

Wykorzystanie granulocytarnych czynników wzrostu w leczeniu neutropenii

Agnieszka Kamińska¹, Edyta Szatek¹, Łukasz Spychalski², Edmund Grześkowiak¹, Joanna Gracz³

¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu

² Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

³ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu

Adres do korespondencji: Agnieszka Kamińska, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM, ul. św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań, tel. 061 66 87 854, faks 061 66 87 855, e-mail: agakaminska82@o2.pl

Use of granulocyte growth factors in treatment of Neutropenia

Antineoplastic drugs belong to the most toxic substances, which have a low therapeutic index, and positive therapeutic effects can be observed if respectively large doses are applied.

The toxicity of cytostatics, especially to normal, fast proliferating cells, may lead to dangerous adverse reactions. One of the most frequent and most dangerous complications of chemotherapy is bone marrow damage.

Chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and its consequences like febrile neutropenia (FN) related with infection continue being serious complications of treating neoplastic patients despite the introduction of targeted therapies, such as: monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors and vascular endothelial growth factor receptors.

Febrile neutropenia involves significant mortality; about 6.8–9.5% of patients hospitalised due to febrile neutropenia die. The use of granulocyte growth factors (filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim) is an important prophylactic measure in the treatment of neutropenia, as they limit the need for dose reduction and for lengthening intervals between consecutive cytostatic cycles.

Keywords: neutropenia, neutropenic fever, granulocyte growth factors.

© Farm Pol, 2010, 66(2): 112-116

Choroby układu krążenia oraz choroby nowotworowe są głównymi przyczynami zgonów na świecie. Na podstawie analizy przeprowadzonej przez Towarzystwo Badań nad Rakiem Zjednoczonego Królestwa Wielkiej Brytanii określono, że cztery najczęściej występujące nowotwory, tj. rak jelita grubego, rak piersi u kobiet, rak płuc oraz rak gruczołu krokowego, odpowiedzialne są za ponad 40% nowych zachorowań w skali jednego roku w krajach Unii Europejskiej.

Wyniki leczenia w zakresie powyższych schorzeń osiąga się tym lepsze, im wcześniej zastosuje się

terapię, którą często bywa leczenie cytoredukcyjne. Leki przeciwnowotworowe są grupą farmaceutyków o najwyższej toksyczności. Określa je mały współczynnik terapeutyczny oraz konieczność stosowania maksymalnych (tolerowanych przez pacjenta) dawek. Leki te uszkadzają prawidłowe komórki, zaburzając czynność wielu narządów oraz tkanek [1, 2]. Działania toksyczne towarzyszące chemioterapii niekorzystnie wpływają na jakość życia chorych, powodują konieczność redukcji dawki cytostatyków oraz skrócenia czasu leczenia, mogą zagrażać życiu chorych, a także zwiększają medyczne i pozamedyczne koszty opieki nad chorymi na nowotwory złośliwe. Niekorzystne następstwa stosowania cytostatyków doprowadziły do wprowadzenia do terapii wspomagającej nowych leków, mających zmniejszać lub całkowicie wyeliminować określone działania toksyczne związane z chemioterapią. Niestety większość z dotychczas opracowanych leków miała wąskie spektrum działania ostatecznego. Na przykład wprowadzenie antagonistów receptora serotoninowego ułatwiło opanowywanie nudności i wymiotów towarzyszących radio- i chemioterapii. Podobnie aplikacja mesny zapobiega krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego podczas wysokodawkowej chemioterapii ifosfamidem i cyklofosfamidem [3]. Zastosowanie dekstrazoksanu zmniejsza częstość występowania zastoinowej niewydolności serca u chorych leczonych antracyklinami [4]. Wprowadzenie do farmakoterapii leków cytoprotekcyjnych np. amifostyny, pozwala na prewencję neutroksyczności indukowanej przez cisplatynę [5]. Inne substancje o działaniu antyoksydacyjnym, aktualnie stosowane w leczeniu neuropatii, to kwas alfa-liponowy, witaminy z grupy B, glutamina, glutation i witamina E [6]. Nadpobudliwość neuronów ośrodkowego układu nerwowego w trakcie chemioterapii, która może prowadzić do wystąpienia

napadów padaczkowych i bólu neuropatycznego, może być niwelowana podaniem gabapentyny lub karbamazepiny [7, 8] oraz leków przeciwdepresyjnych (amitryptylina, wenlafaksyna, fluoksetyna) [7, 9]. Redukcję neurotoksyczności m.in. oksaliplatyny skutecznie uzyskuje się przez podanie infuzji jonów wapnia i magnezu [10, 11]. Zsyntetyzowanie czynników wzrostowych, stymulujących wytwarzanie granulocytów, umożliwiło zmniejszenie zahamowania czynności szpiku kostnego.

Neutropenia jest definiowana jako zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej poniżej 1500 komórek/ μ l. Agranulocytozą natomiast określamy obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 500 komórek/ μ l [12]. Neutropenia u pacjentów onkologicznych powstaje najczęściej w wyniku mielotoksycznego oddziaływania leków cytotoksycznych i radioterapii, a także poprzez naciekanie szpiku kostnego oraz w przebiegu zakażeń. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej zalicza się: wiek pacjenta (powyżej 65 lat), stopień zaawansowania choroby podstawowej, zły stan ogólny (PS 2 wg skali Zubroda), choroby współistniejące, płeć żeńska, poziom hemoglobiny poniżej 12 g/dl, zły stan odżywienia, otwarte rany lub czynne ogniska infekcyjne, wcześniejszy epizod gorączki neutropenicznej, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej, leczenie skojarzone w postaci chemioradioterapii [13, 14].

Gorączka neutropeniczna jest definiowana, jako wzrost temperatury $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ w jamie ustnej w jednorazowym pomiarze lub $\geq 38^{\circ}\text{C}$, utrzymujący się przez ≥ 1 godzinę u chorego z liczbą neutrofilów $< 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \text{ G/l}$) lub $< 1000/\mu\text{l}$ ($1,0 \text{ G/l}$), jeśli przewidujemy ich dalszy spadek do $< 500/\mu\text{l}$ [15]. Jest ona zawsze wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia antybiotykoterapii empirycznej, jeszcze przed uzyskaniem wyników badań mikrobiologicznych, czy też identyfikacją źródła infekcji. Zaledwie u 1/3 pacjentów udaje się wykryć czynnik mikrobiologiczny gorączki neutropenicznej, u około 1/4 pacjentów zakażenie rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych, w pozostałych przypadkach mamy do czynienia z gorączką nieznanego pochodzenia [16]. Wybór antybiotyku przy rozpoczęciu antybiotykoterapii empirycznej

Tabela 1. Schemat zastosowania granulocytarnych czynników wzrostu w profilaktyce pierwotnej FN [17]

| Ryzyko neutropenii i gorączki neutropenicznej | Leczenie radykalne/ adiuwantowe | Leczenie paliatywne | |
|---|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | | Wydłużenie całkowitego przeżycia | Poprawa jakości życia |
| Wysokie $>20\%$ | Zastosowanie CSF | CSF** | CSF** |
| Średnie 10–20% | Rozważyć CSF | Rozważyć CSF** | Rozważyć CSF** |
| Niskie $<10\%$ | Nie * | Nie | Nie |

* – rozważyć CSF, jeżeli skutki ewentualnej leukopenii byłyby groźne dla życia chorego
 ** – rozważyć inny schemat leczenia lub inne dawki

Tabela 2. Schematy chemioterapii związane z wysokim i średnim ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej (zalecenia wg EORTC) [18]

| Rodzaj nowotworu | Kategoria ryzyka gorączki neutropenicznej (%) | Schemat chemioterapii, dawka [mg/m^2] i dawkowanie | Ryzyko gorączki neutropenicznej (%) |
|-----------------------------|---|---|-------------------------------------|
| Rak piersi | Wysokie >20 | Docetaksel/cyklofosamid 60/600; Q3W Doksorubicyna/docetaksel 50/75; Q3W Doksorubicyna/paclitaksel 60/125–200; Q3W Docetaksel/doksorubicyna/cyklofosamid 75/50/500; Q3W | 5–25 33–48 21–32 21–24 |
| | Umiarkowane 10–20 | Doksorubicyna/cyklofosamid 60/600; Q3W Docetaksel 100; Q3W Doksorubicyna/vinorelbina 40/20; Q3W Cyklofosamid/ mitoksantron 600/23; Q3W | 10–20 16–17 15 11 |
| Rak jelita grubego | Umiarkowane 10–20 | 5-fluorouracyl/leukoworyna FOLFIRI | 1–15 3–14 |
| Rak jajnika | Wysokie >20 | Docetaksel 75–100; Q3W Paclitaksel 135–175; Q3W | 33 22 |
| | Umiarkowane 10–20 | Topotekan 1,5; Q3W | 10–18 |
| Drobnokomórkowy rak płuc | Wysokie >20 | Doksorubicyna/cyklofosamid/etoposid 45–50/1000/100–120; Q3W Topotekan 1,5; Q3W Ifosamid/karboplatyna/etoposid 5000/300/180; Q2W–6W | 24–57 28 24 |
| | Umiarkowane 10–20 | Etoposid/karboplatyna 100/300; Q3W Cyklofosamid/doksorubicyna/vinkrystyna 750/40/1,3; Q3W | 10–20 14 |
| Niedrobnokomórkowy rak płuc | Wysokie >20 | Docetaksel/karboplatyna 75/AUC6; Q3W Etoposid/cisplatyna 200/35; Q4W | 26 54 |
| | Umiarkowane 10–20 | Paclitaksel/cisplatyna 135/75; Q3W Docetaksel/cisplatyna 75/75; Q3W Vinorelbina/cisplatyna 30/100; Q4W | 16 5–11 1–10 |

Q3W – co 3 tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; Q6W – co 6 tygodni

Neutropenia jest definiowana, jako zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej poniżej 1500 komórek/ μ l. Agranulocytozą natomiast określamy obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 500 komórek/ μ l. Neutropenia u pacjentów onkologicznych powstaje najczęściej w wyniku mielotoksycznego oddziaływania leków cytostatycznych i radioterapii, a także poprzez naciekanie szpiku kostnego oraz w przebiegu zakażeń.

u chorego z gorączką neutropeniczną zależy od stanu chorego, objawów klinicznych, przyczyny neutropenii oraz czasu jej trwania, a także od sytuacji epidemiologicznej danego oddziału, na którym chory jest leczony.

Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO – *American Society of Clinical Oncology*) oraz Europejska Organizacja do Spraw Badań i Leczenia Raka (EORTC – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) podają 3 grupy ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej (FN): I – ryzyko FN >20%; II – ryzyko FN 10–20%; III – ryzyko FN <10% [13, 17]. **Tabela 1** przedstawia schemat zaleceń NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) dotyczących stosowania czynników CSF (CSF – *colony-stimulating factors*) w profilaktyce pierwotnej FN [17]. **Tabela 2** ilustruje częstość występowania gorączki neutropenicznej w leczeniu schematami znajdującymi się w codziennym zastosowaniu [18].

Hematopoetyczne czynniki wzrostu (CSF) są związkami biologicznymi wykorzystywanymi w praktyce klinicznej w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia neutropenii wywołanej chemioterapią, której ryzyko zaistnienia jest najwyższe podczas pierwszego cyklu chemioterapii, bez konieczności redukcji dawek leków oraz wydłużenia odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi cyklami cytostatycznymi [12, 15]. CSF znacząco zmniejszają ryzyko względne (RR – *relative risk*) ciężkiej neutropenii (RR=0,67), gorączki neutropenicznej (RR=0,74), zakażenia (RR=0,74) [14]. Metaanaliza Bohlius a i wsp. nie wykazała, że CSF zmniejsza liczbę chorych wymagających dożylnego podawania antybiotyków (RR=0,82) lub obniża śmiertelność związaną z zakażeniem (RR=1,37). Podawanie CSF nie zwiększyło wskaźnika odpowiedzi całkowitej guza (RR=1,37), ani przeżycia całkowitego (HR – *hazard ratio*; iloraz hazardu; HR=1) [14, 19].

Tabela 3. Parametry farmakokinetyczne filgrastimu i pegfilgrastimu [21]

| | Filgrastim (n=3) Dawka 5 μ g/kg/dobę | Pegfilgrastim (n=3) Dawka 100 μ g/kg |
|---|---|---|
| C_{max} [ng/ml] | 10,7 | 114,0 |
| t_{max} [h] | 8,0 | 72 |
| $t_{0,5}$ [h] | 3,37 | 33,20 |
| AUC _{0-∞} [μ g/l*h] | 126 | 7,150 |
| CL/F [ml/h/kg] | 39,6 | 14 |
| V_d [ml/kg] | 150 | – |

C_{max} – stężenie maksymalne; T_{max} – czas, w którym występuje stężenie maksymalne; $t_{0,5}$ – biologiczny okres półtrwania; AUC_{0- ∞} – pole powierzchni pod krzywą c=f(t); CL/F – pozorny klirens; V_d – objętość dystrybucji

U chorych na nowotwory CSF stosuje się w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Profilaktyka pierwotna (zastosowanie CSF bezpośrednio po pierwszym podaniu chemioterapii przed wystąpieniem neutropenii powikłanej gorączką neutropeniczną) nie jest postępowaniem rutynowym, stosuje się ją wyłącznie u chorych z głęboką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilii <0,5 G/l), gdy w wyniku stosowanej chemioterapii prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki neutropenicznej jest wyższe niż 20% lub w przypadku wyjściowo obecnej neutropenii, która występuje w przebiegu aplazji szpiku i współistnieje z czynnym zakażeniem, otwartymi ranami lub niedoborami immunologicznymi [13, 16]. Profilaktyka wtórna polega na zastosowaniu czynnika wzrostu u chorych z neutropenią powikłaną gorączką neutropeniczną po pierwszym cyklu chemioterapii, której ponowne wystąpienie może wpływać na zmniejszenie intensywności dawki, pogorszenie wyników leczenia lub obniżenie jakości życia. Przykładem jest głęboka i przedłużona neutropenia (neutrofile <0,5 G/l przez ponad 14 dni) z gorączką, która występowała po wcześniej stosowanych cyklach chemioterapii i była przyczyną poważnych powikłań (ciężkie zakażenia bakteryjne i/lub grzybicze, dysfunkcja wielonarządowa, wstrząs septyczny) [13, 16].

Do granulocytarnych czynników wzrostu zaliczamy: filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim. Mechanizm ich działania polega na łączeniu się z receptorem zlokalizowanym na powierzchni błony komórkowej granulocytów obojętnochłonnych. Efektem przyłączenia CSF do receptora jest wzbudzenie sygnałów wewnątrzkomórkowych, wydłużenie przeżycia, pobudzenie proliferacji oraz różnicowania komórek szeregu granulocytarnego. Fizjologiczne powstawanie granulocytów obojętnochłonnych trwa około 5–7 dni. Zastosowanie CSF skraca ich czas powstawania do jednego dnia [20].

Filgrastim jest stosowany w dawce dobowej 48 mln j. (masa ciała >60 kg) lub 30 mln j. (masa ciała <60 kg) w podaniu podskórnym. Leczenie rozpoczynamy po 24–72 godzinach od zakończenia podawania chemioterapii, które jest kontynuowane do chwili przekroczenia nadiru (7–10 dni).

Pegfilgrastim jest aplikowany w jednorazowym podaniu podskórnym, w dawce 6 mg. Leczenia rozpoczynamy po 24–72 godzinach od zakończenia podawania chemioterapii. Pegfilgrastim powstaje poprzez kowalencyjne związanie 20-kDa cząsteczki glikolu polietylenowego z końcem azotowym filgrastimu. W porównaniu do 18,8 kDa filgrastimu, pegfilgrastim zwiększa masę do 39 kDa; pegylacja chroni cząsteczkę przed eliminacją przez nerki oraz enzymatyczną degradacją co przyczynia się do wydłużenia jego biologicznego okresu półtrwania, zachowując jednak aktywność biologiczną związku macierzystego [20].

Tabela 3 ilustruje parametry farmakokinetyczne filgrastimu i pegfilgrastimu [21].

W 2006 roku w Polsce zarejestrowano 35644 nowych zachorowań wśród mężczyzn oraz 30177 wśród kobiet na choroby nowotworowe u osób powyżej 65 roku życia [22]. Leczenie chorych w trakcie chemioterapii bardzo często oparte jest na polipragmazji (podaż: cytostatyków, leków stosowanych w chorobach współtowarzyszących oraz leków ograniczających działania niepożądane chemioterapii). U pacjentów geriatrycznych stwierdzono wykładniczą zależność pomiędzy liczbą pobieranych przez pacjenta leków, a częstością występowania działań niepożądanych. Przy dwóch lekach częstość ta wynosi 6%, natomiast przy ośmiu wzrasta ponad dziesięciokrotnie [23]. W licznych badaniach udowodniono, że ryzyko neutropenii po chemioterapii wzrasta wraz z wiekiem. Śmiertelność z powodu zakażeń w przebiegu neutropenii także wzrasta u osób powyżej 65 roku życia. Morrison i wsp. obserwowali gorączkę neutropeniczną u 34% chorych powyżej 65 roku życia oraz u 21% chorych młodszych, z chłoniakiem nieziarniczym. Większość epizodów gorączki neutropenicznej występowała po pierwszym kursie leczenia. Średni czas hospitalizacji z powodu FN był dłuższy u starszych chorych 12,1 dnia w wieku powyżej 65 roku życia i 8,2 dnia u młodszych chorych [24]. U pacjentów w wieku podeszłym poddanych terapii CHOP należy zastosować profilaktykę pierwotną za pomocą CSF, w wyniku której ulega zmniejszeniu ryzyko FN lub ryzyko zakażenia o ponad 50% [14]. Osby i wsp. wykazali, że stosowanie profilaktyczne CSF w dawce 5 µg/kg u chorych na chłoniaka obniża ilość epizodów neutropenii (z 89% do 55%) oraz gorączki neutropenicznej (z 50% do 34%) [25].

Cytotoksyczna mielosupresyjna chemioterapia wciąż pozostaje podstawową metodą leczenia systemowego chorób nowotworowych. Neutropenia oraz gorączka neutropeniczna są poważnymi powikłaniami leczenia pacjentów onkologicznych, które przyczyniają się do redukcji dawek leków oraz wydłużania odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi cyklami chemioterapii, uniemożliwiając prawidłowe leczenie. Zastosowanie granulocytarnych czynników wzrostu przyczynia się do poprawy skuteczności zastosowanego leczenia oraz zachowania odpowiedniej jakości życia pacjentów podczas leczenia cytotoksycznego.

Otrzymano: 2009.10.28 · Zaakceptowano: 2009.11.20

Piśmiennictwo

- Caggiano V., Weiss R.V., Rickert T.S., Linde-Zwirble W.T.: Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005, 103: 1916–24.
- Skreńkiewicz J.: Wpływ leków przeciwnowotworowych – chlormetyny, cyklofosfamid, metotreksatu, fluorouracylu na farmakokinetykę

prokainamidu oraz jego metabolitu N – acetyloprokainamidu u szczurów: rozprawa habilitacyjna. AM w Łodzi Katedra i Zakład Farmakologii, 1997: 34–44.

- Jordan K., Sippel C., Scmoll A.J.: Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. *The Oncologist* 2007, 12: 1143–50.
- Mouridsen H.T., Langer S.W., Buter J. i wsp.: Treatment of anthracycline extravasation with Savenne (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol* 2007, 18: 546–550.
- Hilpert F., Stähle A., Tomé O., Burges A., Rosner D., Späthe K., Heilmann V., Richter B., du Bois A.: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy – a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Support Care Cancer*. 2005 Oct, 13(10): 797–805.
- Gamelin L., Boisdron-Celle M., Morel A., Gamelin E.: Oxaliplatin neurotoxicity. *Bull Cancer*. 2006 Feb 1, 93(Suppl 1): 17–22.
- Grothey A.: Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer*. 2005 Apr, 5(Suppl 1): 38–46.
- Eckel F., Schmelz R., Adelsberger H., Erdmann J., Quasthoff S., Lersch C.: Prevention of oxaliplatin-induced neuropathy by carbamazepine. A pilot study. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002 Jan 18, 127(3): 78–82.
- Sansone R.A., Sansone L.A.: Pain, pain, go away: antidepressants and pain management. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008 Dec, 5(12): 16–9.
- Muto O., Ando H., Ono T., Itagaki H., Kobayashi Y., Onuki M., Akashi T., Tanaka Y., Hanaoka T.: Reduction of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2007 Apr, 34(4): 579–81.
- Gamelin L., Boisdron-Celle M., Delva R., Guérin-Meyer V., Ifrah N., Morel A., Gamelin E.: Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2004 Jun 15, 10(12 Pt 1): 4055–61.
- Crawford J., Dale D., Lyman G.H.: Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new direction for its management. *Cancer* 2004, 100: 228–237.
- Krzakowski A., Herman K., Jassen J. i wsp.: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 rok. *Via Medica*, Gdańsk, 2009.
- Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. i wsp.: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006 Jul 1, 24(19): 3187–205.
- Budman D.R., Berry D.A., Cirincione C.T. i wsp.: Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *The Cancer and Leukemia Group B. J Natl Cancer Inst* 1998, 90(16): 1205–1211.
- Podolak-Dawdziak M., Wojtukiwicz M., Krzemienicki K. i wsp.: Aktualne wytyczne dotyczące stosowania cząsteczek pobudzających erytropoezę i hematopoetycznych czynników wzrostu w przebiegu chemioterapii dorosłych chorych na złośliwe nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2005, 1(3): 157–64.
- Lyman G.H.: Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. *J Natl Comp Cancer Network* 2005, 3: 557–71.
- Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengell R. i wsp.: EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006 Oct, 42(15): 2433–53.
- Bohlius J., Reiser M., Schwarzer G. i wsp.: Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Rev* 2004, (3): CD003189.

Gorączka neutropeniczna jest definiowana jako wzrost temperatury $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ w jamie ustnej w jednorazowym pomiarze lub $\geq 38^{\circ}\text{C}$, utrzymujący się przez ≥ 1 godzinę u chorego z liczbą neutrofilów $< 500/\mu\text{l}$ (0,5 G/l) lub $< 1000/\mu\text{l}$ (1,0 G/l), jeśli przewidujemy ich dalszy spadek do $< 500/\mu\text{l}$. Jest ona zawsze wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia antybiotykoterapii empirycznej, jeszcze przed uzyskaniem wyników badań mikrobiologicznych, czy też identyfikacją źródła infekcji.

20. Lyman G.H.: Pegfilgrastim: a granulocyte colony-stimulating factor with sustained duration of action. *Expert Opin Biol Ther* 2005, 5(12):1653–1646.
21. Johnston E., Crawford J., Blackwell S. i wsp.: Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000, 18(13): 2522–28.
22. Krajowy Rejestr Chorób Nowotworowych, www.onkologia.org.pl.
23. Rajska-Neuman A., Wieczorkowska-Tobis K.: Niekontrolowane pobieranie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) przez starszych pacjentów – badania ankietowe. *Geriatría Polska* 2005, 1(3): 7–11.
24. Morrison V.A., Picozzi V., Scott S. i wsp.: The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: A risk factor analysis. *Clinical Lymphoma* 2001, 2: 47–56.
25. Osby E., Hagberg H., Kvaloy S. i wsp.: CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: Results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood* 2003, 101: 3840–48.