Neutropenia, gorączka neutropeniczna, jako powikłania chemioterapii i zastosowanie granulocytarnych czynników wzrostu (G-CSF) w terapii

Magdalena Steuer

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Adres do korespondencji: Magdalena Steuer, e-mail: magdalena.steuer@onet.pl

Choroby układu krążenia oraz choroby nowotworowe są głównymi przyczynami zgonów na świecie. Na podstawie dokładnych analiz 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 roku w krajach Unii Europejskiej. 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. Działania toksyczne towarzyszące chemioterapii niekorzystnie wpływają na jakość życia chorych. Często powodują konieczność redukcji dawki oraz skrócenia czasu leczenia, co wpływa na skuteczność terapii [1].

Korzyści z terapii przeciwnowotworowych są wypadkową skuteczności i toksyczności leczenia. Poprawę efektów leczenia onkologicznego zawdzięcza się nie tylko nowym lekom stosowanym w chemioterapii nowotworów oraz ulepszonym technikom radioterapii, ale także lepszemu poznaniu profilu bezpieczeństwa terapii i udoskonaleniu postępowania wspomagającego [2]. Właściwe oszacowanie ryzyka powikłań hematologicznych i pozahematologicznych oraz skuteczne zapobieganie ich wystąpieniu daje możliwość prowadzenia względnie bezpiecznej chemioterapii u chorych w różnym wieku. Celem leczenia wspomagającego jest również zmniejszenie ryzyka wystąpienia odległych powikłań chemioterapii, które wpływają na jakość życia osób, u których wyleczono pierwotną chorobę nowotworową. Przed rozpoczęciem terapii należy:

Neutropenia, febrile neutropenia, as a complication of chemotherapy and the use of granulocytic growth factors (G-CSF) in therapy

In clinical practice the most important is prevention and treatment of neutropenia and febrile neutropenia, which is substantial cause of mortality in oncologic patients. Treatment outcomes may be improved by advances achieved in supportive care for patients with hematological malignancies, thereby favourably impacting the quality of life for those surviving. Granulocyte colony – stimulating factors introduced in the 1990s to prevent neutropenic fever improve patients' prognosis after myelotoxic chemotherapy. G-CSFs accelerate bone marrow recovery, shortening the duration of neutropenia and reducing its intensity as well as the risk of febrile neutropenia. There are short (filgrastim) and long-acting (pegfilgrastim) G-CSFs available these days.

Keywords: neutropenia, febrile neutropenia, granulocyte colony – stimulating factors, treatment, filgrastim, pegfilgrastim

© Farm Pol, 2019, 75(3): 119–124

- rozważyć wszystkie możliwe opcje terapeutyczne dla danego typu nowotworu;
 - właściwie ocenić stan pacjenta i choroby współistniejące;
 - zastosować odpowiedni schemat leczenia biorąc pod uwagę tzw. złote standardy [3].
- Działania niepożądane leczenia przeciwnowotworowego można podzielić na:
- natychmiastowe – w czasie podawania leków, np. nudności, wymioty;
 - ostre – występujące w czasie kilku dni lub tygodni po zakończeniu leczenia, np. niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, zapalenie śluzówek, zakażenia;

Tabela 1. Stopnie nasilenia neutropenii [5].

Table 1. Levels of neutropenia [5].

Stopień wg Common Terminology Criteria for Adverse Events	Zakres bezwzględnej liczby neutrofilów
1	< dolnej granicy normy – 1500/mm ³ (1,5 x 10 ⁹ /l)
2	< 1500/mm ³ (<1,5 x 10 ⁹ /l) – 1000/mm ³ (1,0 x 10 ⁹ /l)
3	< 1000/mm ³ (<1,0 x 10 ⁹ /l) – 500/mm ³ (0,5 x 10 ⁹ /l)
4	< 500/mm ³ (<0,5 x 10 ⁹ /l)

- późne – występujące w czasie kilku miesięcy lub lat po zakończeniu leczenia, np. uszkodzenie mięśnia sercowego, zwłóknienie płuc;
- przetrwale – trwale uszkodzenia nerek, słuchu [4].

Wśród powikłań ostrych jednym z najczęściej występujących jest neutropenia. Ten rodzaj cytopenii dotyczy nawet 80% chorych poddawanych chemioterapii. Neutropenia definiowana jest jako obniżenie liczby neutrofilów (w postaci z jądrem segmentowanym oraz jądrem pałeczkowatym) poniżej 1500/mm³. Niższe wartości spotyka się tylko u rasy czarnej, a całkowita liczba neutrofilów jest zależna od wieku. U noworodków neutrofile stanowią 60% leukocytów, następnie ilość ta spada do około 30%, a po 4 roku życia wzrasta z powrotem do poziomu 60%. Stopnie nasilenia neutropenii przedstawia **tabela 1**. Obniżenie liczby neutrofilów poniżej 500 komórek/μl to agranulocytoza [4–7].

Przyczyny powstawania neutropenii:

- mielotoksyczne oddziaływanie leków stosowanych w terapii;
- mielotoksyczne oddziaływanie radioterapii;
- naciekanie szpiku kostnego;
- neutropenia w przebiegu zakażenia [1].

W chorobach nowotworowych krwi częstość występowania neutropenii zależy od:

- czynników związanych z leczeniem – schematu chemioterapii, stosowania radioterapii, zdolności regeneracyjnych szpiku;
- zaawansowania nowotworu oraz stopnia nacieczenia szpiku;
- stanu chorego – współistniejące infekcje, choroby towarzyszące, stan odżywienia [7].

U chorych, u których wystąpiła neutropenia istnieją następujące poziomy zagrożenia:

- a) bezwzględna liczba neutrofilów <1,5–1,0 G/l – jest związana ze zwiększeniem ryzyka zakażeń bakteryjnych, a jeśli występuje długotrwale również zakażeń grzybiczych;
- b) bezwzględna liczba neutrofilów <0,5 G/l – wymaga zastosowania profilaktycznie leków przeciwdrobnoustrojowych takich jak cyprofloksacyna lub kotrymoksazol;
- c) bezwzględna liczba neutrofilów <0,1 G/l – jest to sytuacja bezpośredniego zagrożenia życia ponieważ każde zakażenie bakteryjne może

przekształcić się w posocznicę i wstrząs posocznicy [8].

Fizjologiczną funkcją neutrofilów jest niszczenie komórek bakterii i grzybów m.in. poprzez fagocytozę i generację wolnych rodników. W związku z tym, w neutropenii nie zmienia się odporność na zakażenia wirusowe i pasożytnicze. Rozwój neutropenii w trakcie chemioterapii powoduje uwalnianie cytokin, m.in. Interleukiny 6 i czynnika martwicy nowotworów, co wywołuje gorączkę nawet wtedy, gdy nie doszło do zakażenia. Neutropenia jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia infekcji, które w przypadku wystąpienia agranulocytozy postępują bardzo szybko i są zagrożeniem dla życia chorego. Około 30–40% zgonów pacjentów poddanych chemioterapii jest wynikiem szybko postępujących zakażeń wywołanych tą cytopenią [7–9].

Zdecydowana większość zakażeń u chorych z neutropenią jest wywołana florą endogenną, głównie z przewodu pokarmowego i dróg oddechowych. Najczęstszymi patogenami są takie bakterie Gram(+) jak: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium species*, *Micrococcus species*. Wśród bakterii Gram(–) wywołujących zakażenia są *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Tylko 5% zakażeń wywołanych jest przez szczepy beztlenowe [7].

Gorączka neutropeniczna, wg Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, występuje, gdy całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych spadnie poniżej 500/μl, a jednorazowy pomiar temperatury wyniesie powyżej 38,3° lub dwa następujące po sobie w ciągu 2 godzin pomiary wyniosą powyżej 38° [10].

Pojawienie się ciężkiej neutropenii i/lub gorączki neutropenicznej u pacjenta z chorobą nowotworową to stan bezpośredniego zagrożenia życia i wskazanie do bezwzględnej hospitalizacji oraz rozpoczęcia antybiotykoterapii empirycznej przed uzyskaniem wyników z badań mikrobiologicznych. Gorączka u pacjenta onkologicznego może wynikać również z:

- odczynów po przetoczeniach preparatów krwiopochodnych,
- zastosowania radioterapii,
- stosowanej chemioterapii (**tabela 2** przedstawia korelację częstości występowania gorączki neutropenicznej z najczęściej stosowanymi schematami leczenia przeciwnowotworowego),
- zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez komórki nowotworowe,
- podania leków biologicznych zawierających obcogatunkowe łańcuchy peptydowe,
- zaburzeń układu odpornościowego, np. wtórnego zespołu hemofagocytarnego [1, 5, 7, 10].

Europejska Organizacja do Spraw Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organisation for*

Tabela 2. Schematy chemioterapii związane z wysokim i średnim ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej (zalecenia wg EORTC) [1].

Table 2. Chemotherapy regimens associated with high and medium risk of neutropenia (recommendations according to EORTC) [1].

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

Research and Treatment of Cancer) oraz Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej wyróżniły trzy grupy ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej:

- Grupa I – ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi ponad 20%,
- Grupa II – ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi 10–20%,
- Grupa III – ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi poniżej 10%.

Czynniki ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej:

- wiek pacjenta powyżej 65 lat,
- zły stan ogólny,
- choroby współistniejące,
- płeć żeńska,
- poziom hemoglobiny poniżej 12 g/dl,
- zły stan odżywienia,
- otwarte rany,
- podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej,
- leczenie skojarzone – chemioradioterapia,
- wcześniejszy epizod gorączki neutropenicznej [1, 4].

Aby zróżnicować pacjentów z grupy wysokiego i niskiego ryzyka opracowano algorytm postępowania MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) (tabela 3). W większości przypadków zalecana jest hospitalizacja wszystkich pacjentów z gorączką neutropeniczną, wykonanie co najmniej dwóch oznaczeń bakteriologicznych z krwi i ewentualne szybkie wypisanie pacjenta do domu (24–48 godzin). Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni otrzymać dożylnie leczenie przeciwbakteryjne w postaci antybiotykoterapii skojarzonej (antybiotyk β-laktamowy z aminoglikozydem). Pacjenci z grupy niskiego ryzyka po 48 godzinach terapii, mogą kontynuować leczenie preparatami doustnymi w warunkach ambulatoryjnych. Terapię należy kontynuować do momentu:

- uzyskania liczby neutrofilów powyżej 500/μl,
- okresu co najmniej 48 godzin bez gorączki,
- okresu co najmniej 48 godzin bez negatywnych wyników badań bakteriologicznych.

W przypadku, gdy neutropenia utrzymuje się, jednak pacjent jest w stanie dobrym, bez gorączki i objawów zakażenia przez 5–7 dni można zakończyć leczenie przeciwbakteryjne [2, 10].

Tabela 3. Skala oceny ryzyka powikłań gorączki neutropenicznej MASCC [10].

Table 3. MASCC Risk Index Factors and Weights [10].

Cecha	Punkty
Objawy kliniczne zależne od nowotworu lub współistniejących schorzeń	5
• brak lub niewielkie	3
• umiarkowane	3
Skurczowe ciśnienie tętnicze >90 mmHg	5
Nieobecność przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	4
Nowotwór inny niż hematologiczny lub hematologiczny, jeżeli wcześniej nie było zakażenia grzybiczego	4
Nieobecność stanu odwodnienia	3
Wystąpienie objawów poza szpitalem	3
Wiek <60 lat	2

Dużym problemem klinicznym związanym z neutropenią i gorączką neutropeniczną jest zjawisko redukcji RDI (*relative dose intensity*). Polega na przerywaniu lub odraczaniu chemioterapii oraz zmniejszeniu dawek leków, podczas kolejnych cykli leczenia. To zjawisko dotyczy częściej osób starszych. Udowodniono, że zmniejszenie RDI nawet o 10% znacznie pogarsza wyniki leczenia onkologicznego [10].

Rodzaje profilaktyki neutropenii:

- profilaktyka pierwotna – zastosowanie czynników wzrostu granulocytów po pierwszym kursie chemioterapii na podstawie analizy ryzyka wystąpienia neutropenii. Obowiązujące wytyczne zalecają jej stosowanie u pacjentów otrzymujących schematy terapii o ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej większym niż 20%. Należy również rozważyć zastosowanie profilaktyki pierwotnej u pacjentów otrzymujących schematy o ryzyku gorączki neutropenicznej 10–20%, gdy występują również dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak: wiek powyżej 65 lat, płeć żeńska, choroby współistniejące [4, 11, 12];
- profilaktyka wtórna – zastosowanie czynników wzrostu granulocytów po pierwszych lub kolejnych cyklach chemioterapii, w czasie których wystąpiła neutropenia, gorączka neutropeniczna lub zakażenia związane z neutropenią [4].

Głównym czynnikiem, który decyduje o skuteczności leczenia onkologicznego jest parametr DLT (*dose limiting toxicity*). W przypadku wielu schematów głównym DLT jest mielotoksyczność objawiająca się neutropenią. W latach 80. XX w. opracowano rekombinowane ludzkie granulocytarne czynniki wzrostu (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), co pozwoliło po raz pierwszy zastosować leczenie o przewidywalnej skuteczności. Wprowadzenie tej grupy leków do praktyki klinicznej znacznie zmieniło terapię zarówno dzieci, jak i dorosłych z neutropenią [13, 14].

Zgodnie z wytycznymi towarzystw onkologicznych bezobjawowa neutropenia po chemioterapii nie jest wskazaniem do profilaktycznego stosowania czynników wzrostu granulocytów. Celem podawania tej grupy leków nie jest całkowita eliminacja neutropenii po chemioterapii, lecz skrócenie czasu jej trwania i zmniejszenie częstości epizodów gorączki neutropenicznej [5].

Działanie tej grupy leków polega na pobudzeniu proliferacji i różnicowania komórek progenitorowych oraz prekursorowych linii neutrofilii, oraz wydłużeniu okresu półtrwania i nasileniu zdolności fagocytarnych neutrofilii. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi leki tej grupy powinny być podawane wszystkim chorym, u których ryzyko rozwoju gorączki neutropenicznej wynosi co najmniej 20%. Podczas oceny ryzyka tego powikłania, której należy dokonać przed każdym cyklem chemioterapii, oprócz bezwzględnej liczby neutrofilii bierze się również pod uwagę wiek chorego i stopień zaawansowania choroby. Na rynku polskim dostępne są dwa rodzaje G-CSF:

- o krótkim czasie działania – filgrastim i lenograstim,
- o długim czasie działania – pegfilgrastim i lipegfilgrastim [10, 13].

Wskazania rejestracyjne G-CSF

Filgrastim – jest wskazany u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu chorób nowotworowych (oprócz przewlekłej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego) w celu:

- skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej;
- skrócenia czasu trwania neutropenii u chorych poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, a następnie przeszczepieniu szpiku kostnego;
- mobilizacji autologicznych komórek progenitorowych do krwi obwodowej w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią mielosupresyjną;
- zmniejszenia częstości występowania i skrócenia czasu trwania zakażeń u chorych na ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenię przebiegającą z bezwzględną liczbą neutrofilii $\leq 0,5 \times 10^9/l$;
- leczenia przewlekłej neutropenii u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV.

Pegfilgrastim i lipegfilgrastim stosowane są w celu:

- skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u dorosłych leczonych chemioterapią z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego [6, 15, 16].

Filgrastim to rekombinowany metioninowy ludzki czynnik stymulujący wytwarzanie kolonii granulocytów, otrzymany w wyniku rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*. Ulega eliminacji przede wszystkim przez nerki i w związku z tym wymaga codziennego podawania. Powinien być podawany raz dziennie podskórnie lub dożylnie w dawce 5 µg/kg mc./24 h. Pacjentom, którzy otrzymują chemioterapię lekami cytotoksycznymi należy go podawać najwcześniej po 24 godzinach od jej zastosowania. W trakcie podawania powinno się wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi dwa razy w tygodniu i kontynuować to postępowanie do uzyskania całkowitej liczby neutrofilii – 2–3 tys. komórek/mm³ [9, 10].

Pegfilgrastim jest to kowalencyjny koniugat rekombinowanego ludzkiego G-CSF z jedną cząsteczką glikolu polietylenowego. Natomiast lipegfilgrastim to koniugat zrekombinowanego G-CSF połączony kowalencyjnie z polietylenoglikolem za pomocą łącznika węglowodanowego. Dołączenie cząsteczki polietylenoglikolu do G-CSF pozwoliło zmniejszyć klirens osoczowy leku i wydłużyć okres jego półtrwania do 15–80 godzin, podczas gdy postać niepegylowana posiada okres półtrwania 3,5 godziny. W efekcie umożliwiło to zmniejszenie częstości podawania G-CSF do pojedynczej dawki w cyklu chemioterapii przy zachowaniu dotychczasowej skuteczności. Dawkowanie pegfilgrastimu to 6 mg na cykl chemioterapii, podawane co najmniej 24 godziny po zakończeniu chemioterapii. Podczas podawania tego leku nie ma konieczności kontrolowania obrazu morfologii krwi, ponieważ jego podawanie nie zależy od powrotu neutrofilii do wartości prawidłowych [9, 10, 13].

Obydwie grupy G-CSF są stosowane najczęściej w celu umożliwienia podawania chemioterapeutyków w pełnych, wzrastających dawkach. Słuszność tego zastosowania potwierdza ogólnie przyjęty fakt, że nie powinno się zmniejszać dawkowania leków stosowanych w chemioterapii nowotworów, które stosowane są z intencją pełnego wyleczenia, oraz gdy ich podawanie w pełnej dawce zwiększa skuteczność leczenia. Zwykle nie preferuje się zmniejszania dawek leków cytotoksycznych bez profilaktycznego zastosowania filgrastimu i pegfilgrastimu. Przeciwwskazane jest używanie G-CSF podczas radioterapii klatki piersiowej, ze względu na zwiększony odsetek powikłań i ryzyko zgonu [9, 16].

W przeprowadzonej analizie skuteczności działania filgrastimu i pegfilgrastimu zastosowanych po chemioterapii u dzieci z chorobami nowotworowymi wykazano znamienne krótszy czas trwania ciężkiej neutropenii po zastosowaniu pegfilgrastimu. Również liczba cykli chemioterapii, podczas których wystąpiła gorączka neutropeniczna była statystycznie mniejsza u pacjentów, którzy

otrzymywali pegfilgrastim. Konsekwencją tego była mniejsza liczba cykli, w których stosowano antybiotykoterapię, co przyczyniło się do zwiększenia komfortu leczenia pacjentów [17].

Do najczęstszych działań niepożądanych po zastosowaniu G-CSF zaliczamy miejscową reakcję objawiającą się bolesnością i stwardnieniem w miejscu podania, ogólnoustrojowe objawy grypopodobne, przemijające bóle mięśniowo-szkieletowe, zazwyczaj o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu (zwłaszcza po podaniu długodziałających G-CSF). U chorych przyjmujących G-CSF może dochodzić do asymptomatycznego powiększenia śledziony, u osób stosujących krótko działające leki z tej grupy opisywano sporadyczne przypadki pęknięcia tego narządu. Z tego powodu podczas terapii należy oceniać wielkość śledziony, przede wszystkim u pacjentów zgłaszających bolesność w szczytce barku lub w lewym górnym nadbrzuszu. Po podaniu długodziałających leków z grupy G-CSF może pojawić się hipokaliemia [9, 13].

Obserwowany wzrost częstości zachorowań na nowotwory złośliwe stanowi duże wyzwanie dla współczesnej medycyny. Gorączka neutropeniczna stanowi ciężkie powikłanie leczenia przeciwnowotworowego i poważny problem terapeutyczny. Wprowadzenie do lecznictwa G-CSF poprawiło tolerancję chemioterapii przy jednoczesnym utrzymaniu jej zaplanowanej intensywności. Potwierdzono skuteczność G-CSF w przyspieszaniu regeneracji szpiku kostnego po chemioterapii oraz profilaktyce gorączki neutropenicznej. Dzięki temu kolejne cykle chemioterapii mogą być zlecane zgodnie z terminem, nawet mimo znacznej toksyczności. Preparaty pegylowane o długim okresie półtrwania są wygodniejsze i łatwiejsze w dawkowaniu, uodowodniono także ich wyższą skuteczność w porównaniu z preparatami krótko działającymi [5, 10, 11].

Otrzymano: 2019.03.15 · Zaakceptowano: 2019.03.25

Piśmiennictwo

1. Kamińska A., Szalek E., Szychalski L., Grześkowiak E., Gracz J.: Wykorzystanie granulocytarnych czynników wzrostu w leczeniu neutropenii. *Farm. Pol.* 2010, 66(2): 112–116.
2. Skoneczna I.: Powikłania internistyczne po chemioterapii i radioterapii. *Med. Dypl.* 2012; 21(1): 45–51.
3. Czyż A.: Postępy w leczeniu wspomagającym u chorych na nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego. *Hematologia* 2015, 6(1): 77–84.
4. Lubin J., Markowska A., Mądry R., Markowska J.: Neutropenia – diagnostyka i leczenie w świetle doniesień z ASCO 2009. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2010, 8(1): 47–50.
5. Ziarkiewicz M., Kraj L., Krawczyk J.: Gorączka neutropeniczna u pacjenta poddanego chemioterapii – zasady postępowania. *Med. Dypl.* 2013, 22(7/8): 75–80.
6. Polowinczak-Przybyłek J., Potemski P.: Czynniki pobudzające granulopoezę nie są nadużywane w systemowym leczeniu onkologicznym (G-CSF). *Nowotwory* 2015, 65(6): 535–538.
7. Kielbiński M.: Zapobieganie i leczeniu zakażeń bakteryjnych u chorych z nowotworami układu krwiotwórczego w okresie neutropenii. *Zakażenia* 2010, 10(3): 44, 46–51.

8. de Walden-Gałoszko K., Ciałkowska-Rysz A.: Medycyna paliatywna. PZWL Warszawa 2015, s.141 – 147.
9. Potemski P.: Komentarz do artykułu pt. „Czynniki stymulujące tworzenie kolonii w gorączce neutropenicznej w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. Onkol. Dypl. 2013, 10(3): 13–14.
10. Sobas M., Wróbel T.: Rola czynników stymulujących wzrost kolonii (G-CSF) w profilaktyce neutropenii i gorączki neutropenicznej – aktualny stan wiedzy. OncoReview 2017, 7(1): B15–B21.
11. Kucharz J., Michałowska-Kaczmarczyk A., Herman M., Krzemieniecki K.: Trudności w leczeniu systemowym osób w zaawansowanym wieku na przykładzie neutropenii jako czynnika limitującego. Onkol. Prakt. Klin. 2014, 10(5): 253–257.
12. Knetki-Wróblewska M., Kowalski D.: Profilaktyka pierwotna gorączki neutropenicznej u chorej z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego opisu przypadku. niedrobnokomórkowego raka płuca – opis przypadku. Onkol. Prakt. Klin. 2012, 8(2): 57–59.
13. Rogowski W.: Mechanizm działania, skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających czynników stymulujących wytwarzanie kolonii granulocytów (G-CSF) w neutropenii związanej z chemioterapią miedotkającą. Onkol. Prakt. Klin. 2015, 11(2): 87–92.
14. Matysiak M.: Komentarz do artykułu pt. „Postępowanie u dzieci z neutropenią”. Med. Prakt. Pediatr. 2017, (4): 43–44.
15. Walewski J.: Czynniki pobudzające granulopoezę są nadużywane w systemowym leczeniu onkologicznym. Nowotwory 2015, 65(6): 529–534.
16. Krzemieniecki K.: Komentarz do artykułu pt. „Zastosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu. Zalecenia European Society for Medical Oncology (ESMO)” Med. Prakt. Onkol. 2009, (1): 17–18.
17. Urbańczyk A., Styczyński J.: Analiza porównawcza przebiegu neutropenii po chemioterapii i zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych lub jego formy pegylowanej. Pediatr. Pol. 2012, 87(2): 165–168.