprawcze DNA	Wydłużona toksyczność leków
Zredukowana liczba komórek macierzystych szpiku	Wolniejsza odnowa hematologiczna
Zredukowane rezerwy narządowe	Większe ryzyko uszkodzenia narządów
Zredukowana powierzchnia wchłaniania przewodu pokarmowego	Zmniejszone wchłanianie leków
Większa skłonność do anemii	Zwiększone stężenie leków we krwi
Zredukowana masa wątroby	Zredukowany metabolizm leków
	Ryzyko hepatotoksyczności
	Zredukowane wydalanie leków
Zredukowana liczba czynnych nefronów	Ryzyko nefrotoksyczności

Czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów

Czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSFs; *Granulocyte-Colony Stimulating Factors*) przyspieszają produkcję granulocytów obojętnochłonnych, jak również ich przedostawanie się ze szpiku kostnego do krwi obwodowej. G-CSF zastosowany w pojedynczej dawce (5 µg/kg) u zdrowej dorosłej osoby powoduje w ciągu 12–24 godzin pięciokrotny wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi [18]. G-CSFs stosowane w neutropenii po chemio- i radioterapii skracają okres jej trwania, zmniejszają ryzyko powikłań infekcyjnych oraz konieczność stosowania antybiotyków dożylnych. Leczenie wspomagające z użyciem G-CSFs pozwala na prowadzenie optymalnej terapii przeciwnowotworowej bez konieczności redukcji dawki i wydłużania okresu pomiędzy cyklami chemioterapii u pacjentów z guzami litymi oraz nowotworami hematologicznymi. Ma to szczególne znaczenie w przypadku osób w wieku podeszłym, które są w większym stopniu narażone na neutropenię, jak również w sytuacji, kiedy terapia ma z założenia charakter radykalny. Pierwsze badania wskazujące na skuteczność G-CSFs w profilaktyce neutropenii po chemioterapii dotyczyły pacjentów z rakiem płuca leczonych schematami mielosupresyjnymi (ryzyko neutropenii ok. 60%) [19].

Stosowanie G-CSFs u pacjentów z chorobami nowotworowymi może mieć charakter profilaktyki pierwotnej lub wtórnej. Według rekomendacji EORTC, profilaktyka pierwotna, która polega na podaniu G-CSF po pierwszym cyklu chemioterapii, dotyczy sytuacji, gdy ryzyko pojawienia się gorączki neutropenicznej jest równe lub wyższe niż 20% bądź gdy wynosi 10–20% i obecne są dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak: wiek > 65. rż., zaawansowana choroba nowotworowa czy też niska liczba granulocytów obojętnochłonnych przed leczeniem. Profilaktyka wtórna obejmuje stosowanie G-CSF u pacjentów, u których po pierwszym cyklu chemioterapii wystąpiła gorączka neutropeniczna [9].

Aktualnie stosowane są trzy typy rekombinowanego ludzkiego G-CSF: filgrastim, lenograstim (forma glikolizowana) oraz pegfilgrastim (forma pegylowana, o przedłużonym czasie działania).

Profilaktyka neutropenii u pacjentów w wieku podeszłym

Neutropenia to jedno z najczęściej występujących powikłań chemioterapii. Populacja pacjentów starszych poddawanych

leczeniu przeciwnowotworowemu wykazuje większe ryzyko wystąpienia neutropenii aniżeli chorzy młodszy. Dłuższy jest również czas utrzymywania się niskiego poziomu granulocytów, czego konsekwencją mogą być zagrażające życiu infekcje, hospitalizacje, stosowanie dożylnych antybiotyków oraz leków przeciwgrzybiczych. Neutropenia prowadzi także do zredukowania intensywności chemioterapii, co niewątpliwie niekorzystnie wpływa na wyniki leczenia pacjentów. Profilaktyczne zastosowanie G-CSFs u starszych chorych umożliwia prowadzenie optymalnej terapii w pełnych dawkach terapeutycznych [20].

Częstość powikłań związanych z neutropenią w populacji pacjentów z NHLs w wieku podeszłym leczonych schematem CHOP stała się tematem licznych badań. Toksyczność hematologiczna pod postacią neutropenii i gorączki neutropenicznej stwierdzona została u ponad 50% pacjentów powyżej 65. roku życia [21, 22]. Najczęściej do neutropenii dochodziło w czasie pierwszych cykli chemioterapii [23]. Lugtenburg i wsp. poddali analizie 1113 pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem rozlanym z dużych limfocytów B (DLBCL; *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*) leczonych schematem CHOP w skojarzeniu z rytuksymabem. Chorzy otrzymywali chemioterapię w cyklach 14-dniowych (R-CHOP-14) lub w cyklach 21-dniowych (R-CHOP-21). Badana populacja podzielona została na dwie grupy wiekowe powyżej i poniżej 65. roku życia. Przed rozpoczęciem leczenia oceniano ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej. W grupie otrzymującej R-CHOP-14 ryzyko FN \geq 20% stwierdzono u 78% młodszych chorych i u 80% starszych chorych. 14% pacjentów poniżej 65. roku życia i 19% pacjentów powyżej 65. roku życia nie otrzymywało pierwotnej profilaktyki G-CSF. W grupie leczonej R-CHOP-21 ryzyko FN \geq 20% wykazano u 52% młodszych chorych i u 71% starszych chorych, 61% młodszych i 47% starszych chorych nie podawano profilaktycznie G-CSF. U pacjentów powyżej 65. roku życia leczonych R-CHOP-14 i R-CHOP-21 odsetek powikłań pod postacią toksyczności hematologicznej i zdarzeń niehematologicznych był znacząco wyższy aniżeli w młodszej populacji (48% i 35% vs 16% i 26%). Odsetek nieplanowanych hospitalizacji był niższy u pacjentów młodszych, natomiast główną ich przyczyną u wszystkich chorych była gorączka neutropeniczna, która częściej występowała u chorych starszych. Ponad połowa pacjentów wymagających hospitalizacji nie otrzymywała pierwotnej profilaktyki G-CSF. Chemioterapię przerywano częściej w populacji pacjentów starszych, a zasadniczym tego powodem były powikłania hematologiczne, w tym przede wszystkim neutropenia.

W analizowanej grupie pacjentów chorzy, u których zastosowano w profilaktyce neutropenii G-CSF, otrzymywali czynnik wzrostu granulocytów kolejno przez 5 dni [24].

W profilaktyce neutropenii u pacjentów starszych można stosować G-CSF zarówno w formie glikolizowanej, jak i w postaci pegylowanej. Morrison VA i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę chorych z guzami litymi i chłoniakami nieziarniczymi leczonych chemioterapią w cyklach 3–4-tygodniowych. W profilaktyce neutropenii u chorych stosowano filgrastim lub pegfilgrastim. Zaobserwowano, że pacjenci, którzy otrzymywali filgrastim, częściej wymagali wydłużenia okresu pomiędzy cyklami leczenia. Częstość występowania FN była niższa w grupie z profilaktycznym podawaniem pegfilgrastimu w porównaniu z grupą, w której stosowano filgrastim (4,7% vs 6,5%) [25]. Balducci L i wsp. w populacji pacjentów powyżej 65. roku życia z nowotworami litymi (rak płuca, jajnika, sutka) i NHLs analizowali skuteczność pegfilgrastimu po pierwszym cyklu chemioterapii. Chorzy byli randomizowani do dwóch grup: pierwsza grupa otrzymywała pegfilgrastim profilaktycznie po pierwszym cyklu chemioterapii, w drugiej grupie stosowano pegfilgrastim w zależności od decyzji lekarza (najczęściej po wystąpieniu neutropenii stopnia 3. lub 4.). Zarówno u pacjentów z guzami litymi, jak i u chorych z NHLs ryzyko wystąpienia FN było znacząco niższe w przypadku zastosowania pegfilgrastimu 24 godz. po zakończeniu chemioterapii. Rzadziej zdarzały się również przypadki neutropenii stopnia 3. i 4. Konsekwentnie, pacjenci, u których stosowano pegfilgrastim w profilaktyce pierwotnej, nie wymagali hospitalizacji i dożylnego podawania antybiotyków tak często jak chorzy, u których pegfilgrastim podawany był po wystąpieniu neutropenii [26].

W grupie pacjentów z nawrotową lub oporną postacią chłoniaka Hodgkina (HL; *Hodgkin Lymphoma*) i NHLs leczonych etopozydem, cisplatyną, cytarbiną i metyloprednizolonem w odstępach trzytygodniowych stosowano w profilaktyce neutropenii pegfilgrastim w pojedynczej iniekcji bądź filgrastim przez kilka kolejnych dni. W badaniu tym nie wykazano jednak istotnej różnicy w częstości występowania neutropenii stopnia 4. w obydwu grupach chorych [27]. Przeprowadzono natomiast tylko jedno randomizowane badanie fazy II, w którym u pacjentów z NHLs leczonych schematem CHOP porównywano skuteczność pegfilgrastimu podawanego w dawce pojedynczej oraz w dwóch dawkach ze standardowym leczeniem filgrastimem w odniesieniu do chorych, którzy nie otrzymywali profilaktycznego czynnika wzrostu. Ryzyko gorączki neutropenicznej było znacząco niższe w grupie, w której stosowane były G-CSFs, natomiast wyniki dotyczące skuteczności poszczególnych czynników wzrostu były trudne do interpretacji. Autorzy sugerują większe bezpieczeństwo i skuteczność pegfilgrastimu w porównaniu z filgrastimem [28].

Kuderer i wsp. są autorami metaanalizy, która objęła 17 randomizowanych badań z udziałem 3493 pacjentów z guzami litymi i chłoniakami. W badanej populacji oceniano ryzyko wystąpienia neutropenii i FN oraz skuteczność profilaktyki G-CSF po chemioterapii. Częstość FN była znacząco niższa w grupie otrzymującej G-CSF. Nie wykazano różnicy w odniesieniu do redukcji ryzyka FN pomiędzy filgrastimem i lenograstimem, natomiast najbardziej skutecznym okazał się

pegfilgrastim. Całkowita śmiertelność związana z infekcjami była istotnie statystycznie mniejsza w przypadku stosowania G-CSF w porównaniu z brakiem profilaktyki (1,5% vs 2,8%). Przeprowadzona metaanaliza potwierdziła skuteczność pierwotnej profilaktyki G-CSF w redukowaniu ryzyka FN oraz śmiertelności związanej z infekcjami [29].

Autorami interesującej metaanalizy są Lyman i wsp., którzy oceniali ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej (AML; *acute myeloid leukemia*) bądź zespołu mielodysplastycznego (MDS; *myelodysplastic syndrome*) u pacjentów leczonych przeciwnowotworowo otrzymujących profilaktykę G-CSF bądź bez takiej profilaktyki. Analiza objęła ponad 12 000 przypadków. Okazało się, że w grupie pacjentów otrzymujących G-CSF liczba zachorowań na AML/MDS była wyższa aniżeli w grupie bez profilaktyki neutropenii (43 chorych vs 22 chorych). Na podstawie uzyskanych wyników trudno jednoznacznie określić związek pomiędzy zastosowaniem G-CSF a ryzykiem wystąpienia wtórnego nowotworu. Pacjenci randomizowani do badań podlegających ocenie w powyższej metaanalizie poddawani byli intensywnej chemioterapii systemowej, która może być przyczyną nieodwracalnych zmian cytogenetycznych prowadzących do rozwoju choroby rozrostowej [30].

Leki bionastępcze

Leki bionastępcze stanowią nową grupę biofarmaceutyków o działaniu zbliżonym do produktu referencyjnego. Ich wprowadzenie na rynek związane jest z wygaśnięciem ochrony patentowej substancji biologicznych pierwszej generacji. Leki bionastępcze wykazują podobną skuteczność i bezpieczeństwo jak leki referencyjne, mogą jednak różnić się pod względem aktywności biologicznej. Do określenia podobieństwa pomiędzy substancjami bionastępczymi i referencyjnymi konieczne jest przeprowadzanie porównawczych kontrolowanych badań klinicznych. W onkologii i hematologii zastosowanie znalazły przede wszystkim bionastępcze czynniki wzrostu kolonii granulocytarnych [31, 32]. W krajach Unii Europejskiej w oparciu o produkt referencyjny – filgrastim, wyprodukowano siedem substancji bionastępczych, spośród których w Polsce dostępne są trzy preparaty: TevaGrastim (Teva), Zarzio (Sandoz) oraz Nives-tim (Hospira). Bionastępcze G-CSFs zatwierdzone zostały do stosowania w profilaktyce neutropenii i gorączki neutropenicznej u pacjentów z chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii, a ich pojawienie się na rynku uwzględniono również w najnowszych wytycznych EORTC dotyczących postępowania w neutropenii indukowanej cytostatykami [9]. Wprowadzenie do lecznictwa substancji bionastępczych daje nadzieję na redukcję kosztów, jednak należy wziąć pod uwagę skomplikowane i drogie procedury ich wytwarzania. Wydaje się, że leki bionastępcze będą zajmować ważne miejsce wśród biofarmaceutyków, co z kolei wiąże się z koniecznością ustalenia klarownych przepisów regulujących ich stosowanie.

Chorzy w wieku podeszłym stanowią liczną populację pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Ze względu na wiek, częstość obecnych schorzeń współistniejących i ograniczeń wynikających ze stanu ogólnego stosowana

terapia przeciwnowotworowa wymaga redukcji dawek, wydłużenia odstępu pomiędzy cyklami, a niekiedy nawet przerwania leczenia. Pacjenci w wieku podeszłym są w większym stopniu narażeni na toksyczne działanie cytostatyków oraz powikłania związane z chemioterapią w tym neutropenię i gorączkę neutropeniczną. Profilaktyczne podawanie czynników wzrostu granulocytów pozwala na zmniejszenie ryzyka FN, zredukowanie liczby zagrażających życiu infekcji i konieczności hospitalizacji. Przede wszystkim zaś umożliwia zastosowanie optymalnej terapii przeciwnowotworowej, co ma szczególne znaczenie u starszych chorych.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki, a ich uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Common Toxicity Criteria for Adverse Effects Version 4.0. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2010.
- [2] Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-322.
- [3] Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Care Oncol* 2003;1:18-24.
- [4] de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21:252-256.
- [5] Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32: S30-S33.
- [6] Hämäläinen S, Kuittinen T, Matinlahti I, Nousiainen T, Koivula I, Jantunen E. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia patients receiving intensive chemotherapy: causes and consequences. *Leuk Lymphoma* 2008;49:495-501.
- [7] Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008;16:485-491.
- [8] Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.
- [9] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, 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.
- [10] Rudd GN, Hartley JA, Souhami RL. Persistence of cisplatin-induced DNA interstrand crosslinking in peripheral blood mononuclear cells from elderly and young individuals. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;35:323-326.
- [11] Chatta GS, Price TH, Stratton JR, Dale DC. Aging and marrow neutrophil reserves. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:77-81.
- [12] Balducci L, Extermann M. Cancer and aging: an evolving panorama. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:1-16.
- [13] Iber FL, Murphy PA, Connor ES. Age-related changes in the gastrointestinal system: effects on drug therapy. *Drugs Aging* 1994;5:34-48.
- [14] Vestal RE. Aging pharmacology. *Cancer* 1997;80:1302-1310.
- [15] Lichtman SM, Villani G. Chemotherapy in the elderly: pharmacologic considerations. *Cancer Control* 2000;7:548-556.
- [16] Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. *J Clin Oncol* 2001;19:1147-1151.
- [17] Bastion Y, Blay JY, Divine M, Brice P, Bordessoule D, Sebban C, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment and survival - a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 1994;12:2447-2452.
- [18] Price TH, Chatta GS, Dale DC. The effect of recombinant granulocyte colony stimulating factor of neutrophil kinetics in normal young and elderly humans. *Blood* 1996;88:335-340.
- [19] Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, 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;325:164-170.
- [20] Balducci L. The geriatric cancer patient: equal benefit from equal treatment. *Cancer Control* 2001;8:1-25.
- [21] Bertini M, Freilone R, Vitolo U, Botto B, Pizzuti M, Gavarotti P, et al. P-VEBEC: a new 8-weekly schedule with or without rG-CSF for elderly patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 1994;5:895-900.
- [22] O'Reilly SE, Connors JM, Howdle S, Hoskins P, Klasa R, Klimo P, Stuart DS. In search of an optimal regimen for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma: results of a phase II study of P/DOCE chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:2250-2257.
- [23] Gomez H, Hidalgo M, Casanova L, Colomer R, Pen DL, Otero J, et al. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of multivariate analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:2065-2069.
- [24] Lugtenburg P, Silvestre AS, Rossi FG, Noens L, Krall W, Bendall K, et al. Impact of age group on febrile neutropenia risk assessment and management in patients with diffuse

- large B-cell lymphoma treated with R-CHOP regimens. *Clin Lymph Myel Leuk* 2012;5:297-305.
- [25] Morrison VA, Wong M, Hershman D, Campos LT, Ding B, Malin J. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3-4 week chemotherapy regimens in community oncology patients. *J Manag Care Pharm* 2007;13:337-348.
- [26] Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007;12:1416-1424.
- [27] Vose JM, Crump M, Lazarus H, Emmanouilides C, Schenkein D, Moore J, et al. Randomized multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:103-112.
- [28] Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, Taylor K, McMillan A, Forstpointner R, et al. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1503-1508.
- [29] 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 systemic review. *J Clin Oncol* 2007;21:3158-3167.
- [30] Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM, Crawford J. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systemic review. *J Clin Oncol* 2010;28:2914-2924.
- [31] Roger SD. Biosimilars: how similar or dissimilar are they? *Nephrology* 2006;11:341-346.
- [32] Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, Damiaans J, Krämer I, Rambourg P, et al. Biosimilars, generic versions of the first generation of therapeutic proteins: do they exist? *Contrib Nephrol* 2005;149:287-294.