

Czynnik stymulujący kolonie granulocytno-makrofagowe (GM-CSF) jest jedną z najlepiej poznanych cytokin regulujących procesy hematopoezy. GM-CSF skraca czas trwania neutropenii, zmniejsza częstość występowania i łagodzi przebieg infekcji oraz umożliwia stosowanie pełnych dawek cytostatyków, umożliwia również kontynuowanie radioterapii. Łagodzi neutropenię w przebiegu zespołów mielodysplastycznych i niedokrwistości aplastycznej.

W pracy przedstawiono cytokinę GM-CSF oraz możliwości jej zastosowania w leczeniu neutropenii wywołanej chemioterapią i radioterapią nowotworów oraz w leczeniu niektórych schorzeń układu krwiotwórczego.

Słowa kluczowe: GM-CSF, molgramostim, neutropenia, chemioterapia, radioterapia.

Granulocyte, macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) is one of the well recognised cytokines involved in the regulation of hematopoiesis. GM-CSF has demonstrated efficacy in decreasing the duration of neutropenia, decreasing the attendant infection, and enhancing the ability to deliver full doses of myelosuppressive therapy and continuation of radiotherapy. GM-CSF can also reverse the neutropenia of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia.

In this paper the GM-CSF and possibilities of its application in the treatment of neutropenia induced by chemotherapy and radiotherapy and in the treatment of some diseases of the hematopoietic system are presented.

Key words: GM-CSF, molgramostim, neutropenia, chemotherapy, radiotherapy.

Rola krwiotwórczych czynników wzrostowych w leczeniu neutropenii wywołanej chemioterapią i radioterapią nowotworów

Role of hematopoietic growth factors in the treatment of neutropenia caused by chemotherapy and radiotherapy of cancer

Janusz Skowronek

I Oddział Radioterapii Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

WSTĘP

Skutkiem leczenia cytostatykami jest często pancytopenia lub cytopenia nasilająca się wraz ze zwiększającą się dawką podawanych leków. Również w przypadku napromieniania znacznych objętości szpiku kostnego (przykładowo talerzy biodrowych, kręgosłupa, kości czaszki) dochodzi często do spadku liczby leukocytów i erytrocytów uniemożliwiających lub wydłużających w czasie leczenie.

Obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi poniżej $500 \times 10^9/l$, zwłaszcza poniżej $100 \times 10^9/l$, zwiększa istotnie ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych i grzybiczych [7, 8, 14]. Ryzyko to ponadto wzrasta przy wydłużeniu czasu trwania neutropenii. Istotne więc stało się poszukiwanie takich substancji, które wybiórczo podwyższają poziom granulocytów we krwi chroniąc organizm przed infekcjami i jednocześnie umożliwiają dalsze leczenie.

W ostatnich latach wprowadzono do lecznictwa szereg cytokin z grupy krwiotwórczych czynników wzrostowych. Jedną z nich jest czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów-makrofagów (GM-CSF).

Molgramostim (Leucomax^{*}, ludzki rekombinowany czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów-makrofagów, GM-CSF) jest krwiotwórczym czynnikiem wzrostowym, wpływającym zarówno na wielopotencjalne komórki macierzyste szpiku, jak i na ukierunkowane komórki krwiotwórcze szeregu granulocytno-makrofagowego [2, 21]. GM-CSF jest to rekombinowane, rozpuszczalne w wodzie nieglikozylowane białko, wytwarzane przez szczep *Escherichia coli*, zawierający wprowadzony metodą inżynierii genetycznej plazmid, który zawiera ludzki gen GM-CSF. Jako regulator glikoproteinowy biorący udział zarówno w regulacji krwiotworzenia, jak i aktywacji dojrzałych komórek szpikowych GM-CSF pobudza proliferację i różnicowanie się prekursorowych komórek krwiotwórczych, z których powstają granulocyty, monocyty/makrofagi i limfocyty T.

GM-CSF może również wzmacniać ekspresję głównych antygenów klasy II zgodności tkankowej na ludzkich monocytach i może zwiększać produkcję przeciwciał [6, 11].

W warunkach naturalnych GM-CSF jest wytwarzany przez limfocyty T, makrofagi i monocyty, komórki dendrytyczne, fibroblasty i komórki śródbłonka [15, 20].

Nie pobudza, ani nie hamuje wzrostu komórek nowotworowych.

Po podaniu dożylnym lub podskórnym obserwuje się znaczny wzrost liczby krwinek białych, szczególnie granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych, w mniejszym stopniu limfocytów, monocytów i retikulocytów. Efekt ten narasta w ciągu 1 do 4 godzin i osiąga maksimum w ciągu 6 do 18 godzin od podania leku.

Liczba leukocytów jest proporcjonalna do zastosowanej dawki leku. Skuteczność działania zależy również od drogi podawania leku. Wykazano, że długotrwały wlew dożylny lub podanie podskórne były bardziej skuteczne od szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. Optymalne dawki leku sięgają prawdopodobnie około $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ($6 \mu\text{g}/\text{kg}$) na dobę, w jednym lub dwóch wstrzyknięciach podskórnych.

Wśród wskazań do leczenia GM-CSF (molgramostim, Leucomax^{*}) najczęściej wymienia się:

- ▶ neutropenię w przebiegu mielosupresji u chorych leczonych cytostatykami lub napromienianiem z powodu choroby nowotworowej, celem zmniejszenia ryzyka infekcji oraz umożliwienia dostosowania dawek leków,
- ▶ neutropenię w przebiegu niedokrwistości aplastycznej, zespołów mielodysplastycznych (MDS) celem zmniejszenia ryzyka infekcji,
- ▶ neutropenię nabytą, u chorych z leukopenią związaną z infekcją (w tym HIV) celem przyspieszenia powrotu czynności szpiku,
- ▶ u chorych otrzymujących autologiczne lub syngeniczne przeszczepy szpiku kostnego celem przyspieszenia powrotu czynności szpiku [6, 11, 16].

W przyszłości lek ten znajdzie być może zastosowanie w leczeniu oparzeń, modyfikacji procesu leczenia ran, w zwalczaniu patogenów wewnątrzkomórkowych (np. pierwotniaków) i pobudzaniu przeciwnowotworowej aktywności makrofagów.

GM-CSF A CHEMIOTERAPIA I RADIOTERAPIA NOWOTWORÓW

Po zastosowaniu GM-CSF zaobserwowano w większości przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych skrócenie czasu neutropenii wywołanej chemioterapią i radioterapią. Zastosowanie GM-CSF znamienne przyspieszało odnowę bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych po chemioterapii FAC w raku sutka, chemioterapii COP-BLAM w chłoniakach niezłośliwych czy wg schematu ICE w raku niedrobnokomórkowym płuca [1, 6, 9, 19]. Zmniejszeniu uległa ponadto częstość i czas trwania skrajonej neutropenii oraz umiarkowanie wzrosła intensywność dawkowania chemioterapii wspomagającej. U chorych na ostre białaczki limfoblastyczne i szpikowe GM-CSF skracał okres neutropenii po intensywnej chemioterapii. W tym wypadku, GM-CSF może być szczególnie cennym lekiem u starszych chorych po terapii indukującej remisję, kiedy istotnym problemem stają się przedłużające aplazje szpiku i zgony wywołane infekcją [5, 15, 17, 18]. Zaobserwowano spadek okresu trwania cytopenii wywołanej chemioterapią u chorych leczonych z powodu mięsaków i raka jajnika. W tej grupie chorych liczba zakażeń uległa obniżeniu z 80 do 10 proc., czterokrotnie częściej można było kontynuować chemioterapię wg zalecanych dawek. Częstym efektem ubocznym stosowania GM-CSF była w tych przypadkach przemijająca małopłytkowość.

Dalsze badania prospektywne są obecnie prowadzone w celu ustalenia wpływu stosowania GM-CSF na czas przeżycia i odsetek wyleczeń.

Czynnik ten zmniejsza również liczbę dni z podwyższoną temperaturą redukując przez to zapotrzebowanie na antybiotyki, zmniejsza liczbę nieplanowanych przerw pomiędzy kolejnymi cyklami chemioterapii i radioterapii, zmniejsza częstość występowania infekcji.

Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) podało zalecenia dotyczące leczniczego oraz profilaktycznego stosowania GM-CSF u chorych poddawanych chemioterapii:

- nie zaleca się rutynowego stosowania GM-CSF u chorych z neutropenią bez gorączki,
- u chorych z neutropenią i gorączką wywołaną chemioterapią stosowanie GM-CSF jest uzasadnione, jeśli współistnieje:
 - zapalenie płuc,
 - zespół septyczny,
 - zakażenie grzybicze [9, 19].

Zalecenia ASCO dotyczące profilaktycznego stosowania GM-CSF u chorych leczonych cytostatykami:

- należy profilaktycznie podawać GM-CSF,

jeśli prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii i gorączki przekracza 40 proc.,

- nie należy rutynowo podawać GM-CSF chorym leczonym po raz pierwszy, z wyjątkiem sytuacji, w których współistnieje uszkodzenie szpiku (wywołane chorobą, radioterapią),
- należy stosować GM-CSF przed kolejnym cyklem chemioterapii, jeśli po poprzednim podaniu cytostatyków wystąpiła neutropenia, która spowodowała konieczność redukcji dawek leków lub opóźnienie rozpoczęcia leczenia [14].

Dawkowanie GM-CSF

Zalecane dawki mogramostimu to 5 do 10 mcg/kg dziennie, podawane podskórnie. Leczenie powinno być rozpoczęte 24 godziny po ostatniej dawce chemioterapeutyku i kontynuowane przez 7 do 10 dni.

W trakcie leczenia molgramostimem wskazane jest wykonywanie regularnych badań hematologicznych, obejmujących morfologię krwi oraz badanie poziomu białka w surowicy (co 2-3 dni).

Po przedawkowaniu (przy dawkach powyżej 20 do 30 mcg/kg dziennie) rzadko obserwuje się tachykardię, spadek ciśnienia krwi i zespół grypopochodny. Objawy te ustępują po leczeniu objawowym.

Działania uboczne

Najczęściej obserwowane działania uboczne to bóle kostne, bóle mięśniowe, stawowe, bóle głowy, duszność, nudności i wymioty, zapalenie żył w miejscu podania, dreszcze, wysypka, erytrodermia, podwyższenie temperatury, uczucie zmęczenia, jądłowstręt, obrzęki, pocenie się i biegunki [20].

Rzadziej opisywane działania to nieswoiste bóle w klatce piersiowej, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, świąd, zawroty głowy.

Dolegliwości te zwykle ustępują po rutynowym leczeniu objawowym.

Przeciwwskazania

Podawanie molgramostimu jest przeciwwskazane u chorych z wywiadem wskazującym na nadwrażliwość na ten lek oraz u chorych z chorobami nowotworowymi szpiku.

PODSUMOWANIE

- GM-CSF znacząco redukuje nasilenie supresji szpiku wywołanej cytostatykami i radioterapią oraz wzmaga odnowę szpiku.
- Stosowanie GM-CSF zwiększa liczbę chorych, których można leczyć pełnymi dawkami cytostatyków.
- Stosowanie GM-CSF pozwala na wprowadzenie nowych schematów chemioterapii ze zwiększonymi dawkami leków.
- GM-CSF zmniejsza częstość i nasilenie infekcji, obniża zużycie antybiotyków i skraca pobyt w szpitalu.
- GM-CSF zmniejsza liczbę przerw w radioterapii wywołanych neutropenią i zwiększa przez to szanse na wyleczenie.

PIŚMIENNICTWO

1. Antmann K. S., Griffin J. D., Elias A. i wsp.: *Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression*. N. Engl. J. Med. 1988; 319: 593-598.
2. Boogaerts M. i wsp.: *Granulocyte growth factors; achieving a consensus*. Ann. Oncol. 1995; 6: 237-244.
3. Glaspy J. A., Golde D. W.: *Clinical trials of myeloid growth factors*. Exp. Hematol. 1990; 18: 1137-1141.
4. Goldstone A. H., Khwaja A.: *The role of haematopoietic growth factors in bone marrow transplantation*. Leuk. Res 1990; 14: 721-729.
5. Groopman J. E., Molina J. M., Scadden D. T.: *Hematopoietic growth factors: Biology and clinical applications*. N. Engl. J. Med. 1989; 321: 1449-1459.
6. Klingemann H. G.: *Rekombinante Wachstumsfaktoren: Klinischer Einsatz vom GM-CSF*. Die gelben Hefte 1989; 3: 118-126.
7. Kwan-Hwa Chi, Chen-Hsin Chen, Wing-Kai Chan i wsp.: *Effect of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor on Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients After Cisplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Chemotherapy*. J. Clin. Oncol. 1995; 10: 2620-2628.
8. Mayordomo J. I., Rivera F., Diaz-Puente M. T. i wsp.: *Improving Treatment of Chemotherapy-Induced Neutropenic Fever by Administration of Colony-Stimulating Factors*. J. Nation Cancer Inst. 1995; 11: 803-808.
9. Miller L. L. i wsp.: *American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines*. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 2471-2508.
10. Morstyn G., Campbell L., Souza L. M. i wsp.: *Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy*. Lancet 1988; 1: 667-672.
11. Nathan D. G., Burgess A. N.: *Hematopoietic Growth Factors*. Cancer Res 1988; 48: 5624-5637.
12. Pizzo P. A.: *Management of fever in the patients with cancer and treatment induced neutropenia*. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 1323-1332.
13. Robak T.: *Cytokines in the treatment of hematological disorders: recent progress and perspectives*. Arch. Immunol. Ther. Exp. 1996; 44: 5-9.
14. Robak T.: *Krwiotwórcze czynniki wzrostowe w leczeniu neutropenii*. Medipress 1997; Supp. 9: 3-6.
15. Robak T.: *Biologia i kliniczne zastosowanie GM-CSF*. Acta Haemat. Pol. 1994; 25: 99-109.
16. Robak T.: *Krwiotwórcze czynniki wzrostowe*. Post. Hig. Med. Dośw. 1991; 45: 461-496.
17. Rokicka-Milewska R., Derulska D., Pavelec K.: *Rh GM-CSF (Leucomax) w leczeniu neutropenii w przebiegu intensywnej chemioterapii ostrej białaczki limfoblastycznej*. Acta Haematol. Pol. 1994; 25: 111-117.
18. Schiffer C. A.: *Hematopoietic growth factors as adjuncts to the treatment of acute myeloid leukemia*. Blood 1996; 88: 3675-3685.
19. Smith T. J. i wsp.: *Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines*. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 1957-1960.
20. Szwach P.: *Czynnik pobudzający kolonie granulocytarno-makrofagalne (GM-CSF) i jego kliniczne zastosowanie*. Post. Biol. Kom. 1993; 3: 257-278.
21. Vose J. M., Armitage J. O.: *Clinical applications of hematopoietic growth factors*. J. Clin. Oncol. 1995; 13.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Janusz Skowronek
I Oddział Radioterapii Ogólnej
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań