

Leczenie chorób nowotworowych wiąże się z dużym ryzykiem powikłań, związanych m.in. z neutropenią i małopłytkowością. Skuteczna profilaktyka powikłań zależnych od mielosupresji jest jednym z warunków powodzenia terapii. W ostatnich latach obserwuje się istotny postęp w leczeniu cytopenii polekowych w następstwie wprowadzenia do leczenia nowych krwiotwórczych czynników wzrostu. W niniejszym artykule przedstawiono niektóre z nich. Nowym preparatem granulocytarnego czynnika wzrostu jest pegylowany filgrastim (Neulasta, Amgen). Pegfilgrastim ma dłuższy od filgrastimu okres półtrwania, co pozwala na jego jednorazowe podanie w czasie danego cyklu chemioterapii. Poprawia to jakość życia chorych. Skuteczność i toksyczność obu leków jest porównywalna. Duże znaczenie ma wprowadzenie na rynek pierwszego, jak dotychczas jedynego, zarejestrowanego tylko w USA płytkotwórczego czynnika wzrostu. Jest to rekombinowana interleukina-11 (rhIL-11 – Neumega, Amgen). rhIL-11 skutecznie zmniejsza stopień małopłytkowości u chorych po chemioterapii i częstość przetoczeń koncentratów krwinek płytkowych. W ostatnich latach wyprodukowano również rekombinowane formy ligandów receptora c-MPL, czyli rekombinowaną ludzką trombopoetynę (rhTpo) oraz pegylowany rekombinowany czynnik wzrostu i różnicowania megakariocytów (PEG-rHuMGDF). Ze względu na pojawiające się w czasie ich stosowania przeciwciała przeciwko Tpo powodujące istotną klinicznie małopłytkowość, czynniki te nie są dotychczas dostępne handlowo. Inne hematopoetyczne czynniki wzrostu, jak np. czynnik Steel (SLF), białka fuzyjne, jak Tpo i IL-3, czy też peptydy będące mimetykami krwiotwórczych czynników wzrostu są poddawane badaniom klinicznym.

Słowa kluczowe: krwiotwórcze czynniki wzrostu, pegfilgrastim, rhIL-11, trombopoetyna, czynnik wzrostu komórek macierzystych.

Nowe preparaty krwiotwórczych czynników wzrostu

New preparations of hematopoietic growth factors

Anna Świeboda-Sadlej

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Warszawie

WPROWADZENIE

Krwiotwórcze czynniki wzrostu odgrywają istotną rolę w regulacji i kontroli hematopoezy.

Dzięki poznaniu struktury najważniejszych z nich oraz ich sklonowaniu, możliwa jest produkcja rekombinowanych czynników wzrostu, będących wielką nadzieją onkologów i hematologów.

Ich przydatność *in vivo* wiąże się przede wszystkim z pobudzaniem proliferacji, różnicowania i dojrzewania komórek poszczególnych linii hematopoetycznych, czego klinicznym wykładnikiem jest zwiększenie liczby granulocytów, płytek krwi i zmniejszenie niedokrwistości. Istnieje wiele sytuacji stanowiących potencjalne wskazanie do użycia krwiotwórczych czynników wzrostu, ale jak dotychczas tylko nieliczne z nich znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej. Wynika to m.in. z faktu, iż często działania niepożądane poszczególnych rekombinowanych cytokin przewyższają korzyści płynące z ich stosowania.

Szerokie wykorzystanie w codziennej praktyce zdobyły przede wszystkim czynniki pobudzające granulopoezę – G-CSF i GM-CSF oraz erytropoetyna. Inne, jak np. czynnik Steel (SLF) zwany niekiedy niesłusznie czynnikiem komórek macierzystych, trombopoetyna (Tpo), IL-11 poddawane są badaniom klinicznym. Ponadto trwają badania dotyczące wytworzenia lepszych form recepturowych obecnie stosowanych czyn-

ników oraz tzw. białek fuzyjnych, będących połączeniem dwóch cytokin.

Poniżej przedstawiono kilka najbardziej obiecujących klinicznie preparatów cytokin za wyjątkiem czynników stymulujących erytropoezę, które są tematem odrębnego artykułu.

CZYNNIKI STYMULUJĄCE TROMBOCYTOPOEZĘ

Małopłytkowość stanowi istotny problem kliniczny u pacjentów onkologicznych i hematologicznych poddawanych chemioterapii. Często zmusza ona do redukcji dawek cytostatyków lub do opóźnienia chemioterapii, co koreluje z gorszymi wynikami leczenia. Gwałtowne zmniejszenie liczby płytek krwi może być przyczyną krwawień i krwotoków, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta. Obecnie standardowym leczeniem małopłytkowości zależnej od chemioterapii jest przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych. Metoda ta nie zawsze jest skuteczna i niesie za sobą niebezpieczeństwo powikłań. Biorąc pod uwagę te fakty, jak również rosnące zapotrzebowanie na preparaty krwi i zmniejszającą się populację dawców, poszukuje się alternatywnych metod leczenia małopłytkowości. Podawanie czynników wzrostu pobudzających megakariopoezę stanowi jedną z nich.

W ostatnich latach opisano szereg cytokin i czynników wzrostu, wpływających na produkcję płytek krwi. Głównym regulatorem megakariopo-

Cancer chemotherapy is associated with a high risk of complications due to neutropenia and thrombocytopenia. Over the past decade, several new preparations of hematopoietic growth factors have been developed. Some of them are reviewed in this paper. Pegfilgrastim (Neulasta, Amgen) is a novel pegylated form of filgrastim. Pegfilgrastim has a longer half-life than filgrastim, which allows for once-per-chemotherapy cycle frequency of administration and improves the patient's quality of life. Its safety profile and tolerability are similar to those of filgrastim. Currently, rhIL-11 (Neulasta, Amgen) is the only cytokine licensed in the USA for treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia. rhIL-11 reduces the duration of thrombocytopenia and the need for platelet transfusions. c-MPL ligands such as recombinant human thrombopoietin (rhTpo) and pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) offer important promise for the treatment of thrombocytopenia. However, the development of neutralizing antibodies and clinically significant thrombocytopenia in some patients and normal donors is responsible for the delay in their commercial availability. Other hematopoietic growth factors, such as Steel factor (SLF), a fusion protein of Tpo and IL-3 and peptides that are hematopoietic growth factor mimetics presently evaluated for their clinical use are also mentioned in this review.

Key words: hematopoietic growth factors, pegfilgrastim, rhIL-11, thrombopoietin, stem cell factor.

ezy okazała się trombopoetyna (Tpo), która stymuluje proliferację i różnicowanie prekursorów komórek szeregu megakariocytarnego oraz dojrzewanie megakariocytów i płytek krwi [1]. Szereg innych cytokin w sposób nieswoisty pobudza trombocytopoezę. Są to: SLF, GM-CSF, interleukiny: 3 (IL-3), 6 (IL-6), 11 (IL-11), erytropoetyna (Epo) i szereg innych.

Mimo znajomości fizjologii megakariopoezy i kluczowej roli Tpo w tym zakresie, wprowadzenie do powszechnego użycia skutecznego płytkotwórczego czynnika wzrostu następuje wolniej niż odbywało się to w przypadkach, np. Epo czy też G-CSF. Jedynym, zarejestrowanym na razie tylko w USA, płytkowym czynnikiem wzrostu do leczenia małopłytkowości spowodowanej chemioterapią jest rekombinowana interleukina-11 (rhIL-11), znana też pod międzynarodową nazwą oprelvekin (Neumega, Amgen). IL-11 stymuluje wczesne i późne etapy megakariopoezy i w konsekwencji zwiększa liczbę płytek krwi [2]. RhIL-11 powinna być podawana przed wystąpieniem zmniejszenia liczby płytek, czyli 6–24 godz. po chemioterapii w dawce 50 µg/kg raz dz. Odpowiedź występuje po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy kontynuować łącznie maksymalnie do 21 dni. U chorych na raka poddanych chemioterapii niemieloablacyjnej skutecznie zapobiega zmniejszeniu liczby płytek poniżej $20 \times 10^9/l$, zmniejsza zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych i umożliwia kontynuowanie leczenia bez redukcji dawek cytostatyków [3]. Zapotrzebowanie na preparaty płytkowe u osób leczonych rhIL-11 jest o 40 proc. mniejsze w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Rh IL-11 jest również stosowana u chorych poddawanych chemioterapii mieloablacyjnej i przeszczepianiu komórek krwiotwórczych. Niestety, z punktu widzenia ekonomicznego stosowanie rhIL-11 nie jest tanie. Badanie porównujące koszt profilaktycznego podawania rhIL-11 w małopłytkowości zależnej od chemiote-

rapii wykazało, że stosowanie rhIL-11 było droższe od przetoczeń koncentratów krwinek płytkowych przy liczbie płytek poniżej $20 \times 10^9/l$ [4]. Próby zastosowania rhIL-11 w odpornej na leczenie małopłytkowości samoistnej (ITP) nie powiodły się. Leczenie rhIL-11 wiąże się z dużą toksycznością. Najczęściej obserwowane objawy uboczne związane są z retencją płynów. Należą do nich: obrzęki, duszność, zaburzenia rytmu serca.

Najwcześniejsze badania nad czynnikami pobudzającymi trombocytopoezę dotyczyły zastosowania IL-3 i GM-CSF. Choć oba te czynniki mają udokumentowany wpływ na megakariopoezę, wyniki prób klinicznych były mało obiecujące. IL-3 w dawce 5 µg/kg, podawana podskórnie w czasie chemioterapii dniach od 3 do 12 zwiększała wprawdzie liczbę płytek krwi i granulocytów, ale nie wpływała na czas trwania neutropenii, częstość przetoczeń koncentratów krwinek płytkowych, ani czas przeżycia chorych kobiet leczonych karboplatyną i cyklofosfamidem z powodu raka jajnika w porównaniu z placebo [5].

Od czasu wyizolowania trombopoetyny w 1994 r. prowadzone są intensywne badania kliniczne z zastosowaniem tej cytokiny u chorych z polekową małopłytkowością. Obecnie dostępne są dwie rekombinowane formy ligandu c-Mpl. Są to: rekombinowana ludzka trombopoetyna (rhTpo) oraz pegylowany rekombinowany ludzki czynnik wzrostu i dojrzewania megakariocytów (PEG-rHuMGDF). Rekombinowana ludzka trombopoetyna jest glikozylowanym białkiem produkowanym przez komórki ssaków, natomiast PEG-rHuMGDF jest wytwarzany przez laboratoryjny szczep bakterii *Escherichia coli* i składa się jedynie z N-końcowej domeny wiążącej receptor połączonej z glikolem polietylenowym. Obie formy mają podobne właściwości farmakologiczne i powodują blisko 10-krotne zwiększenie liczby płytek zarówno *in vitro*, jak i po podaniu *in vivo*. Towarzyszy temu 4-krotne zwiększenie liczby dojrzających megakariocytów w szpiku.

Okres półtrwania obu rekombinowanych form jest długi i wynosi ok. 30 godz. Ich efekt biologiczny jest opóźniony, zwłaszcza w porównaniu z prawie natychmiastowym działaniem G-CSF na komórki układu granulocytarnego. Zwiększenie liczby płytek krwi po podaniu rhTpo, jak i PEG-rHuMGDF następuje po ok. 2 tyg. od ich zastosowania. Czas do powrotu liczby płytek do wartości prawidłowych jest proporcjonalny do stosowanej dawki i wynosi średnio 12 dni. Jednoczesne podawanie chemioterapii nie wpływa na farmakokinetykę rhTpo, jak i PEG-rHuMGDF.

Nie jest jednoznacznie ustalony sposób optymalnego dawkowania trombopoetyny. PEG-rHuMGDF jest najczęściej podawany podskórnie w dawce 0,03 do 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ przez kilka dni. W przypadku rhTpo wiadomo, że czas jej podania w stosunku do kursu chemioterapii istotnie wpływa na skuteczność leczenia. Najczęściej wystarczające jest podanie pojedynczej dawki 0,3 do 2,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, zwykle 1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ przed chemoterapią i ewentualnie drugiej dawki po chemioterapii. Dalsza intensyfikacja leczenia nie zwiększa na ogół korzyści klinicznych. RhTpo podawana po chemioterapii jest skuteczna w łagodzeniu ciężkiej małopłytkowości spowodowanej przez karboplatinę powodującą późny nadir [9].

Wykazano, że obie rekombinowane trombopoetyny zmniejszają nasilenie i czas trwania małopłytkowości zależnej od chemioterapii niemieloablacyjnej. Potwierdziły to badania I i II fazy u chorych na raka płuca leczonych karboplatiną i paklitaksellem i otrzymujących PEG-rHuMGDF przez 10 dni [9]. Zwiększenie liczby płytek było proporcjonalne do zastosowanej dawki. Mniej obiecujące były próby wykorzystania PEG-rHuMGDF u pacjentów poddawanych chemioterapii mieloablacyjnej. W badaniach II fazy czas do zwiększenia liczby płytek krwi do powyżej $20 \times 10^9/\text{l}$ po chemioterapii mieloablacyjnej i następnym przeszczepieniu szpiku kostnego, jak również częstość przetoczeń koncentratów krwinek płytkowych był wprawdzie

znaczaco mniejszy u chorych otrzymujących ten lek w porównaniu z *placebo*, ale badania III fazy nie wykazały istotnych różnic w tej dziedzinie [10]. Próby z zastosowaniem rhTpo podawanej przed i po kursie doksorubicyny i ifosfamidu u chorych na mięsaki wykazały zmniejszenie stopnia małopłytkowości i skrócenie czasu jej trwania [9]. Badania Linkeira oraz Cripe'a i wsp. nie wykazały istotnej korzyści ze stosowania obu form trombopoetyny w czasie leczenia indukcyjnego i konsolidującego ostrej białaczki szpikowej, jednak były one prowadzone na małych grupach chorych [11, 12].

Trombopoetyna jest natomiast przydatna w mobilizacji autologicznych komórek macierzystych. Dołączenie rhTpo do G-CSF poprawia wydajność tego zabiegu – zwiększa się liczba komórek CD 34+ uzyskiwanych w czasie aferezy, zmniejsza się liczba aferez [11]. W nadchodzących latach zostaną prawdopodobnie ustalone dokładne wskazania do zastosowania rhTpo, PEG-rHuMGDF i podobnych związków w małopłytkowości zależnej i niezależnej od chemioterapii. Duże nadzieje wiąże się z ich użyciem w leczeniu małopłytkowości w przebiegu np. ITP, aplazji szpiku, MDS, marskości wątroby czy też AIDS. Cytokiny te mogą mieć zastosowanie w transfuzjologii i odgrywać rolę w poprawieniu wydajności aferezy u zdrowych dawców płytek krwi. Ponadto Tpo jest kluczową cytokiną wykorzystywaną do namnażania komórek progenitorowych megakariocytów w hodowlach *in vitro*. Autologiczne przeszczepianie uzyskanych w ten sposób komórek może być jedną z metod leczenia małopłytkowości.

Niestety, poważnym ograniczeniem w stosowaniu trombopoetyny na szeroką skalę są jej właściwości immunogenne. U chorych leczonych PEG-rHuMGDF, jak również u zdrowych dawców otrzymujących ten lek opisano pojawienie się autoprzeciwciał klasy IgG, które reagują krzyżowo z endogenną Tpo i unieczynnają ją [13]. Prowadzi to do rozwoju długotrwałej małopłytkowości ze zmniejszeniem liczby megakariocy-

tów w szpiku. W pojedynczych przypadkach obserwowano nawet rozwój pancytopenii i aplazji szpiku [14]. Stężenie Tpo w surowicy tych chorych może być podwyższone, ale Tpo krąży jako biologicznie nieaktywny kompleks z przeciwciałem. W takich przypadkach skuteczne byłoby leczenie cyklosporyną [13]. Pojawienie się przeciwciał obserwuje się prawie wyłącznie u chorych leczonych PEG-rHuMGDF, jedynie sporadycznie u pacjentów otrzymujących rhTpo. Różnice te mogą wynikać z odmiennej struktury, jak również drogi podania – dożyłnej w przypadku rhTpo i podskórnej w przypadku PEG-rHuMGDF. Z tego powodu zaniechano dalszych prób z podskórną formą trombopoetyny. Inne potencjalne działania niepożądane tych cytokin to przemijająca na ogół nadpłytkowość, powikłania zakrzepowe, zwłóknienie szpiku.

Trwają badania nad innymi ligandami c-Mpl. Do nich należy białko fuzyjne, stanowiące połączenie IL-3 i Tpo, które może być tak samo skuteczne, ale pozbawione działania immunizacyjnego, podobnie, jak peptydy będące mimetykami trombopoetyny. Peptydy te nie mają struktury homologicznej z Tpo, a jedynie wiążą się z jej receptorem powodując jego aktywację. Ich zaletą jest również znacznie mniejszy koszt produkcji [15].

Inne testowane obecnie czynniki to, m.in. FLT-3 ligand – hematopoetyczny czynnik wzrostu pobudzający komórki macierzyste i komórki dendrytyczne i wykazujący aktywność antynowotworową, czy też progenipoetyny, białka będące agonistami zarówno receptora granulocytarnego czynnika wzrostu, jak i kinazy tyrozynowej wątroby płodowej i stymulujące różne linie krwiotwórcze [16]. Podawanie progenipoetyny myszom powodowało znaczący wzrost liczby komórek dendrytycznych i leukocytozy we krwi obwodowej i śledzionie [16]. Obiecujące są również wyniki wstępnych badań nad zastosowaniem progenipoetyny-1 do mobilizacji komórek macierzystych do krwi obwodowej [17].

CZYNNIKI STYMULUJĄCE GRANULOPOEZĘ

Czynniki: pobudzający kolonie granulocytów (G-CSF) oraz granulocytów i makrofagów (GM-CSF) znalazły już miejsce w leczeniu. Obecnie trwają badania nad innymi niż dotychczas sposobami ich stosowania, ich połączeń z innymi czynnikami lub substancjami, a także poszukiwanie nowych czynników, przez co będzie można usprawnić leczenie chorób rozrostowych.

W ostatnich latach wprowadzono do użycia klinicznego pegylowane granulocytarne czynniki wzrostu. Proces pegylacji polega na przyłączeniu do cząsteczki macierzystej glikolu polietylenowego 20 kD, nietoksycznego, rozpuszczalnego w wodzie polimeru, co powoduje powstanie większej cząsteczki o zmienionych właściwościach farmakodynamicznych i farmakodynamicznych. Pegylacja chroni cząstkę przed eliminacją przez nerki, enzymatyczną degradacją i rozpoznaniem przez układ odpornościowy, co znacznie wydłuża ich biologiczny półokres trwania. Liczne stosowane w onkologii preparaty czynników wzrostu mają krótki półokres trwania, co wymaga ich wielokrotnego i dość częstego podawania. Pegylacja tych preparatów pomaga przezwyciężyć te ograniczenia. Preparaty pegylowane są wygodniejsze do stosowania dla pacjentów niż ich standardowe odpowiedniki, ponadto mają na ogół większą aktywność biologiczną niż lek wyjściowy [18].

Do tej grupy leków należy pegfilgrastim (Neulasta, Amgen), czyli pegylowany filgrastim. Pegfilgrastim wiąże się z tym samym receptorem na neutrofilach, co filgrastim i w tym samym mechanizmie stymuluje proliferację i różnicowanie neutrofilii. Jednakże, z powodu pegylacji ma znacznie dłuższy okres półtrwania, wynoszący 46–62 godz., co pozwala na jego jednorazowe podanie w czasie danego cyklu chemioterapii w przeciwieństwie do codziennego stosowania filgrastimu. Podnosi to zdecydowanie jakość życia chorych. Zalecana dawka pegfilgrasti-

mu jest stała i wynosi 6 mg podskórnie jednorazowo po zakończeniu cyklu chemioterapii.

Badania III fazy u chorych na raka piersi leczonych doksorubicyną i docetakselem wykazały, że skuteczność filgrastimu i pegfilgrastimu jest porównywalna. W obu grupach czasu trwania neutropenii 4^o, głębokość nadiru granulocytów i czas do normalizacji liczby neutrofilów po chemioterapii mielosupresyjnej nie różniły się istotnie. Wykazano nawet, że pegfilgrastim zmniejsza częstość występowania gorączki neutropenicznej, hospitalizacji i zużycia parenteralnych antybiotyków [19]. Podobne wyniki uzyskano u chorych na inne nowotwory, m.in. ziarnicę złośliwą i chłoniaki nieziarnicze [20]. Obecnie prowadzone są badania kliniczne oceniające przydatność pegfilgrastimu do mobilizacji komórek macierzystych do krwi obwodowej. Obawiano się, że długi okres półtrwania pegfilgrastimu może nasilać jego objawy uboczne. Dotychczasowe obserwacje nie wykazały jednak różnic w występowaniu objawów niepożądanych po stosowaniu filgrastimu i pegfilgrastimu, w tym bólów kostnych.

Innym testowanym obecnie czynnikiem jest SLF. SLF to glikoproteina, która jest ligandem dla receptora kodowanego przez protoonkogen *c-KIT*. SLF pobudza wczesne etapy hematopoezy. Dodanie ludzkiego rekombinowanego SLF do granulocytarnych czynników wzrostu zwiększa skuteczność mobilizacji komórek macierzystych u chorych na raka piersi w sposób proporcjonalny do dawki SLF [21]. Efekty uboczne w czasie stosowania SLF to zaczerwienienie skóry, pokrzywka, obrzęk, hiperpigmentacja, skurcz oskrzeli zależny prawdopodobnie od degranulacji komórek tucznych.

O ile próby wprowadzenia rekombinowanej IL-3 do praktyki klinicznej zostały zaprzestane, to trwają badania oceniające skuteczność IL-3 zastosowanej w połączeniu fuzyjnym z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu, jak również przydatność syntetycznych agonistów receptora dla IL-3 (IL-3R), które w warunkach *in vitro* mają większą aktywność bio-

logiczną i dają mniej efektów ubocznych [22]. Do nich należy leridistim, podwójny agonista, wiążący receptory IL-3 i G-CSF, co pozwala na jednoczesną stymulację zarówno granulocytów, jak i trombopoezy. Istnieje również forma pegylowana leridistimu, która na modelu zwierzęcym podana jednorazowo w czasie radioterapii poprawia regenerację granulocytów [6]. Innym białkiem fuzyjnym jest białko PIXY321, czyli połączenie GM-CSF i IL-3. Badania *in vitro* wskazywały, że białko fuzyjne wykazuje większą aktywność niż łączne zastosowanie GM-CSF i IL-3 [7]. PIXY321 podawany w dawce 500 µg/m² przez 14 dni po każdym kursie chemioterapii cyklofosfamidem i karboplatiną u chorych na raka jajnika nie powodował istotnych korzyści klinicznych, zwłaszcza u pacjentów po przebytych licznych cyklach chemioterapii [8]. Dotyczy to także innych badań tych preparatów, które mimo wiązanych z nimi pierwotnie nadziei po prostu ich nie potwierdzają.

PODSUMOWANIE

Po okresie zachłystywania się odkrywaniem coraz nowszych interleukin i czynników wzrostu, kiedy sądzono, że ich kliniczne zastosowanie całkowicie zmieni praktykę kliniczną nastąpił okres rozczarowań. Wiele czynników nie spełniło pokładanych w nich nadziei i zaprzestano badań klinicznych, wycofując się z wprowadzenia ich do kliniki. Dotyczy to IL-1, IL-3, IL-6, a także czynnika pobudzającego kolonie makrofagów (M-CSF). Sytuacja dotycząca czynników płytkotwórczych jest złożona, gdyż z jednej strony istnieje bardzo poważne zapotrzebowanie, a z drugiej cząsteczki, które mogą przynajmniej potencjalnie je zaspokoić. Jednakże cały czas trwają próby przezwyciężenia problemów z ich zastosowaniem klinicznym, przede wszystkim poprzez poszukiwanie nieimmunogennych form recepturowych. Czynniki granulopoetyczne są jedynymi z tej grupy, które mają bardzo ustabilizowane miejsce w zastosowaniu klinicznym. Tutaj poszukuje się przede wszystkim lepszych form recepturowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Kaushansky K. *Thrombopoietin: Basic biology, clinical promise*. Intern J Hematol 1995; 62: 7-15.
2. Orazi A, Cooper RJ, Tong J, et al. *Effects of recombinant human interleukin-11 (Neumega rhIL-11 growth factor) on megakaryocytopoiesis in human bone marrow*. Exp Hematol 1996; 24: 1289-97.
3. Reynolds CH. *Clinical efficacy of rhIL-11*. Oncology 2000; 14 (9 Suppl 8): 32-40.
4. Cantor SB, Elting LS, Hudson DV Jr, Rubenstein EB. *Pharmacoeconomic analysis of oprelvekin (recombinant human interleukin -11) for secondary prophylaxis of thrombocytopenia in solid tumor patients receiving chemotherapy*. Cancer 2003; 97: 3099-106.
5. Hofstra LS, Kristensen GB, Willemse PH, et al. *Randomized trial of recombinant human interleukin-3 versus placebo in prevention of bone marrow depression during first-line chemotherapy for ovarian carcinoma*. J Clin Oncol 1998; 16: 3335-44.
6. Farese AM, Casey DB, Vigneulle RM, et al. *A single dose of pegylated leridistim significantly improves neutrophil recovery in sublethally irradiated rhesus macaques*. Stem cells 2001; 19: 514-21.
7. Runowicz CD, Mandeli J, Speyer JL, Wadler S, Hochster H, Garrison L, Holland JF. *Phase I/II study of PIXY321 in combination with cyclophosphamide and carboplatin in the treatment of ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1151-9.
8. Furman WL, Rodman JH, Tonda ME, et al. *Clinical effects and pharmacokinetics of the fusion protein PIXY321 in children receiving myelosuppressive chemotherapy*. Cancer Chem Pharmacol 1998; 41: 229-36.
9. Vadhan-Raj S. *Recombinant human thrombopoietin in myelosuppressive chemotherapy*. Oncology (Huntingt.) 2001; 15 (& Suppl 8): 35-8.
10. Schuster MW, Beveridge R, Frei-Lahr D. *The effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) on platelet recovery in breast cancer patients undergoing autologous bone marrow transplantation*. Exp Hematol 2002; 30: 1044-50.
11. Linker C, Anderlini P, Herzig R, et al. *Recombinant human thrombopoietin augments mobilization of peripheral blood progenitor cells for autologous transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant 2003; 9: 405-13.
12. Cripe L, Neuberger D, Tauman M, et al. *A pilot study of recombinant human thrombopoietin (rhTpo) and GM-CSF following induction therapy in patients older than 55 years with acute myeloid leukemia (AML)*. Blood 1998; 92 (Suppl 1): 616a.
13. Tahara T, Kuwaki T, Matsumoto A. *Neutralization of biological activity and inhibition of receptor binding by antibodies against human thrombopoietin*. Stem Cells 1998; 16: 54-60.
14. Bassler RL, O'Flaherty E, Green M, Edmonds M, Nichol J, Menchaca DM, Cohen B, Begley CG. *Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor*. Blood 2002; 99: 2599-602.
15. Kuter DJ. *Future directions with platelet growth factors*. Semin Hematol 2000; 37 (2 Suppl 4): 41-49.
16. Streeter PR, Minster NI, Kahn LE, et al. *Progenipoiets: biological characterization of a family of dual agonists of fetal liver tyrosine kinase-3 and the granulocyte colony-stimulating factor receptor*. Exp Hematol 2001; 29: 41-50.
17. Fleming WH, Mulcahy JM, McKearn JP, Streeter PR. *Progenipoietsin-1: a multimunctional agonist of the granulocyte colony-stimulating factor receptor and fetal liver tyrosine kinase-3 is a potent mobilizer of hematopoietic stem cells*. Exp Hematol 2001; 29: 943-51.
18. Molineux G. *Pegylation: engineering improved pharmaceuticals for enhanced therapy*. Cancer Treat Rev 2002; 28 Suppl A: 13-6.
19. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. *A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy*. Ann Oncol 2003; 14: 29-35.
20. Curran MP, Goa KL. *Pegfilgrastim*. Drugs 2002; 62: 1207-13.
21. Prosper F, Sola C, Mornedo J, et al. *Mobilization of peripheral blood progenitor cells with a combination of cyclophosphamide, r-metHuSCF and filgrastim in patients with breast cancer previously treated with chemotherapy*. Leukemia 2003; 17: 437-41.
22. Mangi MH, Newland AC. *Interleukin-3 in hematology and oncology: current state of knowledge and future directions*. Cytokines Cell Mol Ther 1999; 5: 87-95.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Anna Świeboda-Sadlej**
 Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii
 i Chorób Wewnętrznych
 Akademia Medyczna
 SP CSK
 ul. Banacha 1a
 02-097 Warszawa