

Wstęp: Stosowanie białokrwinkowych czynników wzrostu (g-csf, gm-csf) jest rekomendowane u chorych otrzymujących chemioterapię, u których dochodzi do neutropenii z gorączką neutropeniczną lub profilaktycznie w przypadku wybranych programów chemioterapii. Nie jest ono rekomendowane w przypadku stosowania jednoczesnej chemioradioterapii. Zauważono, że stosowanie czynników wzrostu w trakcie radioterapii może prowadzić do małopłytkowości, szczególnie w przypadku napromieniania nowotworów klatki piersiowej, jednak mechanizm ewentualnej małopłytkowości pozostaje niezany.

W leczeniu radykalnym postaci zlokalizowanej (LD) drobnokomórkowego raka płuca (DRP) oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) przerwy w leczeniu, jak i wydłużenie całkowitego czasu leczenia powodują zmniejszenie skuteczności leczenia.

Cel: Ocena bezpieczeństwa podawania g-csf w trakcie jednoczesnej chemioradioterapii raka płuca, a szczególnie odsetka ciężkiej małopłytkowości i jej ewentualnych powikłań.

Materiał i metody: Od stycznia 2004 r. do czerwca 2006 r. w Zakładzie i na Oddziale Radioterapii w Olsztynie leczono radykalnie 27 chorych na raka płuca (25 chorych na drobnokomórkową postać LD, 2 chorych na NSCLC) w sposób skojarzony z podawaniem w trakcie radioterapii g-csf. G-csf podawano chorym od 3 do 10 dni (średnio 6 dni). 10 chorych otrzymywało g-csf 2-krotnie w trakcie radioterapii. W trakcie leczenia i po jego zakończeniu oceniano toksyczność leczenia ze szczególnym uwzględnieniem małopłytkowości i jej ewentualnych powikłań.

Wyniki: Trombocytopenię G3 lub G4 (CTC) obserwowano u 13 chorych. U 2 chorych przetaczano płytki krwi. U 1 chorego obserwowano krwioplucie mogące być wynikiem małopłytkowości. Nie obserwowano innych poważnych działań niepożądanych mogących mieć związek z małopłytkowością.

Wnioski: Stosowanie g-csf w trakcie radykalnej chemioradioterapii raka płuca w celu zminimalizowania przerw w leczeniu wydaje się bezpieczne i nie powoduje poważnych powikłań związanych z małopłytkowością. Zebrane dane upoważniają do przeprowadzenia randomizowanego badania prospektywnego, w którym w ramieniu kontrolnym stosowano by g-csf w czasie przerwy w radioterapii.

Słowa kluczowe: rak płuca, g-csf, małopłytkowość, radioterapia.

Ocena toksyczności stosowania g-csf w trakcie chemioradioterapii raka płuca

Toxicity of g-csf given during radiotherapy in lung cancer

Sergiusz Nawrocki, Agnieszka Karczmarczyk, Ewa Cieślak

Zakład Radioterapii, ZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

Wstęp

Białokrwinkowe czynniki wzrostu (gm-csf – *granulocyte monocyte colony stimulating factor*, g-csf – *granulocyte colony stimulating factor*) są obecnie szeroko stosowane w onkologii i hematologii. Wskazania do ich stosowania w onkologii obejmują profilaktykę gorączki neutropenicznej w przypadku stosowania programów chemioterapii o ryzyku neutropenii >20% (wytyczne ASCO 2006 i NCCN 2005) i leczenie gorączki neutropenicznej [1]. Gm-csf i g-csf są czynnikami wzrostu dla komórek macierzystych szpiku CD34+ stymulującymi ich różnicowanie w kierunku odpowiednio monocytów i granulocytów (gm-csf) lub granulocytów (g-csf). Stosowanie gm-csf, g-csf nie jest rekomendowane w trakcie radioterapii (rekomendacje ASCO 2006) ze względu na ryzyko działań niepożądanych, a szczególnie małopłytkowości. Rekomendacje te oparto na jednym badaniu randomizowanym, przeprowadzonym w grupie chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP), w którym stosowano gm-csf [2]. W badaniu tym stosowano wysokie dawki gm-csf (w cyklach przez 15 dni) podczas radioterapii, co wiązało się z większym odsetkiem powikłań, a szczególnie małopłytkowości. Mechanizm małopłytkowości powstającej w wyniku jednoczesnego stosowania gm-csf lub g-csf i radioterapii pozostaje niejasny. Postuluje się, że może on być związany z ograniczeniem możliwości szpiku do produkcji płytek krwi w związku ze stymulacją komórek CD34+ do różnicowania się w kierunku krwinek białych i jednocześnie uszkodzeniem szpiku przez promieniowanie jonizujące, szczególnie w przypadku napromieniania dużych obszarów w rejonie miednicy lub klatki piersiowej [3]. Z drugiej strony utrzymanie wysokiej intensywności leczenia (dawki i regularność podawania chemioterapii, brak przerw w radioterapii) jest związane z wyższą skutecznością leczenia drobnokomórkowego raka płuca. W postaci ograniczonej DRP całkowity czas leczenia (chemioterapia plus radioterapia) jest istotnym czynnikiem determinującym szansę wyleczenia i mającym wpływ na przeżycie chorych [4]. W postaci rozsianej DRP stosowanie tzw. *dose-dense* chemioterapii razem z g-csf w porównaniu ze standardową chemioterapią również ma korzystny wpływ na przeżycie chorych [5]. Dodatkowo stosowanie g-csf jednocześnie z radioterapią uzupełniającą w raku głowy i szyi, w celu zmniejszenia ostrego zapalenia błon śluzowych, niespodziewanie wiązało się z poprawą przeżycia chorych [6]. W naszej praktyce zauważyliśmy, że podczas radykalnego leczenia ograniczonej postaci DRP jesteśmy często zmuszeni do przerywania radioterapii ze względu na neutropenię lub gorączkę neutropeniczną, szczególnie u chorych, którzy przed radioterapią otrzymali kilka cykli chemioterapii w oczekiwaniu na rozpoczęcie skojarzonej chemioradioterapii, co ma, niestety, często miejsce w Polsce ze względu na zbyt małą liczbę aparatów do radioterapii. Przerwa w radioterapii wiąże się ze zmniejszeniem szans na wyleczenie chorych, uznaliśmy więc za zasadne przeprowadzenie prospektywnego badania oceniającego toksyczność jednoczesnej radioterapii i stosowania g-csf. Ze względu na szczególne ryzyko małopłytkowości w porównaniu z badaniem P. Bunna i wsp [1] zastosowali-

Introduction: The use of white blood cell growth factors (WBCGF) (g-CSF, GM-CSF) is recommended in chemotherapy-induced febrile neutropenia or prophylactically for cases treated with some chemotherapy regimens. Due to lack of sufficient data the use of WBCGF is not recommended in patients receiving radiotherapy and concomitant chemotherapy. There are reports showing that the use of WBCGF at the time of chemo-radiotherapy can lead to thrombocytopenia, particularly when radiotherapy involved chest tumours, the mechanism of which remains unclear.

In the curative treatment of limited-disease small cell lung cancer (LD SCLC) and also in non-small cell lung cancer (NSCLC) delays and prolongation of the treatment time, especially in combined modality therapy, may worsen clinical outcomes.

Purpose: Evaluation of the safety of the administration of G-CSF with the concomitant chemoradiation for lung cancer, particularly the incidence of severe thrombocytopenia and its complications.

Methods: From lung cancer patients treated with curative intent between January 2004 and June 2006 in the Radiotherapy Department in Olsztyn 27 patients (25 LD SCLC, 2 NSCLC) received chemo-radiotherapy with the G-CSF given during radiotherapy course. G-CSF was administered for 3-10 days (average 6 days). 10 patients received G-CSF twice during the radiotherapy course. Toxicity was assessed during and after the treatment.

Results: Grade 3-4 thrombocytopenia (according to Common Toxicity Criteria – CTC) occurred in 13 patients. Platelets were administered to 2 patients. 1 patient had haemoptysis probably associated with thrombocytopenia. No other serious side effects were observed.

Conclusions: The use of G-CSF during curative chemoradiation for lung cancer to avoid treatment interruptions seems to be safe, especially regarding thrombocytopenia and its complications.

Due to limitations related to small sample size and no control group, a prospective randomized study with the administration of G-CSF during radiation compared with administration during radiation therapy breaks is justified.

Key words: lung cancer, radiotherapy, thrombocytopenia, g-CSF.

śmy g-CSF zamiast GM-CSF, skróciliśmy czas podawania g-CSF i stosowaliśmy technikę radioterapii 3D zamiast konwencjonalnej 2D w celu ograniczenia napromienianej objętości tkanek zdrowych.

Materiał i metody

Badanie toksyczności podawania g-CSF (neupogen lub granocyt) przeprowadzono w grupie 27 chorych na raka płuca (25 chorych na DRP i 2 chorych na NDRP). Charakterystykę kliniczną chorych przedstawiono w tab. 1. Wszyscy chorzy byli leczeni radykalnie w sposób skojarzony – dawka radioterapii, przy której włączono g-CSF: średnio 2100 cGy (od 200 cGy do 4900 cGy); chemioterapia: etopozyd z cisplatyną w dawkach typowych dla DRP (w cyklach 21-dniowych przed i po radioterapii; 28-dniowych w trakcie radioterapii) zastosowano u 25 chorych, u 2 chorych z NDRP zastosowano winorelbinę (30 mg/m²) z cisplatyną (80 mg/m²) w cyklach 21-dniowych.

G-CSF podawano od 3 do 10 dni, mediana 6 dni w dawkach 30 mln j./d (21 chorych) lub 48 mln j./d (6 chorych). Chorzy byli leczeni do dawki 54 Gy po 2 Gy dziennie przez 5 dni w tygodniu lub do 45 Gy po 1,5 Gy 2 razy dziennie przez 5 dni w tygodniu. Chemioterapię podawano jednocześnie (1 lub 2 cykle) z radioterapią, jeżeli pozwalały na to wartości morfologii i biochemii oraz stan ogólny chorych).

W celu oceny toksyczności g-CSF w trakcie radioterapii, a szczególnie małopłytkowości monitorowano wartości morfologii krwi przed rozpoczęciem radioterapii, w trakcie i po jej zakończeniu. Oceniano odsetek małopłytkowości wg skali toksyczności oraz inne działania niepożądane CTC v.2 (*Common Toxicity Criteria*). Wartości średnie (liczba płytek bezpośrednio przed radioterapią vs liczba płytek po radioterapii w różnych odstępach czasu – 3 pomiary) porównano za pomocą testu t-Studenta dla par związanych. Oceniano również ewentualny związek małopłytkowości po radioterapii z cechami klinicznymi (wiekiem chorych, stanem sprawności wg WHO) oraz parametrami leczenia (z liczbą otrzymanych cykli chemioterapii, dawką radioterapii), za pomocą testu χ^2 .

Wyniki

Trombocytopenię G3 lub G4 (wg CTC) obserwowano u 13 chorych. U 2 chorych przetaczano płytki krwi. U 1 chorego obserwowano krwioplucie mogące być wynikiem małopłytkowości (tab. 2.). Nie obserwowano innych poważnych działań niepożądanych mogących mieć związek z małopłytkowością. Średnia wartość płytek przed rozpoczęciem radioterapii wynosiła 162,6 tys./ μ L, po jej zakończeniu w trzech kolejnych pomiarach odpowiednio 152,46 tys./ μ L, 170,76 tys./ μ L i 147,6 tys./ μ L. Różnice pomiędzy średnimi nie były istotne statystycznie. U 10 spośród 27 chorych g-CSF podawano 2-krotnie podczas radioterapii. Powtórne podawanie g-CSF wiązało się z przerwą w leczeniu radioterapią u 3 chorych (od 6 do 17 dni). U 24 spośród 27 chorych (89%) zastosowanie g-CSF w trakcie radioterapii pozwoliło uniknąć przerw w trakcie chemioradioterapii. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem, stanem ogólnym chorych i dawką radioterapii a występowaniem małopłytkowości. Małopłytkowość wiązała się do pewnego stopnia (tzw. trend, tzn. $p=0,07$) z liczbą podanych cykli chemioterapii. U 18 spośród 27 (67%) leczonych chorych stwierdzono odpowiedź kliniczną na leczenie w postaci CR lub PR w klatce piersiowej.

Omówienie wyników

Neutropenia, której często towarzyszy gorączka neutropeniczna jest przyczyną wydłużenia całkowitego czasu leczenia raka płuca w trakcie skojarzonej chemioradioterapii. Przerwy w leczeniu istotnie zmniejszają szansę wyliczenia chorych na DRP oraz NDRP. Na podstawie opublikowanego w 1995 r. raportu z badania III fazy, w której podawano GM-CSF profilaktycznie przed każdym cyklem chemioradioterapii przez 15 dni w trakcie radioterapii, podawanie białokrwinkowych czynników wzrostu nie jest rekomendowane w trak-

Tabela 1. Charakterystyka chorych leczonych g-csf w trakcie radio-terapii**Table 1.** Clinical characteristics of patients treated with g-csf during radiotherapy

Lp.	wiek	PS WHO	Płytki przed włączeniem g-csf (10 ⁹ /μL)	Liczba cykli chth przed RT	Liczba serii podań g-csf w trakcie RT/chth
1	50	1	29,00	4	1
2	53	0	120,00	5	1
3	65	0	196,00	5	1
4	52	0	59,00	1	1
5	49	1	263,00	4	1
6	60	0	129,00	2	1
7	63	0	105,00	3	2
8	67	1	129,00	2	2
9	51	0	249,00	2	2
10	54	2	278,00	1	2
11	52	0	66,00	4	1
12	50	0	15,00	4	2
13	58	1	279,00	3	1
14	54	0	307,00	4	1
15	60	0	73,00	4	2
16	65	0	247,00	2	1
17	51	1	149,00	3	2
18	57	0	143,00	2	1
19	64	0	415,00	1	1
20	66	1	129,00	1	2
21	52	1	154,00	2	1
22	56	0	106,00	1	1
23	60	0	161,00	3	2
24	71	2	86,00	3	1
25	59	0	59,00	4	2
26	51	1	17,00	3	1
27	52	0	299,00	2	1

Tabela 2. Powikłania hematologiczne u chorych leczonych g-csf w trakcie radiochemioterapii**Table 2.** Haematological toxicity in patients treated with g-csf during radiotherapy

Lp.	Maks. małopłytkowość (stopień wg CTC) w trakcie leczenia i obserwacji	Gorączka neutropeniczna	Przetoczenia koncentratu płytek	Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych
1	4	nie	nie	tak
2	0	nie	nie	nie
3	3	nie	nie	tak
4	0	nie	nie	nie
5	3	tak	nie	nie
6	0	nie	nie	nie
7	3	tak	nie	tak
8	4	tak	nie	tak
9	0	nie	nie	nie
10	4	tak	tak	tak
11	4	tak	nie	tak
12	4	nie	nie	tak
13	0	nie	nie	nie
14	4	nie	nie	nie
15	4	nie	tak	nie
16	0	nie	nie	nie
17	0	nie	nie	nie
18	0	nie	nie	nie
19	0	nie	nie	nie
20	0	tak	nie	nie
21	0	nie	nie	nie
22	0	nie	nie	nie
23	0	nie	nie	tak
24	3	nie	nie	nie
25	4	nie	nie	tak
26	4	nie	nie	nie
27	0	nie	nie	nie

cie radioterapii guzów klatki piersiowej ze względu na ryzyko małopłytkowości [2]. Nasze doświadczenia ze stosowaniem g-csf w trakcie radioterapii są pozytywne i wskazują na brak toksyczności kojarzenia g-csf i radioterapii guzów klatki piersiowej. Może to być wynikiem wielu istotnych różnic pomiędzy leczeniem stosowanym przez nas, a doświadczeniem P. Bunna i wsp. Po pierwsze stosowaliśmy inną cząsteczkę – g-csf zamiast gm-csf. G-csf jest cytokiną o innej biologii i aktywności. G-csf jest bardziej skuteczny w leczeniu neutropenii i cechuje się mniejszą toksycznością [7]. Czas stosowania g-csf był średnio 2-krotnie krótszy w na-

szym doświadczeniu (mediana 6 dni). Dodatkowo, większość chorych otrzymała g-csf tylko w jednym cyklu w trakcie radioterapii, podczas gdy w badaniu P. Bunna dwukrotnie. Skumulowana dawka g-csf była zatem wielokrotnie niższa w naszym doświadczeniu, co może tłumaczyć brak toksyczności zaobserwowanej przez P. Bunna. Techniki radioterapii stosowane przez nas (radioterapia konformalna 3D) pozwalają ponadto na zmniejszenie napromienianych objętości zdrowych tkanek w porównaniu z klasyczną techniką 2D stosowaną w doświadczeniu P. Bunna, co również może przyczynić się do mniejszej toksyczności leczenia. Do-

świadczenia ze stosowania g-csf w trakcie radioterapii nowotworów głowy i szyi wskazują na korzystny wpływ g-csf na zmniejszenie ostrego zapalenia błony śluzowej, co również jest istotnym problemem klinicznym w przypadku radiochemioterapii raka płuca, podczas której jednym z najbardziej poważnych działań ubocznych jest dysfagia i odynofagia wywołana zapaleniem błony śluzowej przełyku [6, 8]. Stosowanie g-csf w trakcie radioterapii klatki piersiowej może dodatkowo przyczynić się do zmniejszenia zapalenia błony śluzowej przełyku. Jednocześnie jesteśmy świadomi, że analizowana przez nas grupa chorych jest mała i nie można na podstawie naszych doświadczeń rekomendować stosowania g-csf w praktyce klinicznej. Jednak biorąc pod uwagę istotność problemu klinicznego, jakim są przerwy w leczeniu radykalnym raka płuca spowodowane toksycznością leczenia, uważamy za uzasadnione przeprowadzenie randomizowanego badania II fazy, w którym w grupie kontrolnej nie podawano by g-csf w trakcie radioterapii. W badaniu tym, obok toksyczności, można by jednocześnie ocenić ewentualny wpływ g-csf na zmniejszenie ostrego odczynu ze strony przełyku, jak również porównać odpowiedź kliniczną guza w płuca na skojarzone leczenie w obu grupach.

Piśmiennictwo

1. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH 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; 24: 3187-205.
2. Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K i wsp. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1632-41.
3. Pape H, Orth K, Heese A i wsp. G-CSF during large field radiotherapy reduces bone marrow recovery capacity. *Eur J Med Res* 2006; 11: 322-8.
4. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM i wsp. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1057-63.
5. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, Sambrook RJ, Qian W, Stephens RJ. 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 Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000; 18: 395-404.
6. Su YB, Vickers AJ, Zelefsky MJ i wsp. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of granulocyte-colony stimulating factor during postoperative radiotherapy for squamous head and neck cancer. *Cancer J* 2006; 12: 182-8.
7. Wong SF, Chan HO. Effects of a formulary change from g-csf to gm-csf on outcomes in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 372-8.
8. McAleese JJ, Bishop KM, A'Hern R, Henk JM. Randomized phase II study of GM-CSF to reduce mucositis caused by accelerated radiotherapy of laryngeal cancer. *Br J Radiol* 2006; 79: 608-613.

Adres do korespondencji

dr med. **Ewa Cieślak**
Zakład Radioterapii
ZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii
al. Wojska Polskiego 37
10-228 Olsztyn
tel./faks +48 89 539 85 23
e-mail: ewacie@op.pl