

AKTUÁLNÍ POHLED NA ROLI HEMOPOETICKÝCH RŮSTOVÝCH FAKTORŮ GRANULOCYTÁRNÍ ŘADY PŘI STANDARDNĚ DÁVKOVANÉ CHEMOTERAPII U DĚTÍ

CONTEMPORARY VIEW ON THE ROLE OF HAEMOPOIETIC GROWTH FACTORS OF THE GRANULOCYTIC LINEAGE IN PAEDIATRIC ONCOLOGY

ŠTĚRBA J., DEMBICKÁ D.

ODDĚLENÍ DĚTSKÉ ONKOLOGIE, DĚTSKÁ NEMOCNICE JGM, FN BRNO

Souhrn: Rekombinantní DNA technologie umožnily v posledním desetiletí produkci hemopoetických růstových faktorů (CSF), které ovlivňují proliferaci, aktivaci a maturaci buněk hemopoetického systému. Nejpoužívanější jsou CSF myeloidní řady, zejména komerčně dostupné faktory stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) a granulocytů a makrofágů (GM-CSF). Původní, velmi optimistická očekávání ze zavedení CSF do klinické praxe se sice nepotvrdila, G-CSF a MG-CSF jsou nicméně jednou z nejpoužívanějších a nejnákladnějších součástí onkologické péče. Používání CSF v dětské onkologii je velmi široké, i přes absenci jednoznačných dat podporujících tak široké používání i navzdory vysokým nákladům spojeným s jejich použitím. Tento přehled je určen jedné z nejčastějších, ale také nejvíce kontraversních indikací G a GM-CSF profylaktickému použití ve standardně dávkované chemoterapii. V článku jsou diskutovány výsledky relevantních klinických studií spolu se souhrnem doporučení pro současnou pediatriickou praxi.

Summary: During the last decade recombinant, DNA technologies have facilitated development and production of haemopoietic growth factor (colony stimulating factors- CSF) that stimulate the proliferation and maturation of haematopoietic cells. The use of CSF (mainly granulocyte and granulocyte macrophage CSF) in children is widespread, despite the absence of conclusive supportive data, and despite the high cost of these drugs. This review is devoted to the one of the most controversial, but the most common reason for their use as well – prophylactic use. A summary of recommended uses of the CSF for pediatric oncology praxis and the relevant clinical studies discussion are presented.

Úvod

Navzdory nesporným úspěchům, kterých dosáhla dětská onkologie v posledních desetiletích, je zde stále skupina asi 30 % dětí, pro které zůstávají současně léčebné možnosti suboptimální. Naprostá většina dětských nádorů je zpočátku chemosenzitivní i radiosenzitivní a lze dosáhnout velmi dobré klinické odpovědi na standardně dávkovanou chemoterapii v podobě kompletní nebo velmi dobré částečné remise (CR, VGPR). Avšak u podstatné části iniciálně pokročilých a metastatických nádorů se dříve nebo později objeví recidiva (5,14). Buď zde znovu proliferuje chemosenzitivní nádor po původně suboptimální, inadekvátní léčbě, anebo je důvodem léčebného selhání vývoj rezistence na podávaná cytostatika či radioterapii.

Obecně přijatý princip závislosti účinku na dávce i pro nádory dětského věku (19, 40, 41) pak vede ke snaze podávat stále vyšší a vyšší dávky chemoterapie s cílem navodit lepší protinádorový efekt. Efektivita chemoterapie je však limitována nežádoucími, vedlejšími účinky cytostatik. Při konvenčních, standardních dávkách chemoterapie - zpravidla myelosupresí. Intenzivnější a snad i efektivnější léčebné režimy zaměřené na zlepšení léčebné odpovědi a prodloužení přežití jsou také více a více myelosupresivní. Koncepte prevence myelosuprese se záměrem dalšího zvýšení léčebné intenzity a density a následně pak i léčebné odpovědi je tedy velmi lákavá. Jednou z cest je obnova krvetvorby (myeloidní rescue) cestou hemopoetických kmenových buněk (tedy megachemoterapie s následnou transplantací hemopoetických prekursorových buněk), další možností je pak samotná prevence vzniku myelosuprese, či zamezení nežádoucích důsledků již existující myelosuprese (tedy prevence vzniku závažných infekčních

komplikací) pomocí cytokinů - hemopoetických růstových faktorů (CSF).

Hemopoetické cytokiny jsou glykoproteiny o 100-200 aminokyselinách, které kontrolují proliferaci a diferenciaci hemopoetických progenitorových buněk. Názvy těchto glykoproteinů pocházejí z pokusů na buněčných kulturách, podle jejich stimulačního účinku na růst buněčných kolonií určitého typu. Komerčně běžně dostupné a klinicky hojně používané jsou dnes faktor stimulující růst kolonií makrofágů a granulocytů (GM-CSF) a faktor stimulující růst kolonií granulocytů (G-CSF). Jejich zavedení do klinické praxe koncem 80. let bylo provázáno obrovským entusiasmem a s očekáváním revoluce v medicíně, obdobné zavedení antibiotik (12). Dnes po více než 10 letech používání CSF ve světě a téměř 8 letech našich domácích zkušeností u dětí (42) jsme daleko méně optimističtí a názory na prospěšnost a oprávněnost používání hemopoetických růstových faktorů myeloidní řady nejsou v řadě indikací zdaleka jednoznačné.

Strategie klinického použití CSF

Klinické použití CSF je v zásadě buď profylaktické, nebo intervenční a hemopoetické cytokiny se ve standardně dávkované chemoterapii dětských nádorů používají:

A) v souvislosti se snahou zamezit myelosupresi a infekčním komplikacím z myelosuprese

1. jako primární profylaxe, kdy jsou hemopoetické růstové faktory podávány všem pacientům po chemoterapii, s cílem zamezit vzniku myelosuprese či zmírnit komplikace z myelosuprese plynoucí. V praxi to představuje podávání CSF po skončení chemoterapie, až do doby restituce myelopoese.

2. **sekundární profylaxe** znamená podání CSF u těch pacientů, u kterých se již vyskytla komplikace z neutropenie (především infekční), nebo nutnost redukovat dávky či prodloužit intervaly mezi jednotlivými cykly chemoterapie. Cílem sekundární profylaxe je zamezit novým, dalším episodám komplikací z neutropenie, nebo zamezit nutnosti redukovat dávky chemoterapie.

3. **intervenční použití** znamená podávání CSF jako součást léčby při již rozvinuté febrilní neutropenii.

B) v souvislosti se snahou o intenzifikaci léčebných režimů, kdy je vlastně prováděna profylaxe s cílem podat buď vyšší dávky, nebo umožnit častější podávání chemoterapeutických cyklů.

C) v méně obvyklých indikacích - např. tzv. **priming** (především u akutní myeloidní leukemie (AML) a myelodysplastického syndromu (MDS)). CSF jsou podávány několik dní před, eventuálně i během vlastní chemoterapie a mezi podáváním CSF a vlastní chemoterapií není zařazena žádná přestávka. Teoretickou výhodou této strategie je předpoklad vyšší proliferace leukemických buněk při terapii CSF a jejich uvedení do takových částí buněčného cyklu, kde budou snáze zasaženy chemoterapií.

CSF bývají někdy používány také s myeloprotektivním záměrem. V této indikaci jsou CSF podávány několik dní před plánovanou chemoterapií a aplikace CSF je ukončena 2-5 dní před plánovanou chemoterapií. Tato přestávka by po předchozí stimulaci teoreticky měla vést k uvedení hemopoetických kmenových buněk do proliferace klidových fází buněčného cyklu a tedy k nižší zranitelnosti buněk krvetvorby chemoterapií.

Profylaktické podání

Použití G-CSF a GM-CSF jako podpůrného prostředku v souvislosti s chemoterapií bylo vyvoláno a podporováno několika faktory a fakty. Řada retrospektivních analýz našla těsnou korelaci mezi dávkovou intenzitou chemoterapie a úspěšností protinádorové léčby jak u dospělých, tak u dětí (4, 17, 19). Koncem 80. let se také začaly objevovat povzbudivé zprávy o výsledcích I. a II. fáze klinického zkoušení nových cytokinů (2). Zdálo se tedy logické, že profylaktická léčba hemopoetickými růstovými faktory umožní - ať již eskalací dávek, nebo zkrácením intervalů mezi jednotlivými podáními - dosáhnout vyšší intenzity chemoterapie a následně tak i zlepšení antineoplastického efektu. Podávání CSF po proběhlé chemoterapii bylo tedy podrobeno ověřování v řadě klinických studií. Zpočátku - počátkem 90. let - byly práce většinou zaměřeny na průkaz toho, zda CSF skutečně zkracují dobu neutropenie, zda a jak snižují množství infekčních komplikací u neutropenií, zda zkracují dobu hospitalizace, nutnost nasazovat antibiotika, či nezbytnou dobu jejich podávání, a nebo zda umožňují podání vyšších dávek. Později se již studie zaměřovaly na to, zda použití CSF má nějaký prokazatelný efekt na hlavní cíl onkologické léčby - tedy prodloužení doby bez příznaků choroby či celkového přežití a nověji jsou v popředí již farmakoekonomické analýzy, hodnotící dopad léčby těmito velmi drahými preparáty z ekonomického hlediska.

Klinické studie opakovaně prokázaly, že cytokiny statisticky významně zkracují délku neutropenie a někde zlepšují odpověď na antibiotika (2, 3, 6, 27, 31, 45), v některých případech umožňují podávání intenzivnějších léčebných režimů, bez zvýšení rizika závažných, život ohrožujících infekčních komplikací (27, 47). S hemopoetickými růstovými faktory bylo možno významně zvýšit dávkovou intenzitu (35) u primárně myelotoxických cytostatik u dětských CNS nádorů až trojnásobně (22).

Lze shrnout, že cytokiny v podstatě neovlivnily samotný fakt dosažení či hloubku nadiru po chemoterapii, byly však schopny o něco (zpravidla jen o několik málo dní) zkrátit dobu trvání neutropenie. Přínos cytokinů k prodloužení celkového přežití, či farmakoekonomický přínos, zůstává však daleko méně jasný, pokud je vůbec nějaký. Příkladem může být randomi-

zovaná multicentrická studie Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) publikovaná v Journal of Clinical Oncology v roce 1998 (9). Přínos G-CSF v průběhu standardně dávkované chemoterapie zde byl ověřován randomizovaným způsobem u 263 pacientů s maligními germinálními nádory vysokého rizika. Rutinní používání G-CSF signifikantně zlepšilo možnost podat plánovanou chemoterapii včas, pacienti léčení G-CSF měli signifikantně vyšší dávkovou intenzitu chemoterapie, signifikantně méně episod neutropenické horečky. Nicméně tato příznivá fakta se naprosto nepromítla do prodloužení bezpříznakového období či celkového přežití těchto pacientů. U dětí jsou známy výsledky randomizované studie Puiho a dalších (33) o podávání G-CSF u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL). Použití růstových faktorů nevedlo k signifikantnímu snížení počtu závažných infekcí ani hospitalizací pro febrilní neutropenii. Použití G-CSF neovlivnilo nijak dobu přežití bez známek choroby, ani nevedlo ke snížení nákladů na léčbu. K obdobným výsledkům došli i Laver a další při randomizovaném použití G-CSF u 89 dětí s ALL či pokročilým lymfoblastickým lymfomem (23). Za zmínku v této studii stojí ještě zjištění o výraznějším efektu G-CSF u dětí v pokročilejších fázích terapie, tedy v pozdní intenzifikaci. Wexler a další testovali přínos profylaktické aplikace GM-CSF u dětí a adolescentů se sarkomy léčených intenzivní chemoterapií. 37 dětí a mladistvých bylo randomizováno k léčbě 18 bloky chemoterapie s anebo bez CSF, počínaje 3. blokem chemoterapie. GM-CSF zde nepřinesl žádné zlepšení co se týče hloubky či trvání neutropenie, naopak užívání GM-CSF bylo spojeno se zhoršením trombocytopenie (49). Naopak pozitivní efekt GM-CSF na trombocyty popsal v retrospektivní studii u dětí s rekurentními solidními tumory Furman a další. Při srovnávání různých typů hemopoetických růstových faktorů - GM-CSF, IL-1 a PIXY 321 (fúzní protein kombinující IL-3 a GM-CSF) byl nejlepší klinický efekt na restituci myelopoesy jak u bílé, tak trombocytární řadě zaznamenaná po GM-CSF. Tento však zde byl však použit v prakticky trojnásobně vyšší, než běžně užívané dávce (11).

Zcela ojedinělé jsou zprávy o pozitivním vlivu CSF na dobu přežití. Jednou z nich je francouzská studie 2. fáze Michonova u 59 dětí s metastatickým neuroblastomem, kde byl G-CSF přidán k indukční chemoterapii. Cílem bylo posoudit incidenci, trvání a hloubku neutropenie během 4 cyklů chemoterapie. Přežití bez známek choroby (EFS) zde bylo signifikantně lepší ve skupině s G-CSF (2.4 roku versus 1.3 roku, $P=0.072$), nicméně doba sledování je krátká. Incidence neutropenie nebyla ovlivněna po 1. bloku, ale signifikantní rozdíl byl zaznamenán po blocích 2-4 (27). Obdobné pozorování, že reálný přínos CSF u dětí s ALL vysokého rizika se začíná projevovat až po 3. bloku intenzivní chemoterapie pochází také od prestižní skupiny BFM (52). Tato zjištění by mohla podporovat racionalitu sekundární profylaxe, ačkoliv její význam nebyl dosud potvrzen randomizovanou prospektivní studií.

Analýsou dle Markova byl hodnocen přínos profylaktické léčby CSF u pacientů s malobuněčných karcinomem plic. Rutinní použití hemopoetických růstových faktorů zde nevedlo ani ke snížení incidence febrilních neutropenií, ani nevedlo k ekonomickým úsporám. Farmakoekonomickou analýzou se zde jako racionální jevílo podávat CSF pouze skupinám pacientů s rizikem vzniku FN vyšším než 50% (20).

Farmakoekonomika profylaktického použití G-CSF u dětí s NHL byla ověřována u 149 dětí, kde CSF byl podáván s primárně profylaktickým záměrem po prvních 2 blocích chemoterapie. V závěru studie se doslovně uvádí, že poté, co byl prokázán jen omezený klinický význam profylakticky podávaného G-CSF u dětí s NHL, farmakoekonomické ukazatele neprokazují ani ekonomický efekt primárně profylaktické léčby CSF (38).

Dosavadní nepřesvědčivé výsledky s profylaktickým použitím CSF vedly k pokusům o využití kombinací G a GM-CSF

Tabulka profylaktického použití CSF u dětí – přehled dosavadních významnějších randomizovaných studií u dětí.

Typ CSF	Dg	Počet pacientů	Vliv použití CSF na:										Poznámka	Literatura		
			Incidence těžkých neutropenií		Trvání těžkých neutropenií		Potřeba hospitalizace		Potřeba antimikrobiální terapie		Incidence těžších infekčních komplikací				Celk. přežití	Ekonomický efekt
CSF podáván			Po prvních blocích	Po dalších blocích	Po prvních blocích	Po dalších blocích	Po prvních blocích	Po dalších blocích	Po prvních blocích	Po dalších blocích	Po prvních blocích	Po dalších blocích				
GM	Sarkomy	37	-	NS				NS		NS			Ns	-	Zhoršení trombocytopenie po CSF	Wexler 96
G	Neuroblastom	59	NS	S	S	NS	NS	NS	S	S	NS	NS	S	-		Michon 98
G	ALL	164		NS		S		S					NS	NS	NS	Pui 97
G	ALL	34	S		S				S		NS	S	-	NS		Welte 97

profylakticky, sekvenčnímu podávání G-CSF a IL-3 při stimulacích k odběru periferních kmenových buněk (7,8) eventuálně k vývoji nových, účinnějších rekombinantně vyráběných růstových faktorů- například PIXY (11). Velmi nadějně zatím na rozdíl od PIXY 321 působil kombinovaný agonista receptorů pro IL-3 a G-CSF (1,15), i když alespoň v pediatrii dosud není zřejmá žádná výhoda oproti dosavadním G-CSF a GM-CSF (16).

V současné pediatrikoonkologické praxi jsou hemopoetické růstové faktory granulocytární řady velmi hojně používány, navzdory tomu, že jednoznačný průkaz jejich - ať již klinického či ekonomického přínosu většinou chybí. V přípravě pacientů na separaci periferních progenitorových buněk (PBSC) pro pozdější megachemoterapii a autologní transplantaci těchto PBSC může nadměrné předlčení pacientů růstovými faktory dokonce ohrozit získání dostatečně bohatého a kvalitního štěpu pro autotransplantaci. Existují kasiustiky, vedoucí k podezření, že používání G-CSF před seprací, v přípravě na separaci a po vlastní reinfuzi PBSC vede k opožděné rekonstituci imunutních funkcí, především T buněk a to zejména u tandemových autologních převodů PBSC (16). Jedním z důvodů hojného používání CSF v pediatrii je mimo jiné i fakt, že řada dnes používaných protokolů vznikala v letech 92-95, tedy v době největší popularity a boomu CSF. **Základním problémem zůstává, jestli intenzivnější léčba umožněná nákladným používáním CSF je také prokazatelně více efektivní, anebo jen více toxická.**

Konkomitantní chemoterapie a růstové faktory

Otevřeným problémem je otázka konkomitantního (současného, paralelního) podávání chemoterapie a CSF. Cílem je další, ještě výraznější intenzifikace chemoterapie, které by se mělo takto dosáhnout. Závažnou teoretickou námitkou proti současnému podávání CSF a chemoterapie, podpořenou i literárně (43) je obava ze zvýšené citlivosti mladých, rychle proliferujících kmenových buněk krvetvorby vůči současně podávané chemoterapii. Chemoterapie je tedy standardně podávána alespoň 48h po GM-CSF a 72h po G-CSF. Existují však práce, které koncepci konkomitantní chemoterapie a CSF podporují (25), a konkomitantní podávání CSF a chemoterapie je dnes i součástí některých aktivních léčebných protokolů renomovaných skupin z USA- např. protokol americké Pediatric Oncology Group - POG 9425 pro léčbu maligních lymfogramulomů vysokého rizika, nebo současná praxe Childrens Hospital z Philadelphie s konkomitantním použitím velmi intenzivní chemoterapie a CSF u neuroblastomů vysokého rizika. (16)

Intervenční použití

Febrilní neutropenie zůstávají jednou z nejzávažnějších komplikací protinádorové léčby. Standardním postupem léčby febrilní neutropenie je intravenósní antibiotická léčba za hospitalizace. U pacientů s febrilní neutropenií je známo, že hloubka a délka trvání neutropenie je významným prognostickým fak-

torem, a časná restituce myelopoese je známkou příznivého vývoje. Intervenční použití CSF znamená jejich podávání zároveň s antibiotiky a další léčbou při již rozvinuté febrilní neutropeni, se záměrem zkrátit délku neutropenie a snížit tak úmrtnost na tuto komplikaci protinádorové léčby. Hodnocení role CSF v léčbě rozvinuté febrilní neutropenie bylo věnováno několik studií, včetně randomizovaných, dvojitě slepých. (28,36,48) a byly nedávno shrnuty i v naší pediatrické literatuře. (21) Tyto studie zpravidla prokázaly statisticky signifikantní zkrácení doby neutropenie, i když v průměru jen o 1 den (37), některé prokázaly zlepšení odpovědi na antibiotickou terapii, (např. 28), ale počet febrilních dní zůstal zpravidla nezměněn, stejně jako se nepodařilo snížit úmrtnost u všech nemocných. Pediatrická data z profylaktického použití CSF naznačují, že největší význam by mohly mít růstové faktory u dětí léčených intenzivními schémata, chemoterapií již nějakou dobu předlčených a tedy pravděpodobně se sníženou regenerační schopností kostní dřene. (27,52) V určitém protikladu k tomuto by se mohla zdát data z randomizované francouzské studie Ravaudovy, kdy 68 dospělých pacientů s febrilní neutropenií bylo randomizováno ke standardní léčbě antibiotiky, nebo antibiotiky + GM-CSF. Pacienti byli dále stratifikováni podle intenzity podané chemoterapie na režimy s nízkým či vysokým rizikem indukce febrilní neutropeni. CSF v celém souboru signifikantně zkrátilo dobu trvání neutropenie, dobu nezbytné hospitalizace a trvání antibiotické léčby. Největší přínos však mělo podávání CSF u pacientů po níže rizikové chemoterapii, u pacientů po chemoterapii vyššího rizika nemělo podávání CSF žádný přínos (34). Aplikace těchto výsledků na děti je poněkud problematická, neboť v práci uváděná schémata vysoce rizikové chemoterapie odpovídají při srovnání se současnými schématy pediatrickými spíše pediatrické níže rizikové chemoterapii. Při analýze podskupin pediatrických pacientů s febrilní neutropenií léčených intervenčně CSF ve studii Mitchelově (28) se však zdá také, že největší přínos z intervenční aplikace CSF měli pacienti s méně myelosupresivními režimy. I přes stávající, nejednoznačné výsledky studií je velmi pravděpodobné, že existují skupiny dětí, které mají prospěch z intervenčního podávání CSF(3), a za takové je dosud možno považovat především pacienty s febrilní neutropenií a systémovou mykotickou infekcí, známými septického šoku, poruchami perfuse, hypotensí a orgánovou dysfunkcí. Je však zapotřebí tuto indikaci dále upřesňovat, s důrazem na lepší určení rizikových faktorů nepříznivého průběhu febrilní neutropenie, na vývoj metod k posouzení vitality kostní dřene a v neposlední řadě také na hlediska ekonomická.

Dávkování

Optimální dávkovací schéma nebylo pro děti ještě jednoznačně stanoveno. Studie I fáze klinického zkoušení sice vymezily určitou šíři dávkovacího pásma, ale k určení vztahu dávky a účinku byly příliš malé počtem pacientů a studie II a III. fáze

se zpravidla odehrávají pouze s jednou dávkou odvozenou z podobných studií u dospělých pacientů (6). Přestože byly v některých studiích I fáze navrženy dávky CSF 20-60 µgr/kg jako lepší (24), toto nebylo potvrzeno dalšími, (39) a nebyl potvrzen ani vztah mezi dávkou G-CSF a množstvím cirkulujících CD 34+ prekursorových buněk (26). Signifikantní zkrácení doby neutropenie a někde i febrilních neutropenií bylo v řadě japonských studií potvrzeno i po dávkách značně menších - až 1.5µgr/kg/den. (10). Tyto, i další výsledky (44) ukazují, že obdobných výsledků jako u dávek 5 µgr/kg/den může být dosaženo i dávkami nižšími.

Závěr

Entusiasmus a nadšení vzbuzené zprvu klonováním a později klinickou dostupností růstových faktorů myeloidní řady pro onkologicky nemocné přineslo obrovské množství údajů a informací týkajících se jak praktického klinického použití těchto nových látek, tak značně přispělo k obohacení znalostí o fyziologii a patofyziologii krvetvorby.

Před jejich komercializací se doufalo, že myeloidní CSF budou schopny zabránit neutropenickým komplikacím u většiny pacientů a zároveň dovolí podstatné zvýšení intenzity protinádorové chemoterapie. Randomizované klinické studie však významně zchladily počáteční optimismus a lze předpokládat, že současné komerčně dostupné myeloidní CSF - G-CSF a GM-CSF patrně dosáhly svého zenitu v oblasti klinického zkoušení, především v oblasti onkologie dospělých. Zde již existují poměrně přesná doporučení týkající se indikací a léčby CSF (3).

U dospělých pacientů léčených paliativní chemoterapií je dosud jen minimum údajů o tom, že intenzivní chemoterapie s podporou CSF přinesla významná zlepšení v oblasti prodloužení celkového přežití. Zpravidla odlišný cíl onkologické léčby u dětí (téměř vždy kurativní) a u dospělých (zpravidla paliativní) si však vyžaduje také odlišná kritéria při hodnocení užitečnosti a přínosu CSF u dětí a dospělých, a tedy pokračování klinických studií s CSF u dětí. U dětí bylo totiž používání intenzivních chemoterapeutických režimů (tedy s frekvencí febrilních neutropenií značně nad 50 % a tedy opravňující podporu růstovými faktory) přijato bez předchozího adekvátního testování. Potenciální přínos této strategie je tedy zapotřebí ověřit formou randomizovaných klinických studií.

Společným problémem dětské onkologie a onkologie dospělých nicméně zůstává ekonomická náročnost CSF. Vysoké náklady na léčbu těmito preparáty si vynutily farmakoeconomický rozbor jako nezbytnou součást hodnocení jejich klinické užitečnosti. Podstatnou součástí hodnocení role CSF v léčbě však musí být i kvalita pacientova života.

Současné názory a naši aktuální praxi lze shrnout do následujících bodů:

1. Oblast hemopoetických růstových faktorů v souvislosti s protinádorovou chemoterapií u dětí je i nadále předmětem intenzivního výzkumu a indikace podání hemopoetických růstových faktorů dětem by u nás měly být omezeny výhradně na specializovaná pediatricko onkologická pracoviště.

2. Pausální, rutinní podávání CSF všem dětem léčeným konvenčními dávkami chemoterapie se záměrem **primární profylaxe** nepřineslo žádný jednoznačný přínos a považujeme jej tedy za neúčelné, neefektivní a neekonomické.

3. Profylaktické podání hemopoetických růstových faktorů u dětí léčených konvenčními dávkami chemoterapie je možno považovat za oprávněné pouze u dobře definovaných skupin pacientů léčených intenzivními chemoterapeutickými režimy, především v rámci dobře organizovaných a kontrolovaných studií

a) buď s rizikem vzniku febrilní neutropenie vyšším než 40 až 50 %

b) tam, kde je cílem studie intenzifikace léčby, zejména zkrácení intervalů mezi bloky chemoterapie, například aktuálně probíhající studie evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) 80931 pro osteosarkom, nebo americké studie - Children's Cancer Group (CCG) 7942, či POG 9454 pro Ewingovy sarkomy vysokého rizika.

4. **Sekundární profylaxi** považujeme za oprávněnou u pacientů, kteří prodělali klinicky těžkou febrilní neutropenii, a dále tam, kde byla v průběhu neutropenie bakteriologicky dokumentována infekce mykotická, nebo bakteriální. CSF je možno zvažovat také tam, kde prolongovaná neutropenie působí podstatná zdržení v plánované chemoterapii, vynucuje si redukce dávek a udržení vysoké dávkové intenzity a density je přínosem pro pacienta. Není-li dostatek údajů o přínosu vysoké dávkové intenzity pro pacienta, nebo je li v popředí klinických obtíží nonneutropenická toxicita (např. mukositida, trombocytopenie) je na místě spíše redukce dávek.

5. G/GM-CSF nasazujeme zpravidla 72 h po ukončení chemoterapie, u dávce 5 µgr/kg. Preferováno je s.c. podání.

6. CSF vysazujeme zpravidla při prokazatelném vzestupu absolutního počtu granulocytů (ANC) po proběhlém nadiru nad hodnoty ANC > 1000 - 1500.

7. Další chemoterapie je zahajována alespoň 72 hodin po ukončení terapie G-CSF a alespoň 48 hod po GM-CSF. Pro konkomitantní podávání chemoterapie a CSF není dostatek relevantních klinických dat, a není tedy indikováno, s výjimkou pouze jasně definovaných klinických studií v pediatricko onkologických centrech.

8. Intervenční podávání CSF je oprávněné u nemocných s febrilní neutropenií nejvyššího rizika, především u systémových mykotických infekcí, u pacientů s febrilní neutropenií, která je komplikována kardiopulmonálním selháváním, klinickými či radiologickými známkami plicního zánětu.

Literatura

1. Abboud CA, DiPersio JF, Gordon L et al: Phase I/II study to determine the safety and tolerability of SC 70935 in patients with relapsed lymphoma receiving ESHAP. *Blood* 90 (10) 1997, Supl.1 1/2 765
2. Antman K, Griffin J, Elias A et al: Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy induced myelosuppression. *A E J Med* 319: 1988, 594
3. American Society of Clinical Oncology, Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony Stimulating Factors: Evidence based Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 14: 1996, 1957 - 1960
4. Bonadonna G, Valagussa P: Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *A Eng J Med* 304: 1981, 10
5. Bonilla MA, Cheung NV: Clinical progress in neuroblastoma. *Cancer Invest* 12: 1994, 644 - 653
6. Crawford F, Ozer H, Stoller R et al: Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *A Eng J Med* 325: 1991, 164-170
7. Deb G, Donfrancesco A, Sio LD, Cozza R, Castellano A, Paole F, Helson L: Shortened time to recovery from chemotherapy induced neutropenia in pediatric patients with high dose combined cytokines. *Anticancer Res*; 18(1B): 1998, 489-492
8. Engel H, Korbling M, Palmer J et al: Randomized trial of G-CSF alone vs sequential interleukin-3 (IL-3) and G-CSF treatment to peripheralize progenitor cells for apheresis and blood stem cell autotransplantation in patients with advance stage breast cancer. *Blood*, 84, 1994, 108a
9. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM: Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor prognosis metastatic germ cell malignancy. *J Clin Oncol*, 16, 1998, 716-724
10. Fukuoka M, Takada M, Masuda A et al: Dose intensive weekly chemotherapy (CT) with or without recombinant human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in extensive stage (ES) small cell lung cancer (SCLC) *Proc Am Soc Clin Oncol* 11, 1992, 290
11. Furman WL, Luo X, Marina A: Comparison of cytokines in children with recurrent solid tumors treated with intensive chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 20(1): 1998, 62-68

12. Gasson D, Golde J: Hormones that stimulate the growth of blood cells. *Clin Am* 1988, 259:62
13. Gerhartz HH, Engelhard M, Meusers P: Randomized double blind, placebo - controlled phase III study of recombinant human granulocyte - macrophage colony stimulating factor as adjunct to induction treatment of high grade malignant non Hodgkin's lymphomas. *Blood* 82: 1993, 2329 - 2339
14. Graham-Pole J, Casper J, Elfenbein G: High dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 9: 1991, 152 - 158
15. Hamm J, Merkel D, Mortimer J et al: A phase I/II study of SC-70935, a novel hematopoietic growth factor with dual receptor agonist activity, demonstrated enhanced neutrophil recovery in advanced breast cancer patients receiving docetaxel. *Bone Marrow Transplantation*, 17, 1998, 76a
16. Hogarty M, Pediatric oncology Dpt. Childrens Hospital Philadelphia, osobní komunikace 1999, 2000
17. Hryniuk W: The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. V Helmann S, De Vila V, Rosenberg S eds. *Important Advances in Oncology 1988*. Philadelphia, JB Lippincott, 1988: 121
18. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Inf Dis* 25: 1997, 551-573
19. Cheung A, Heller G: Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival and median progression free survival in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9: 1991, 1050
20. Chouaid C, Bassinet L, Fuhrman C et al: Routine use of colony stimulating factor is not cost effective and does not increase patient comfort in the treatment of small-cell lung cancer: An analysis using a Markov model. *J Clin Oncol* 16: 1998, 2700-2707
21. Kavan P, Novotný J, Koutecký J: Současné způsoby léčby febrilní neutropenie u onkologicky nemocných. *Čs Pediat*, 54, 1999, 42 - 45
22. Klener P, Vrtiček J et al: Podpůrná léčba v onkologii. *Galén* 1998, 125 - 127
23. Lachance DH, Oette D, Schold SC et al: Dose escalation trial of cyclophosphamide with sagramostim in the treatment of central nervous system (CNS) neoplasms. *Med Pediatr Oncol* 24: 1995, 241 - 247
24. Laver J, Amylon M, Desai S, et al: Randomized trial of r-metHu granulocyte colony stimulating factor in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma of childhood: A Pediatric oncology group pilot study. *J Clin Oncol*, 16: 1998, 522 - 526
25. Link C, Bicher A, Kohn E, et al: Flexible granulocyte colony stimulating factor dosing in ovarian cancer patients who receive dose intense taxol therapy. *Blood*, 83, 1994, 1188
26. Livingston RB, Concurrent G-CSF and Chemotherapy, Letter to editor, *J Clin Oncol*, 1998, 16, 3917
27. Martin-Murea S, Voso MT, Hohaas S: The dose of granulocyte colony stimulating factor administered following cytotoxic chemotherapy is not related to the rebound level of circulating CD34+ haemopoietic progenitor cells during marrow recovery. *British Journal of Haematology*, 101, 1998, 582-585
28. Michon JM, Hartmann O, Bouffet E, et al: An open label, multicentre, randomized phase II study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in pediatric patients with metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 34(7): 1998, 1063 - 1069
29. Michel P, Morland B, Stevens M., et al: Granulocyte colony stimulating factor in established febrile neutropenia: A randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol*, 15, 1997, 1163 - 1170
30. Niethart JA: Dose intensity treatment of breast cancer supported by granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) *Breast Cancer Res Treat* 20: S, 1991, 15 - 23
31. Ogawara M: Problems and recommendations for use of G-CSF in lung cancer patients with neutropenia after chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*, 24: Supl 3: 1997, 439-444
32. Pettengell R, Gurney J, Manegold C et al: Granulocyte colony stimulating factor to prevent dose limiting lymphopenia in non Hodgkin's lymphoma: A randomized controlled trial. *Blood* 80: 1992, 1430 - 1436
33. Pirelli L, Scambia G, Fattorossi A, et al: Functional, phenotypic and molecular characterization of cytokine low responding circulating CD34+ haemopoietic progenitors. *British Journal of Haematology*, 102, 1998, 1139 - 1150
34. Pui CH, Boyet JM, Hughes WT, et al: Human granulocyte stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*, 336: 1997, 1781-1787
35. Ravaut A, Chevreau C, Canz L et al: Granulocyte - macrophage colony - stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low risk but not after high risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 16: 1998, 2930 - 2936
36. Ries F, Duhem C, Kleiber K et al: Phase I/II clinical trial of epirubicin and paclitaxel followed by granulocyte colony stimulating factor in a 2 week schedule in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 24(5 suppl. 19) S 17, 1997, 48-51
37. Riiikonen P, Saarinen UM, Makiperna A et al: Recombinant human granulocyte-macrophage colony- stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: A double blind placebo controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J*, 13: 1994, 197 - 200
38. Rubiales SA, Alvarez GG, Cortes CC et al: Colony stimulating factors in chemotherapy induced neutropenic fever. *An Med Interna* 15(2), 1998, 100 - 104
39. Rubino C, Laplanche A, Patte C: Cost minimization analysis of prophylactic granulocyte colony stimulating factor after induction chemotherapy for children with non Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 90 (10) 1998, 750 - 755
40. Sheridan W, Maher D, Wolf M et al: Assessment of three different dosages of r-metHu-G-CSF (filgrastim) as support for marrow engraftment after autologous bone marrow transplantation (ABMT) *Blood* 80, 1992, 331a
41. Smith M, Ungerleider R, Horowitz M: Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 83: 1991, 1460
42. Smith M: The impact of doxorubicin dose intensity on survival of patients with Ewing's sarcoma *J Clin Oncol*: 9 1991, 889
43. Štěrba J et al: Hemopoetické růstové faktory u dětí s hemoblastosami - naše první zkušenosti.. Sborník abstrakt IV. konference mladých lékařů Slovenské republiky, Donovaly, Banská Bystrica, 1992, 14
44. Tjan-Heijnen VCG, Biesma B, Festen J et al: Enhanced myelotoxicity due to granulocyte colony stimulating factor administration until 48 hours before next chemotherapy course in patients with small- cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 15: 1997, 1395 - 140
45. Toner G, Wollett A, Laidlaw C et al: Low versus standard dose G-CSF prophylaxis after chemotherapy: a randomized, crossover comparison. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12, 1993, 90
46. Trillet -lenoir V, Green J, Manegold C et al: Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 29, 1993, A 319 - 324
47. Tsuruka A, Yatsunami J, Takayama K: Granulocyte-macrophage -colony stimulating factor stimulates tumor invasiveness in squamous cell lung carcinoma *Cancer* 82: 1998, 2173-2183
48. Vadhan-Raj S, Broxmeyer HE, Hittelman WN, et al: Abrogating chemotherapy induced myelosuppression by recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with sarcoma: Protection at the progenitor cell level. *J Clin Oncol* 10: 1992, 1266 - 1277
49. Velenga E, de Groot U, de Wit R: Randomized placebo controlled trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor in patients with chemotherapy related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 14, 1996, 619 - 627
50. Wexler LH, Weaver-McClure L, Steinberg SM et al: Randomized trial of recombinant human granulocyte -macrophage colony-stimulating factor in pediatric patients receiving intensive myelosuppressive chemotherapy. *J Clin Oncol* 14.; 1996, 901 - 910
51. Watari K, Oyawa K, Takahashi S: Pharmacokinetic studies of glycosylated recombinant human granulocyte colony -stimulating factors in various hematological disorders: inverse correlation between the half life and bone marrow myeloid cell pool. *Int J Hematol*, 66 (1) 1997, 57-67
52. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH et al: Filgrastim (r-metHuG-CSF): The first 10 years. *Blood*, 88: 1996, 1907-1929
53. Welte K, Riehm H: Granulocyte colony-stimulating factor in children with acute lymphoblastic leukemia: Letter to editor: *N Eng J Med*, 337, 1997, 1320