

Neutropenia – diagnostyka i leczenie w świetle doniesień z ASCO 2009

Neutropenia – ASCO 2009 report on diagnosis and treatment

Нейтропения – диагностика и лечение в освещении сообщений из АСКО 2009

¹ Klinika Onkologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Oddział Ginekologii, ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

² Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drewnowski

Correspondence to: Jolanta Lubin, Klinika Onkologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Oddział Ginekologii, ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań, e-mail: jolaostap@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie najnowszych doniesień z zakresu wiedzy na temat neutropenii i gorączki neutropenicznej jako powikłań chemioterapii w nowotworach. Problem nie jest odosobniony, dotyczy dużej grupy chorych poddawanych terapiom przeciwnowotworowym. Ze względu na to, że większość pacjentów onkologicznych stanowią osoby starsze, u których rezerwa szpikowa nie jest w pełni wydolna, chęć paliatywnego wydłużania życia chorych onkologicznych oraz bardziej agresywne schematy leczenia cytostatykami neutropenia staje się coraz powszechniejszym zjawiskiem ubocznego działania chemioterapii, zaliczanym do ostrych powikłań (ostre powikłania leczenia występują od kilku dni do kilku tygodni po zakończeniu podawania cytostatyków). Kwalifikacja pacjentów do jednej z trzech grup ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej wyróżnianych przez NCCN (National Comprehensive Cancer Network) oraz EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) pozwala przewidywać reakcje chorych na stosowane leczenie. Przedstawione na ASCO w 2009 roku abstrakty poszerzają znacząco wiedzę o czynnikach stymulujących wzrost granulocytów, a w szczególności ich wpływie na przeżycia chorych onkologicznych, u których stosowano mielosupresyjne chemioterapie. W pracy odniesiono się do abstraktu prezentowanego na ASCO 2008, w którym podobnie jak w abstrakcie z 2009 roku porównano ryzyko hospitalizacji u pacjentów stosujących filgrastim i pegfilgrastim. Niezmiernie ważna w praktyce klinicznej jest profilaktyka (pierwotna i wtórna) oraz leczenie neutropenii i gorączki neutropenicznej będącej przyczyną śmierci pacjentów onkologicznych.

Słowa kluczowe: neutropenia, gorączka neutropeniczna, G-CSF, chemioterapia, nowotwory

Summary

The aim of this paper is to present most recent reports dealing with neutropenia and febrile neutropenia as complications of chemotherapy in oncology. The problem is not isolated but concerns a large proportion of oncologic patients undergoing antitumor therapy. Considering that most oncologic patients are elderly people whose bone marrow reserve is not entirely efficient, palliative prolongation of survival of oncologic patients and more aggressive therapeutic protocols using cytostatic drugs, neutropenia becomes an increasingly frequent sequel of side effects of chemotherapy, rated among acute complications of treatment (developing several days to several weeks after cessation of administration of cytostatics). Qualification of patients to one of three risk groups for febrile neutropenia distinguished by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), facilitates prediction of the patients' response to treatment instituted. Reports presented at the 2009 ASCO meeting significantly advance our understanding of factors stimulating the growth of granulocytes and particularly their influence on survival of oncologic patients subjected to myelosuppressive chemotherapy. The paper discusses abstracts presented at the 2008 ASCO meeting, which, similar to the 2009 ASCO abstracts, compare the risk of hospitalization of patients receiving filgrastim and pegfilgrastim. Of utmost importance in clinical practice is primary and secondary prevention and treatment of neutropenia and febrile neutropenia, which is substantial cause of mortality in oncologic patients.

Key words: neutropenia, febrile neutropenia, G-CSF, chemotherapy, neoplasms

Содержание

Цель работы состояла в том, чтобы представить новейшие сообщения из области знаний на тему нейтропении и нейтропной горячки как осложнений при химиотерапии в новообразованиях. Это не единичная проблема. Она касается значительной группы онкологических пациентов, которые подвергаются терапии направленной против новообразований. В связи с тем, что большинство онкологических пациентов составляют лица пожилого возраста, у которых резерв костного мозга не полностью работоспособный, стремление к паллиативному продлению жизни онкологических больных и более агрессивные схемы лечения при использовании цитостатиков, нейтропения становится все более распространенным способом побочного воздействия химиотерапии, причисляемым к острым осложнениям (острые осложнения в терапии наблюдаются уже в течение нескольких дней или недель после окончания применения цитостатиков). Зачисление пациентов в одну из трех групп риска появления нейтропной горячки, отличающихся при помощи критериев содержащихся в материалах Национальной Общей Сети Исследований Рака (сокращенное название на английском языке НККН) и Европейской Организации Научных Исследований и Лечения Раковых Заболеваний (сокращенное название на английском языке ЕОРТК) дает возможность предусмотреть реакцию больных на применяемое лечение. Представленные в материалах Американского Общества Клинической Онкологии (сокращенное название на английском языке АСКО) в 2009 году изложения значительно расширяют знания относительно факторов способствующих увеличению гранулоцитов, а особенно о их влиянии на продолжительность жизни онкологических пациентов, у которых применялась миелосупрессивная химиотерапия. В представленной статье автор высказывает также свое мнение относительно материалов опубликованных в АСКО в 2008 году, в которых аналогично изложениям 2009 года сравнивался риск госпитализирования пациентов, которые принимали фильграстим и пегфильграстим. В клинической практике чрезвычайно существенное значение имеет первичная и вторичная профилактика, а также лечение нейтропении и горячки нейтропной, которая является причиной смерти онкологических пациентов.

Ключевые слова: нейтропения, горячка нейтропная, Г-ЦСФ, химиотерапия, новообразования

WSTĘP

Chemioterapia jako metoda leczenia onkologicznego powoduje występowanie działań niepożądanych, które obniżają jakość życia pacjentek, prowadzą do poważnych powikłań, a nawet mogą być przyczyną śmierci.

Przed rozpoczęciem leczenia chemicznego należy:

- rozważyć możliwe opcje terapeutyczne dla danego typu nowotworu;
- ocenić skalę sprawności pacjentki oraz współistniejące choroby;
- zastosować odpowiedni schemat leczenia, co często jest niemożliwe, biorąc pod uwagę „złote standardy”; jest natomiast możliwe zmodyfikowanie dawki.

Ocena wyników leczenia po chemioterapii powinna uwzględniać kryteria całkowitej lub częściowej remisji choroby bądź też jej stabilizację lub progresję.

Terapię cytostatykami należy ściśle monitorować pod kątem efektów ubocznych, które można podzielić na:

- natychmiastowe – w czasie podawania leków, np. nudności i wymioty;
- ostre – występujące w czasie kilku dni lub tygodni po zakończeniu leczenia, np. niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, zapalenie śluzówek, zakażenia;
- późne – występujące w czasie kilku miesięcy lub lat po zakończeniu leczenia, np. uszkodzenie mięśnia sercowego, zwłóknienie płuc;
- przetrwałe – trwałe uszkodzenia nerek, słuchu.

Podczas trwania terapii przeciwnowotworowej istotne jest wczesne rozpoznawanie powikłań, zapobieganie im oraz w razie potrzeby celowane leczenie.

INTRODUCTION

Chemotherapy as one of key modalities of oncologic treatment, results in several adverse effects, which considerably compromise the patients' quality of life, lead to severe complications and may even cause death.

Prior to initiation of chemotherapy, the physician in charge should:

- consider all possible therapeutic options for a particular tumor type;
- assess the patient's performance and comorbidities;
- administer proper treatment protocol, which is often impossible taking into account “golden standards”, while dose modification is usually possible.

Evaluation of treatment outcomes after chemotherapy should take into account accepted criteria of total or partial remission of disease, its stabilization or progression.

Cytostatic treatment must be closely monitored for side effects, which may be subdivided into:

- instantaneous – occurring during administration of drugs, e.g. nausea and vomiting;
- acute – occurring several days to several weeks after termination of treatment, e.g. anemia, neutropenia, thrombocytopenia, mucositis, infections;
- delayed – occurring several months or even years after termination of treatment, e.g. myocardial damage, pulmonary fibrosis;
- permanent – permanent renal or auditory damage.

An important aspect of oncologic therapy is early detection of complications, their prevention and, if needed, effective treatment.

Jednym z najczęściej występujących powikłań chemioterapii jest neutropenia, która może doprowadzić do opóźnienia lub przerwania terapii, niekorzystnego w procesie leczenia obniżania dawek leków, a także do najgroźniejszego powikłania, jakim jest gorączka neutropeniczna (*febrile neutropenia*, FN) ze współistniejącym lub nie zakażeniem, niekiedy kończąca się śmiercią.

Pod pojęciem neutropenii rozumiany jest spadek bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrocytów, neutrofilii) we krwi obwodowej, a jej stopnie określa międzynarodowa skala CTC (Common Toxicity Criteria)⁽¹⁾:

- stopień 1. – neutrocyty 1,9-1,5 G/l;
- stopień 2. – neutrocyty 1,4-1,0 G/l;
- stopień 3. – neutrocyty 0,9-0,5 G/l;
- stopień 4. – neutrocyty <0,5 G/l.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) oraz EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) wyróżniły trzy grupy ryzyka gorączki neutropenicznej⁽²⁻⁵⁾:

- grupa I – ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi powyżej 20%;
- grupa II – ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi 10-20%;
- grupa III – ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi poniżej 10%.

Do głównych czynników ryzyka gorączki neutropenicznej należą: rodzaj schematu chemioterapeutycznego oraz dawki poszczególnych cytostatyków w tych schematach, wiek chorych powyżej 65 lat, zaawansowanie choroby nowotworowej, przebyte epizody FN oraz występowanie neutropenii po poprzednich kursach chemioterapii.

Wyróżniamy następujące rodzaje profilaktyki neutropenii:

- profilaktyka pierwotna – zastosowanie czynników wzrostu granulocytów po pierwszym kursie chemioterapii na podstawie analizy ryzyka wystąpienia neutropenii;
- profilaktyka wtórna – zastosowanie czynników wzrostu granulocytów po pierwszych lub kolejnych cyklach chemioterapii, w czasie których wystąpiły neutropenia, gorączka neutropeniczna lub zakażenie związane z neutropenią.

Na rynku farmaceutycznym można znaleźć kilka preparatów należących do stymulatorów wzrostu granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF). Są to: filgrastim (Neupogen, Ratiograstim, Tevagrastim, Biograstim, Filgrastim Ratiopharm, Filgrastim Hexal, Filgrastim Zarzio), pegfilgrastim (Neulasta), lenograstim (Granocyte), molgramostin (Leucomax).

OMÓWIENIE

Niezwykle istotne jest wczesne zastosowanie profilaktyki neutropenii i gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących leczenie mielosupresyjne. Dowodem na to są prace, jakie ukazały się na ASCO zorganizowanym w Orlando (Floryda, USA) w 2009 roku.

W streszczeniu pracy Barrona i wsp.⁽⁶⁾ wykazano, że ryzyko śmierci u chorych, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, jest mniej więcej dwa razy wyższe niż u tych, u których nie

Neutropenia is one of the most frequent complications of chemotherapy, which may result in delay or even interruption of treatment, reduction of dosage of cytostatics compromising their effectiveness and the most dangerous and potentially lethal complication – febrile neutropenia (FN) coexisting or not with infection and may even cause death.

The notion of neutropenia encompasses a reduction of absolute number of neutrophilic granulocytes in peripheral blood, while its severity is defined by Common Toxicity Criteria (CTC)⁽¹⁾:

- grade 1 – level of neutrophils in peripheral blood: 1.9-1.5 G/l;
- grade 2 – 1.4-1.0 G/l;
- grade 3 – 0.9-0.5 G/l;
- grade 4 – less than 0.5 G/l.

NCCN and EORTC distinguished three risk groups for febrile neutropenia⁽²⁻⁵⁾:

- group I – risk of febrile neutropenia exceeding 20%;
- group II – risk at the level of 10-20%;
- group III – risk below 10%.

Main risk factors for febrile neutropenia include: type of chemotherapy protocol administered, dosage of particular cytostatics, patients' age over 65, stage of disease, a history of febrile neutropenic episodes and a history of neutropenia after previous chemotherapy courses.

Prevention of neutropenia includes the following measures:

- primary prevention – administration of granulocyte growth factors after the first chemotherapy course, based on analysis of risk of neutropenia;
- secondary prevention – administration of granulocyte growth factors after the first or consecutive courses of chemotherapy, if they were associated with neutropenia, febrile neutropenia or neutropenia with concomitant infection.

Several products are available on the pharmaceutical market, which stimulate growth of granulocytes (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF). These include: filgrastim (Neupogen, Ratiograstim, Tevagrastim, Biograstim, Filgrastim Ratiopharm, Filgrastim Hexal, Filgrastim Zarzio), pegfilgrastim (Neulasta), lenograstim (Granocyte), molgramostin (Leucomax).

DISCUSSION

Early implementation of prevention of neutropenia and febrile neutropenia in patients undergoing myelosuppressive treatment is paramount. This is supported by papers presented at the 2009 ASCO meeting held in Orlando (Florida, USA).

Barron et al.⁽⁶⁾ demonstrated that risk of death in patients developing febrile neutropenia is about two-fold higher than in those without such incidents after cytostatic treatment of lymphoma, breast tumors, lung cancer, colorectal cancer and ovarian cancer (both groups included 5176 patients). This highlights the importance of prevention of neutropenia in oncologic practice.

Tan et al.⁽⁷⁾ presented their results of retrospective analysis of 5571 patients treated since July 2004 thru January 2008 for lymphomas, breast and lung cancers, who received G-CSF. Analyzed were groups of patients who received G-CSF factors

stwierdzano takich incydentów po leczeniu cytostatykami z powodu chłoniaka, nowotworów piersi, płuc, jelita grubego i jajnika (obie grupy pacjentów liczyły 5176 osób). To potwierdza, jak ważna jest profilaktyka neutropenii w praktyce onkologa. Tan i wsp.⁽⁷⁾ przedstawili wyniki retrospektywnej analizy 5571 chorych leczonych od lipca 2004 do stycznia 2008 roku z powodu takich nowotworów, jak: chłoniaki, nowotwory piersi oraz płuc, u których zastosowano G-CSF. Analizowano grupę pacjentów (87,4% badanych), którzy otrzymali czynniki G-CSF w ramach szeroko pojętej profilaktyki (G-CSF podawano do 5 dni po każdym cyklu leczenia cytostatykami), oraz grupę chorych (12,6% badanych), u których z opóźnieniem zastosowano G-CSF (powyżej 5 dni od zakończenia chemioterapii). Dokonano także analizy porównawczej dwóch preparatów G-CSF: filgrastimu (FIL) i pegfilgrastimu (PEG) i stwierdzono, że częściej stosowano PEG w profilaktyce neutropenii, natomiast FIL w opóźnionej terapii (93,6% vs 62,5%). Wśród pacjentów przyjmujących profilaktycznie G-CSF zanotowano 1,2% hospitalizacji z powodu neutropenii (n=59) i 3,7% hospitalizacji z tego powodu w grupie chorych z opóźnionym stosowaniem G-CSF (n=26) (p<0,001). Jednocześnie wykazano, że profilaktyczne stosowanie PEG wiąże się z obniżeniem ryzyka hospitalizacji z powodu neutropenii o około 2/3 w porównaniu z FIL.

Podobnej analizy porównawczej prezentowanej na ASCO w 2008 roku dokonali Weycker i wsp.⁽⁸⁾ w retrospektywnym badaniu kohortowym na dużej grupie chorych – 15 763 pacjentów, u których profilaktycznie zastosowano PEG (14 570 chorych) lub FIL (1193 chorych) po chemioterapiach mielosupresyjnych. W badaniu tym wykazano, że profilaktyka z zastosowaniem PEG o 1/3 zmniejsza ryzyko hospitalizacji w porównaniu z FIL.

W 2009 roku na ASCO ukazało się streszczenie pracy Hechta i wsp.⁽⁹⁾, w którym autorzy podali, że czas wolny do progresji (*progression-free survival*, PFS) oraz całkowite przeżycia (*overall survival*, OS) nie różnią się u chorych leczonych z powodu raka jelita grubego, u których jednocześnie stosowano PEG (123 pacjentów) lub placebo (118 pacjentów) w ramach profilaktyki neutropenii. W badaniu tym po raz kolejny udowodniono, że PEG znacząco redukuje ryzyko neutropenii, przy czym u chorych, u których stosuje się lek, należy spodziewać się objawów ubocznych, takich jak bóle kości.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria, version 2.0. Adres: http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_archive.html.
2. EORTC. Adres: <http://www.eortc.org>.
3. NCCN. Adres: <http://www.nccn.org>.

in the scope of widely understood prevention (G-CSF administered within 5 days after each course of cytostatic treatment; 87.4% of the patients) and those who received delayed preventive treatment (G-CSF administered over 5 days after completion of chemotherapy; 12.6% of the patients). Comparative analysis of both G-CSF preparations (filgrastim – FIL and pegfilgrastim – PEG) revealed that PEG was used mostly in prevention of neutropenia, while FIL was preferred in delayed prevention (93.6% vs. 62.5%). Admission rates due to neutropenia among patients receiving early G-CSF prevention and those receiving delayed prevention were 1.2% (n=59) and 3.7% (n=26), respectively (p<0.001). They noticed too that preventive administration of PEG is associated with reduced risk of neutropenia-related hospitalization by nearly 2/3, as compared with FIL.

A similar comparative analysis presented at the ASCO 2008 meeting has been performed by Weycker et al.⁽⁸⁾ in a retrospective cohort study including a large group of patients (n=15 763), receiving either PEG (n=14 570) or FIL (n=1193) after myelosuppressive chemotherapies. The study demonstrated that PEG-based prophylaxis reduced the risk of hospitalization by 1/3, as compared with FIL.

At the 2009 ASCO meeting, an abstract of the paper by Hecht et al.⁽⁹⁾ was presented, stating that progression-free survival and overall survival in patients treated for colorectal cancer concomitantly receiving either PEG (n=123) or placebo (n=118) as a prophylaxis of neutropenia do not differ significantly. This study confirmed once again, that PEG significantly reduces the risk of neutropenia, although patients receiving this drug may experience side effects, such as bone pain.

4. NCCN. Adres: http://www.cancer.org/downloads/cri/nccn_fever_2002.pdf.
5. Polska Unia Onkologii. Adres: http://www.puo.pl/pdf/postepowanie_wspomagajace.pdf.
6. Barron R., Michels S.L., Reynolds M.W.: Risk of mortality in patients with cancer experiencing febrile neutropenia. ASCO 2009, Abstract 9561.
7. Tan H., Tomic K., Daniel G.: Evaluating risk of hospitalization with G-CSF use in real-world oncology practice. ASCO 2009, Abstract 6626.
8. Weycker D., Malin J., Kim J.: Risk of hospitalization with pegfilgrastim versus filgrastim prophylaxis: a retrospective cohort study. ASCO 2008, Abstract 6580. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 20.
9. Hecht J.R., Pillai M., Gollard R.: Pegfilgrastim in colorectal cancer (CRC) patients (pts) receiving every-two-weeks (Q2W) chemotherapy (CT): Long-term results from a phase II, randomized, controlled study. ASCO 2009, Abstract 4072.