

Κεφάλαιο 61

Οι αυξητικοί παράγοντες της λευκής σειράς

Ε. Δεμίση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μυελοκαταστολή αποτελεί συχνή παρενέργεια πολλών χημειοθεραπευτικών σχημάτων και αυτό περιορίζει την χορήγησή τους.¹ Επιπλέον η εμφάνιση ουδετεροπενίας 4^{ου} βαθμού και το βάθος και η διάρκεια αυτής μετά από χημειοθεραπεία συνδέονται με την εμφάνιση λοιμώξεων.² Σαν συνέπεια η πρόληψη της ουδετεροπενίας με την χορήγηση αυξητικού παράγοντα της μυελικής σειράς είναι ένας σημαντικός στόχος στην καθημερινή ογκολογική πράξη. Οι αυξητικοί παράγοντες της μυελικής σειράς αποτελούνται από την κυτοκίνη που είναι υπεύθυνη για την δημιουργία αποικιών των ουδετερόφιλων CSF (Colony Stimulator factor) και από την κυτοκίνη των ουδετερόφιλων μακροφάγων GM-CSF.³

Υπάρχουν τρεις αυξητικοί παράγοντες της μυελικής σειράς που διατίθενται στο εμπόριο το Filgrastim (r-met HUG-CSF), το lenogastim (r-HUG-CSF) και το pegfilgrastim.^{4,5} Επίσης το GM-CSF (Sargramostim) που διατίθεται σε χώρες εκτός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Οι πρώτοι ανασυνδυασμένοι παράγοντες που είναι διαθέσιμοι στην κλινική πρακτική από τις αρχές της δεκαετίας του '90 έχουν πρακτικά ταυτόσημες βιολογικές ιδιότητες με αυτές του ενδογενή ανθρωπίνου G-CSF. Το Filgrastim (r-metHuG-CSF) είναι μια πρωτεΐνη 175 αμινοξέων, πανομοιότυπη στην ακολουθία αμινοξέων με τον ενδογενή G-CSF, με εξαίρεση την παρουσία μεθειονίνης στο αμινοτελικό

άκρο, γεγονός που οφείλεται στην παραγωγή της κατά την βακτηριακή ζύμωση στελέχους *Escherichia coli*, το οποίο έχει τροποποιηθεί με την βοήθεια πλασμιδίου και περιέχει αντίγραφο του ανθρωπίνου γονιδιώματος G-CSF.

Το filgrastim είναι μη γλυκοζυλιωμένο και έχει μοριακό βάρος 18.800 dalton. Το lenogastim που εκφράζεται και γλυκοζυλιώνεται σε κυτταρικό σύστημα ξενιστή των θηλαστικών, τα κύτταρα των ωοθηκών του κινέζικου hamster (CHO). Και το pegfilgrastim το οποίο είναι νέο μόριο και προέκυψε από τη σύζευξη πολυαιθυλενογλυκόλης MB 20.000 στο αμινοτελικό άκρο της μεθειονίνης του r-met-HuG-CSF (Filgrastim). Η παρουσία της πολυαιθυλενογλυκόλης αυξάνει σημαντικά το υδροδυναμικό μέγεθος του, με αποτέλεσμα να μειώνεται σημαντικά η σπειραματική διήθηση, να ελαχιστοποιείται η νεφρική κάθαρση και τα ουδετερόφιλα να αποτελούν την κυρίαρχη οδό κάθαρσης. Υπάρχει δηλαδή *αυτορυθμιζόμενη* φαρμακοκινητική που είναι ανάλογη της αιμοποιητικής ανάκαμψης του ασθενούς.⁵

ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Το κλινικό πρόγραμμα για την ανάπτυξη των ανασυνδυασμένων G-CSF άρχισε το 1986. Το Φεβρουάριο του 1991 εγκρίθηκε για πρώτη φορά στις ΗΠΑ, η χορήγησή του για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας που προκαλεί η χημειοθεραπεία (Chemotherapy induced neu-

tropenia).⁶ Οι G-CSF πήραν έγκριση για την μείωση των λοιμώξεων μετά από μυελοτοξική χημειοθεραπεία (ΧΜΘ). Και στην συνέχεια για την ανάνηψη του μυελού μετά από αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (BMT).⁷

Ο ρόλος του G-CSF συνδέεται με το γεγονός ότι υπάρχει μια ποσοτική συσχέτιση μεταξύ της ουδετεροπενίας και του κινδύνου λοίμωξης. Η εμπύρετη ουδετεροπενία απαιτεί συχνά μείωση ή/και καθυστέρηση της ΧΜΘ στους επόμενους κύκλους. Σαν συνέπεια όμως υπάρχει κίνδυνος μειωμένου θεραπευτικού αποτελέσματος. Η ένταση της ουδετεροπενίας εξαρτάται από την ένταση της ΧΜΘ αλλά και άλλες παραμέτρους όπως ηλικία, κακή θρέψη, ανοσοκαταστολή, προηγηθείσα ακτινοθεραπεία, διήθηση μυελού από την νόσο κ.λ.π. και ο κίνδυνος λοίμωξης είναι ανάλογος με το βάθος και την διάρκεια της ουδετεροπενίας.⁸ Έτσι οι ενδείξεις για χορήγηση CSFs στην καθημερινή πράξη είναι οι εξής:

1. Πρωτογενής προφύλαξη (Έναρξη της χορήγησης πριν την εμφάνιση ουδετεροπενίας).
2. Δευτερογενής προφύλαξη (Χορήγηση στους κύκλους ΧΜΘ που ακολουθούν μετά την εμφάνιση παρατεταμένης ουδετεροπενίας η εμπύρετης ουδετεροπενίας).
3. Θεραπευτικώς (μαζί με αντιβιοτικά σε ουδετεροπενίες με ή χωρίς πυρετό).
4. Για κινητοποίηση ή/και μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος από την ουδετεροπενία μετά τη ΧΜΘ και οι συνέπειές του δεν είναι ίδιες για όλους τους ασθενείς και καθορίζοντας εκ των

προτέρων ποιοι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μπορεί κάποιος να προλάβει τις επιπλοκές. Θα ήταν προτιμότερο να αξιολογείται ξεχωριστά ο κάθε ασθενής συνυπολογίζοντας την ηλικία και τη συνολική φυσική κατάστασή του.

Οι τρέχουσες οδηγίες του ASCO⁹ συνιστούν την χορήγηση G-CSF από τον πρώτο κύκλο της ΧΜΘ όταν ο κίνδυνος εμφάνισης εμπύρετης λευκοπενίας είναι μεγαλύτερος ή ίσος με 40%. Αυτό το εμπειρικό οριακό σημείο επιλέχθηκε μετά από ανάλυση κόστους όπου η προφυλακτική χορήγηση των G-CSF από τον πρώτο κύκλο αντισταθμίζει το κόστος νοσηλείας για την αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Πρόσφατη φαρμακοοικονομική ανάλυση που χρησιμοποίησε νεώτερα δεδομένα για το κόστος της νοσηλείας και μια μετα-ανάλυση για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των G-CSF μεταβάλλει σημαντικά το οριακό αυτό σημείο κινδύνου.^{10,11}

Οι οδηγίες του ASCO επιπρόσθετα ορίζουν ειδικές περιστάσεις σε κάποιους πληθυσμούς ασθενών όπου ο κίνδυνος είναι αυξημένος και συνιστάται προφυλακτική χορήγηση από τον πρώτο κύκλο, όταν έχουν ήδη λάβει εκτεταμένη ακτινοθεραπεία ή έχουν επηρεασμένη φυσική κατάσταση και μειωμένη ανοσολογική λειτουργία. Επίσης όταν η χημειοθεραπεία χορηγείται είτε μετά από υποτροπή είτε σαν θεραπεία διάσωσης σε ανθεκτική νόσο είναι πιο πιθανό να προκαλέσει ουδετεροπενία. Άλλος προβλεπτικός παράγοντας εμφάνισης εμπύρετης λευκοπενίας είναι ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων. Όταν αυτός είναι μικρότερος από 700/mm³ ο κίνδυνος για εμφάνιση εμπύρετης λευκο-

πενίας ανέρχεται στο 49% έναντι 11% του κινδύνου όταν ο απόλυτος αριθμός είναι μεγαλύτερος από 700/mm³. Η σημαντική πτώση του αιματοκρίτη καθώς και των λευκών αιμοσφαιριών από τον πρώτο κύκλο ΧΜΘ αποτελεί άλλον ένα προγνωστικό παράγοντα λευκοπενίας.¹²

Μια πολύ καλά σχεδιασμένη προοπτική μελέτη σε ένα μεγάλο πληθυσμό ασθενών με διαφορετικούς τύπους κακοήθειας βρίσκεται σε εξέλιξη προκειμένου να αναπτυχθεί ένα μοντέλο κινδύνου που θα επιτρέπει στον κλινικό ογκολόγο να προβλέπει τους ασθενείς υψηλού κινδύνου και να καθοδηγεί για την βέλτιστη χρήση των αυξητικών παραγόντων, προκειμένου να ολοκληρώνεται ο χημειοθεραπευτικός σχεδιασμός με στόχο την καλύτερη κλινική έκβαση και επιβίωση.^{13,14}

Συμπερασματικά η χορήγηση αυξητικών παραγόντων στην καθημερινή ογκολογική πράξη δεν μπορεί να θεωρηθεί σαν μια συνήθης πρακτική για την πρόληψη της λευκοπενίας εκ ΧΜΘ. Παρά το γεγονός ότι έχουν προστεθεί στην φαρέτρα των θεραπευτικών σχημάτων νέα φάρμακα όπως οι ταξάνες, οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης-I, η βινορελμπίνη κ.α. που αυξάνουν την τοξικότητα, είναι τεκμηριωμένο ότι η προφυλακτική χορήγηση του CSF μπορεί να ελαττώσει την επίπτωση της εμπύρετης λευκοπενίας κατά 50% παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει όφελος στην ολική επιβίωση. Παρόλα αυτά όμως ο ασθενής λαμβάνει εγκαίρως πλήρη δόση ΧΜΘ με καλύτερη ποιότητα ζωής. Παραμένει όμως γεγονός ότι το υπόλοιπο 50% των ασθενών που θεραπεύονται με συμβατική ΧΜΘ δεν χρειάζονται CSF.¹⁵

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Είναι η χορήγηση των G-CSF στους

κύκλους ΧΜΘ που ακολουθούν μετά την εμφάνιση παρατεταμένης ουδετεροπενίας ή εμπύρετης ουδετεροπενίας. Παλαιότερα η συνήθης θεραπευτική προσέγγιση στις περιπτώσεις εμπυρέτων ουδετεροπενικών επεισοδίων ήταν η μείωση των δόσεων της ΧΜΘ στους επόμενους κύκλους.

Σήμερα μια σειρά μελετών κατέδειξε ότι η ουδετεροπενία βαθμού 4 είναι η κύρια δόσοπεριοριστική τοξικότητα της ΧΜΘ. Η δευτερογενής 10ήμερη προφύλαξη με G-CSF οδηγεί σε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας, συγκριτικά με δευτερογενή προφύλαξη 5 μόνο ημερών. Μειωμένη χορήγηση G-CSF αυξάνει την επίπτωση των λοιμώξεων. Καθυστερημένη χορήγηση G-CSF αυξάνει την επίπτωση εμπύρετης λευκοπενίας.

Οι ασθενείς που πάσχουν από ουδετεροπενία έχουν προδιάθεση σε λοιμώξεις λόγω λευκοπενίας, διαταραχής της ακεραιότητας των βλεννογόνων καθώς και της φυσιολογικής χλωρίδας. Ο σκοπός της θεραπευτικής χορήγησης του CSF είναι να ελαττωθούν οι λοιμώξεις, η νοσηρότητα και η θνητότητα.^{16,17}

Εν τούτοις δεν συνιστάται η χορήγηση CSF σε λευκοπενικούς ασθενείς που είναι άπυρετοι. Από την ανάλυση μελετών προκύπτει ότι ωφελούνται οι ασθενείς που παρουσίασαν λευκοπενία πάνω από 10 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας επίσης καθώς και η ομάδα των ασθενών που παρουσίασαν λοιμώξεις όπως κυτταρίτιδα, πνευμονία, απόστημα, παραρρινοκολπίτιδα, υπόταση, πολυσυστηματική έκπτωση ή συστηματική μυκητίαση.^{18,19} Ο κίνδυνος σοβαρής λοίμωξης εξαρτάται από την διάρκεια και το βάθος της πενίας, το βαθμό της βλεννογονίτιδας και το παθογόνο μι-

κρόβιο (ανθεκτικά μικρόβια).

Οι ασθενείς με τα ως άνω χαρακτηριστικά θα λάβουν προφυλακτικά CSF.²⁰ Συμπερασματικά όπου η ΧΜΘ επιβάλλεται φαίνεται ότι η επιλεκτική χρήση των CSF μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς που είναι σε υψηλό κίνδυνο να παρουσιάσουν λοίμωξη. Επιπλέον η χρήση των παραγόντων αυτών επιτρέπει την χορήγηση θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν συγχρόνως και άλλες παθήσεις όπως καρδιαγγειακή νόσο, παχυσαρκία, κακή γενική κατάσταση, κακή θρέψη κ.λ.π., σε ικανές δόσεις.

Η μείωση των δόσεων των φαρμάκων πρέπει επίσης να θεωρείται παραδεκτή μέθοδος, ειδικά εάν δεν υπάρχει σοβαρός λόγος να διατηρηθεί η ένταση της δόσης της ΧΜΘ και εάν υπάρχει πιθανότητα να παρουσιαστούν άλλες παρενέργειες (βλεννογονίτιδα, θρομβοπενία κ.λ.π.) που δεν μπορούν να προληφθούν με τους αυξητικούς παράγοντες.

ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ

Είναι η χρήση των CSF με σκοπό την αύξηση των δόσεων της χορηγούμενης ΧΜΘ. Η βασική αρχή της σχέσης δόσης – αποτελέσματος έχει ήδη μελετηθεί. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι είναι δυνατόν να επιτευχθεί μια μικρή έως μέτρια αύξηση των δόσεων ΧΜΘ χρησιμοποιώντας CSF προφυλακτικά. Ατυχώς είναι πολύ περιορισμένος ο αριθμός των τυχαίοποιημένων πολυκεντρικών μελετών, που κατέδειξαν όφελος ως προς την επιβίωση για ασθενείς που έλαβαν υψηλότερες δόσεις ΧΜΘ και επιπλέον παρουσίασαν μεγαλύτερη τοξικότητα.²¹

Λόγω έλλειψης περισσότερων δεδομένων, ως προς το ελεύθερο νόσου διάστημα την ολική επιβίωση, την ποιότητα ζωής και την τοξικότητα δεν υπάρχει ένδειξη για την προφυλακτική χορήγηση

CSF με σκοπό την εντατικοποίηση της ΧΜΘ έξω από καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες.²²

ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, η χρήση πολύ υψηλών, μυελοπλαστικών δόσεων χημειοθεραπείας, με την βοήθεια των αυτόλογων προγονικών κύτταρων αυξήθηκε θεαματικά. Οι υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με την μεταμόσχευση αυτόλογων αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων αποτελεί σήμερα τη θεραπεία εκλογής για πολλούς ασθενείς με συγκεκριμένες αιματολογικές κακοήθειες, στις οποίες περιλαμβάνονται το υποτροπιάζον χημειοευαίσθητο μη Hodgking's λέμφωμα, η 1^η υποτροπή ανθεκτικής νόσου του Hodgkin's (HD), και το νεοδιαγνωσμένο πολλαπλούν μυέλωμα. Με την συνεχή αύξηση της κλινικής εμπειρίας, την μη αναγκαία παρουσία δότη και την μείωσή της, σχετιζόμενη με την μεταμόσχευση, θνητότητα (TRM), αυτός ο τύπος της θεραπείας απευθύνεται σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου που πάσχουν από χημειοευαίσθητους συμπαγείς όγκους.²³

Τα PBPC (Περιφερικά Προγονικά Κύτταρα του αίματος) αποτελούν την κύρια πηγή αιμοποιητικής ενίσχυσης για την μεγαθεραπεία. Πρωτοεμφανιζόμενα την δεκαετία του 1990 τα PBPCs ως εναλλακτικά του μυελού των οστών σήμερα χρησιμοποιούνται σε ποσοστό περίπου 95% όλων των αυτόλογων μεταμοσχεύσεων. Η επιτυχής εμφύτευση των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον αριθμό των προγονικών κυττάρων που μεταμοσχεύονται και αυτό μετριέται σε αντιστοιχία με τον αριθμό των CD34+ κυτ-

τάρων που εμπεριέχονται στο μόσχευμα.

Έχει αποδειχθεί ότι ο G-CSF προκαλεί αποτελεσματική κινητοποίηση προγονικών κυττάρων από τον μυελό των οστών στο περιφερικό αίμα, και χωρίς μυελοκατασταλτική ΧΜΘ.²⁴ Συνδυάζοντάς το με μυελοκατασταλτική ΧΜΘ ενισχύεται η κινητοποίηση των PBPCs και υποστηρίζεται η ταχύτερη χορήγηση κυτταροτοξικής ΧΜΘ.²⁵ Αυτό το αποτέλεσμα έχει παρατηρηθεί με ένα ευρύ φάσμα χημειοθεραπευτικών σχημάτων, στα οποία περιλαμβάνεται η κυκλοφωσφαμίδα, η ετοποσίδη, ο συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης και ετοποσίδης, και η κυκλοφωσφαμίδα με την πακλιταξέλη.²⁶⁻²⁹ Ο αυξητικός παράγων χορηγείται καθημερινά και σε δόση 10-16/mgr/kg την ημέρα. Η δόση αυτή προκαλεί ικανοποιητική κινητοποίηση σε περίπου 80-90% των ασθενών. Ο αυξητικός παράγων πρέπει να χορηγείται την ίδια ώρα καθημερινά. Η κατάλληλη ημέρα για την συλλογή προγονικών κυττάρων είναι μεταξύ 4^{ης} και 7^{ης}. Σε ένα περίπου 10-20% των ασθενών δεν θα επιτευχθεί ικανή συλλογή και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς έχουν ήδη υποβληθεί στο παρελθόν σε ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία ή έχουν μεγάλο φορτίο νόσου.

Σ' αυτούς τους ασθενείς χορηγείται μεγαλύτερη δόση αυξητικού παράγοντα ή συνδυασμός αυξητικού παράγοντα και χημειοθεραπείας.³⁰⁻³⁴ Οι CSF έχουν χορηγηθεί μετά τόσο από αυτόλογη όσο και αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών και περιφερικών προγονικών κύτταρων, με σκοπό να ελαττώσουν την βαρύτητα των λοιμώξεων και ως εκ τούτου να ελαττώσουν τον χρόνο νοσηλείας, το κόστος και να βελτιώσουν την

ποιότητα ζωής. Χορηγούνται δε 1-5 ημέρες μετά την επανέγχυση των PBPC και βελτιώνουν την ανάνηψη των ουδετεροφίλων ελαττώνοντας την διάρκεια της πενίας.^{41,42}

ΔΟΣΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ο χρόνος έναρξης και η διάρκεια χορήγησης προκειμένου να επιτευχθεί το μεγαλύτερο κλινικό όφελος με το μικρότερο δυνατό κόστος είναι μια πολύ σημαντική παράμετρος. Συνιστάται η έναρξη χορήγησης τουλάχιστον 24 ώρες και μετά το πέρας της ΧΜΘ και η ημερήσια χορηγούμενη δόση που είναι 5mgr/kg/d συνεχίζεται μέχρι ο αριθμός των ουδετεροφίλων να φτάσει μετά το ναδίρ τουλάχιστον 10.000/μλ.³³⁷ Υψηλότερες δόσεις του CSF δεν συνοδεύονται από κλινικό όφελος. Εξαίρεση αποτελεί η περίπτωση της κινητοποίησης των PBPC όπου μια δόση 10mgr/kg/d προκαλεί καλύτερη λευκαφαίρεση συγκρινόμενη με μικρότερες δόσεις.^{38,39}

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες υποστηρίζουν την υποδόρια χορήγηση συγκριτικά με την ενδοφλέβια οδό. Στην περίπτωση της μεγαθεραπείας έχει προταθεί να αρχίζει η ελάττωση της δόσεως του αυξητικού παράγοντα από 10mgr/kg/d σε 5mgr/kg/d όταν ο αριθμός των ANC εμφανίζει ανάκαμψη στα 1.000/μλ για τουλάχιστον 3 ημέρες και κατόπιν να διακόπτεται η χορήγηση του CSF όταν τα ANC είναι πάνω από 1.000/μλ για πάνω από 3 επιπλέον ημέρες.^{35,36}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fisher RI. Diffuse large cell lymphoma. *Ann Oncol* 2000; 11 (suppl 1): S29-S33.
- Westermann AM. Taal BG. Swart M. Et al. Sequence-dependent toxicity profile in modified famtx (fluoracil-adriamycin-methotrexate) chemotherapy with lenograstim support for advanced gastric can-

- cer: a feasibility study. *Pharmacol. Res* 2000;42:151-156.
2. Bodey GP. Et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukaemia. *Ann Inter Med.* 1966;64:328-340.
 3. Alberts A. Bray D. Lewis J et al. (editors) *Molecular Biology of the cell* New York: Garland Publishing Inc. 1995.
 4. Granulokine SPC, Amgen Europe BV Granocyte SPC Aventis Pharma AEBE.
 5. Wood WC, Budman DR, Koezum AH. Et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1994;330: 1253-1259.
 6. Colgan SP et al. Neutrophil function in normal and Chediak-Higashi syndrome cats following recombinant canine colony stimulating factor. *Exp Hematol* 1992;20: 1229-1234. Nicola NA Colony stimulating factor *Molecular and Cellular Biology* 1990
 7. Johnston E, Crawford J, Hematopoietic growth factors in the reduction of hematopoietic toxicity. *Semin Oncol* 1998;25:552-561
 8. Budman DR, Berry DA, Cirrincone CT et al. Dose and dose density as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer *J, Natl Cancer Ins* 1998;90: 1205-1211.
 9. Ozer H. Armitage JO bBennet CL. Et al. 2000update of recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factor Evidence based clinical practice guidelines. *J clin Oncol* 2000 18:3558-3585
 10. Lyman GH A predictive model for neutropenia associated with cancer chemotherapy *Pharmacotherapy* 2000;104S-111S
 11. Lyman GH Kuderer NM Djulbegovic; Meta-analysis of granulocyte colony-stimulating factor to prevent febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19:55a.
 12. Lyman GH Risk assessment in oncology clinical practice from risk factors to risk models. *Oncology* 2003 17(suppl)1-6
 13. LymanGH Crawford J Dale DC et al. Predicting the risk of chemotherapy induced neutropenia CIN in patients with breast cancer Rationale for prospective risk model development *Breast cancer Res Treat* 76 (1):2002.
 14. Dale DC Wolff D, Agboola O et al. Development of a risk model for neutropenic complications based on a prospective nationwide registry abstract 2229) *Proc Am soc Oncol* 22:554, 2003
 15. Guidelines for use of CSF *Journal of Clinical Oncol* vol 18 Issue 20 (October), 2000: 3558-3585.
 16. Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N. Engl J Med* 328:1323-1332, 1993
 17. Wade JC: Management of infection in patients with acute leukaemia *Hematol Oncol Clin North Am* 7:293-315, 1993
 18. Maher DW, Lieshki GJ Green M et al: Filgrastim in patients with chemotherapy induced neutropenia: A double blind placebo-controlled trial *Ann Inter n Med* 121: 492-501 1994.
 19. Biesma B, de Vries EG, Willems PH, et al: Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy – related leukopenia and fever. *Eur J Cancer* 26:932-936, 1990.
 20. Anaisse E, Vartivarian S, Bodey GP, et al: Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony – stimulating factor (Escherichia-coli derived) in cancer patients with fever and neutropenia *Am J Med* 100: 17-23, 1996
 21. Steward WP. Von Pawel J, Gatzemeier U, et al: Effects of granulocyte – macrophage colony stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small cell lung cancer: A prospective randomised study of 300 patients *J Clin Oncol* 16:642-650, 1998
 22. Garcia-Carbonera R, Mayordomo JL, Toramina MV, et al; Filgrastim in the treatment of high risk febrile neutro-

- penia:Results of a multicenter randomised phase II trial:Prom Soc Clin Oncol 18:583a, 1999
23. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al: Randomized placebo controlled trial of granulocyte – macrophage colony stimulating factor in patients with chemotherapy related febrile neutropenia. J Clin Oncol 14:619-627,1996
 24. Talbot SM, Westerman DA, Grigg AP, et al: Phase I and subsequent phase II study of filgrastim (r-met-HuG-CSF) and dose intensified cyclophosphamide plus epirubicin in patients with non Hodgkin;s lymphoma and advanced solid tumors.Ann Oncol 10:907-914,1999
 25. Bronchud MH, Howell A, Crowther D, et al: The use of granulocyte colony stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast and ovarian cancer.Br. J Cancer 60:121-125, 1989.
 26. Thacher N, Girling DJ, Hopwood P et al: Improving survival without reducing quality of life in small cell lung cancer patients by increasing the dose intensity of chemotherapy with granulocyte colony stimulating factor support: Results of a British Medical Research Council multicenter randomised trial: J Clin Oncol 18: 395-404,2000.
 27. Copelan EA, Ceselski SK, Ezzone SA, et al: Mobilization of peripheral blood progenitor cells with high dose etoposide and granulocyte colony stimulating factor in patients with breast cancer non Hodgkin;s disease.J. Clin Oncol 1997;15: 759-765.
 28. Weaver CH, Schwartzberg LS, and Birch R, etal: Collection of peripheral blood progenitor cells after the administration of cyclophosphamide, etoposide and granulocyte colony stimulating factor: an analysis of 497 patients. Transfusion 1997;37: 896-903.
 29. Demirel T, Buckner CD, Storer B, et al: Effect of different chemotherapy regimens on peripheral blood stem cell collections in patients with breast cancer receiving granulocyte colony stimulating factor J Clin Oncol 1997; 15: 684-690.
 30. Bolwell BJ, Polhman B, Andersen S, et al: Delayed G-CSF after autologous progenitor cell transplantation; a prospective randomised trial.Bone Marrow Transpl. 21: 369-373, 1998.
 31. Colby C, McAfree S, Finkelstein D, et al: Early vs delayed addition of G-CSF following autologous peripheral blood stem cell transplantationBone Marrow Transpl: 21: 1005-1010, 1998.
 32. Optimal timing (Preemptive vs supportive) of G-CSF administration following high dose cyclophosphamide G Koumakis, B Barbounis, M Vasilomanolakis, A Efreimidis et al: Oncology 1999, 56:28-35.
 33. Linch DC, Milligan DW, Winfield DA, et al: G-CSF after peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients significantly accelerated neutrofil recovery and shortened time in hospital:Results of a randomised BNLI trial Br J Haematol 99: 933-938,1997.
 34. Lee S, Weller E, Alyea E, et al: Efficacy and costs of granulocyte colony stimulating factor in allogeneic T-cell depleted bone marrow transplantation N EnglJ Med. 329: 757-761, 1993
 35. Brugger W, Bross KJ, Glatt M. et all. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors.Blood 83:636-640, 1994.
 36. Pedrazzoli P,Battaglia M.Da Prada GA, et al: Role of tumor cells contaminating the graft in breast cancer recurrence after high dose chemotherapy. Bone marrow Transpl. 20:167-169, 1997.
 37. Lyman GH, Lyman CG, Saderson RA, et al: Decisionanalysis of hematopoietic growth factor use in patients receiving cancer chemotherapy J Nat Cancer Inst 85: 488-493, 1993
 38. Stute N, Furman WL, Schell M, et al: Pharmacokinetics of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in children after intravenous and

subcutaneous administration J Pharm Sci
84:824-828, 1995

39. Roskos LK, Cheung EN, Vincent M, et al:
Pharmacology of filgrastim in Morstyn G,
Dexter TM, Foote MA (eds) Filgrastim in
clinical practice (ed 2) New York Marcel
Dekker Inc. 1998 pp51-71.