

AGO-Konsensus zur G-CSF- Therapie bei gynäkologischen Malignomen einschließlich des Mammakarzinoms

Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO-Austria) der
Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Für die AGO:

*E. Petru, St. Braun, M. Seifert, P. Sevelda, L. Angleitner-Boubenicek, P.
Kohlberger, C. Benedicic, A. Lanz, W. Stummvoll, A. Zeimet und A.
Reinthaller*

*Univ. Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen
Universitäten Graz, Innsbruck und Wien, Gynäkologische Abteilung des
Krankenhauses der Barmherzigen Schwestern in Linz*

Redaktion: Dr. med. Norbert Hasenöhrl

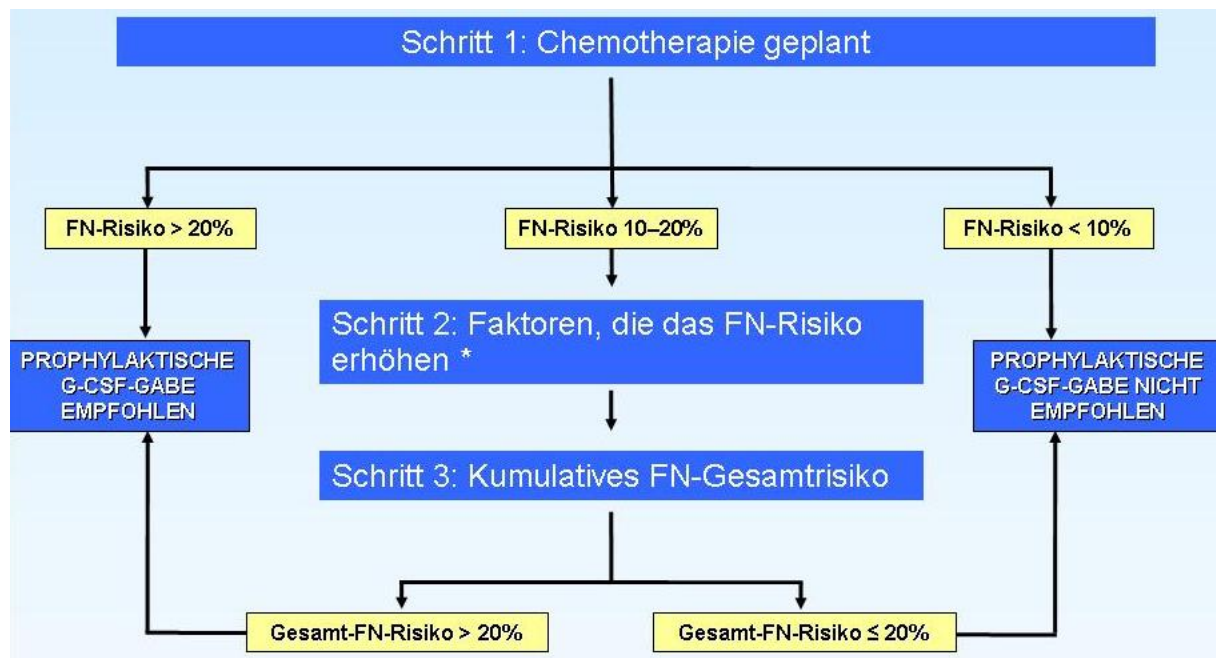
Im OEGGG Vorstand beschlossen: Jänner 2007

Die folgenden Leitlinien sollen der praktischen Anwenderin / dem praktischen Anwender im **klinischen Alltag** eine Hilfestellung beim Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) im Rahmen der Therapie gynäkologischer Malignome einschließlich des Mammakarzinoms bieten. Alle Angaben in den Leitlinien der EORTC [1], des ASCO [2] und des NCCN [3] beruhen auf Daten aus klinischen Studien. Darüber hinaus ist die klinische Erfahrung des Therapeuten in der individuellen Indikationsstellung für G-CSF zu berücksichtigen. Die folgenden Empfehlungen gelten für den Einsatz einer primären oder sekundären G-CSF-Prophylaxe bei potenziell kurativem Ansatz. Die Empfehlungen für den therapeutischen Einsatz von G-CSF gelten sowohl für den kurativen als auch für den palliativen Therapieansatz.

Definition der febrilen Neutropenie: Es gibt mehrere Definitionen der febrilen Neutropenie (FN). In dieser Leitlinie wird folgende Definition verwendet: Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ und absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 500/\text{mm}^3$.

1.) Primärprophylaxe mit G-CSF bereits ab dem ersten Therapiezyklus

Die publizierten Leitlinien [1–3] empfehlen den prophylaktischen G-CSF-Einsatz, bereits ab dem 1. Therapiezyklus, ab einem **FN-Risiko > 20%**.



- * Eine Patientin **über 65 Lebensjahren** weist ein erhöhtes FN-Risiko auf.
- * Nach **vorausgegangener Radiotherapie** des Mediastinums, des Paraaortalfeldes und/oder des Beckens aufgrund eines anderen Malignoms ist eine primäre G-CSF-Prophylaxe in einem kurativen Ansatz der Chemotherapie indiziert.

Abb. 1: Flussdiagramm zur Entscheidung über den primären Einsatz von G-CS

1.1 Mammakarzinom

FN-Risiko > 20%

Schema	Dosierung (mg/m ²), Intervall
Doxorubicin/Docetaxel	50/75 alle 3 Wochen
<i>In Analogie:</i> Epirubicin/Docetaxel (ET)	75/75 alle 3 Wochen
Doxorubicin/Paclitaxel	60/125–200 (3h) alle 3 Wochen
<i>In Analogie:</i> Epirubicin/Paclitaxel	75/175 (3h) alle 3 Wochen
Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid (TAC)	75/50/500 alle 3 Wochen
<i>In Analogie:</i> Docetaxel/Epirubicin/Cyclophosphamid (TEC)	75/75/500 alle 3 Wochen
Dosisdichte Sequenztherapie: 4 x Doxorubicin → 4 x Paclitaxel → 4 x Cyclophosphamid + Filgrastim 5µg/kg KG/Tag, Tag 3–10 [4]	60/175/600 alle 2 Wochen

FN-Risiko 10–20%

Schema	Dosierung (mg/m ²), Intervall
Docetaxel	100 alle 3 Wochen
Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC)	60/600 alle 3 Wochen
<i>In Analogie:</i>	
Epirubicin/Cyclophosphamid (EC)	90/600 alle 3 Wochen
5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid (FEC)	500/75–90/500 alle 3 Wochen
4 x Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) → 4 x Paclitaxel	60/600 alle 3 Wochen 175 (3h) alle 3 Wochen
4 x Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) → 4 x Paclitaxel	90/600 alle 3 Wochen 175 (3h) alle 3 Wochen
4 x Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) → 4 x Docetaxel	60/600 alle 3 Wochen 100 alle 3 Wochen
4 x Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) → 4 x Docetaxel	90/600 alle 3 Wochen 100 alle 3 Wochen

1.2 Ovarialkarzinom

FN-Risiko > 20%

Derzeit findet in Österreich in der neo-adjuvanten oder adjuvanten Situation kein platin-basiertes CT-Schema mit einem FN-Risiko > 20% Anwendung.

FN-Risiko **10–20%**

Schema	Dosierung (mg/m ²), Intervall
Carboplatin/Docetaxel	AUC 5/75 alle 3 Wochen

Bei der **intraperitonealen Chemotherapie** (CT) mit Cisplatin und Paclitaxel weisen die bisherigen Daten **nicht** darauf hin, dass ein FN-Risiko > 10% vorliegt.

Für die Primärprophylaxe mit G-CSF bei der Therapie **maligner Keimzell- bzw. Stromatumoren des Ovars** (BEP, VAC, PAC) weisen die bisherigen Daten nicht darauf hin, dass ein FN-Risiko > 10% vorliegt.

1.3 Zervixkarzinom

Für die meisten Cisplatin-basierten CT-Schemata in der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie des Zervix-Karzinoms besteht eine FN-Rate unter 10%.

Bei der **kombinierten Radio-Chemotherapie** des Zervix-Karzinoms mit Cisplatin ± 5-FU liegt das FN-Risiko ebenso unter 10%.

1.4 Endometriumkarzinom

Keine Indikation für eine primäre G-CSF-Gabe.

1.5 Maligner Müllerscher Mischtumor des Uterus/Ovars

FN-Risiko > 20%

Derzeit findet in Österreich in der neo-adjuvanten oder adjuvanten Situation kein platin-basiertes CT-Schemata mit einem FN-Risiko > 20% Anwendung.

FN-Risiko **10–20%**

Schema	Dosierung (mg/m²)
Cisplatin/Doxorubicin/Paclitaxel (TAP)	50 (Tag 1)/45 (Tag 1)/160 (Tag 2) alle 3 Wochen
Cisplatin/Ifosfamid	20 (Tag 1-4)/1500 (Tag 1–4) alle 3 Wochen

1.6 Vulva- und Vaginalkarzinom

Keine Indikation für eine primäre G-CSF-Gabe.

2.) Sekundärprophylaxe mit G-CSF

Sekundärprophylaxe bedeutet, dass die Patientin im vorangegangenen CT-Zyklus kein G-CSF erhalten hat. Die Indikation zur Sekundärprophylaxe besteht bei Patientinnen mit **vorausgegangener FN** oder einer **Neutropenie < 500/mm³**.

3.) Therapie mit G-CSF

3.1 Afebrile Neutropenie Grad 3 (=Neutropenie < 1000/mm³)

Eine G-CSF-Gabe ist nicht indiziert.

3.2 Afebrile Neutropenie Grad 4 (= Neutropenie < 500/mm³)

Eine G-CSF-Gabe zur Erhaltung der Dosisdichte/intensität ist zu erwägen.

3.3 Febrile Neutropenie

Die G-CSF-Gabe ist indiziert zur Reduktion der Dauer von Hospitalisierung, Antibiotikagabe und FN.

4.) Dosierung und Verabreichungsmodus von G-CSF

- Eine G-CSF-Gabe darf **frühestens 24 Stunden nach** der letzten CT erfolgen.
- Von der letzten G-CSF-Gabe bis zur nächsten CT sollte für die tägliche G-CSF-Gabe (Filgrastim, Lenograstim) ein zeitlicher Abstand von **mindestens 48 Stunden** gegeben sein.
- **Therapieziel** der täglichen G-CSF-Gabe (Filgrastim, Lenograstim) nach Überwinden des Nadirs ist ein **ANC von 3.000/mm³**.
- Die **minimale Dauer der täglichen G-CSF-Gabe** (Filgrastim, Lenograstim) beträgt 3 bis 5 Tage bzw. bis der ANC nach dem Nadir wieder den normalen Bereich erreicht hat.

4.1 Filgrastim

Dosierung: 5µg/kg (= 0,5 Mio/kg) Körpergewicht pro Tag s.c. (laut Fachinformation⁸)

4.2 Pegfilgrastim

Dosierung: 6mg einmal pro CT-Zyklus s.c. (laut Fachinformation⁹)

4.3 Lenograstim

Dosierung: 150 µg (19,2 Mio IE) pro m² Körperoberfläche pro Tag bzw. 5 µg/kg (0,64 Mio IE) Körpergewicht pro Tag s.c. (laut Fachinformation¹⁰)

- Der therapeutische Einsatz von G-CSF nach Pegfilgrastim-Gabe im selben CT-Zyklus ist auch bei einer FN oder einer Neutropenie Grad 4 nicht indiziert.
- Bei wöchentlichen CT-Schemata ist die Gabe von Pegfilgrastim kontraindiziert.
- Bei Therapieschemata mit Applikation von Zytostatika am Tag 1 und 8 alle drei Wochen muss bei Indikation eine Pegfilgrastim-Gabe am Tag 9 (und nicht am Tag 2!) erfolgen.
- Bei Therapieschemata mit Applikation von Zytostatika am Tag 1 und 15 alle vier Wochen kann bei Indikation eine Pegfilgrastim-Gabe am Tag 2 und 16 erfolgen.

5.) Nebenwirkungen von G-CSF

Bei etwa einem Viertel bis einem Drittel aller Patientinnen treten Knochenschmerzen auf. Diese können in den allermeisten Fällen mit Paracetamol (z.B. Mexalen[®] 3 x 500mg/Tag) gut beherrscht werden. Sehr selten sind Opioide wie z.B. Tramadol (z.B. Tramal[®]) oder Morphin notwendig.

Weitere mögliche Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen siehe Fachinformationen.

6.) Literatur

- 1** Aapro MS et al.: 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;42(15):2433–2453
- 2** Smith TJ et al.: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006;24(19):3187–3205
- 3** Lyman GH: Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. J Natl Compr Canc Netw 2005;3(4):557–571
- 4** Citron ML et al.: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukaemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431–1439
- 5** Fleming G, Brunetto V, Cella D et al.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2004; 22: 2159-2166
- 6** Sutton G, Brunetto V, Kilgore L et al.: Phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2000; 79: 147-153
- 7** Sutton G, Kauderer J, Carson L et al.: Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2005; 96: 630-634
- 8** Fachinformation Neupogen® Stand: Aug.2004
- 9** Fachinformation Neulasta® Stand: Okt.2005
- 10** Fachinformation Granocyte® Stand: Februar 2005