

Czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytarnych (G-CSF) – możliwości zastosowania u psów i kotów

KATARZYNA MRÓZ, WOJCIECH HILDEBRAND,
MARIA SADUŚ-WOJCIECHOWSKA*, JÓZEF NICPOŃ

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

*Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego UM w Katowicach, ul. Dąbrowskiego 25, 40-027 Katowice

Mróz K., Hildebrand W., Saduś-Wojciechowska M., Nicpoń J.

Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) – possibility of use in dogs and cats

Summary

Cancer chemotherapy involves a high risk of complications. Chemotherapy-induced neutropenia is the most common dose-limiting side effect of cancer chemotherapy. The availability of numerous new preparations of hematopoietic growth factors has been increasing over the past decade. The recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rh G-CSF) and other recombinant colony-stimulating factors (r CSF) can reduce the duration of severe neutropenia, the incidence of febrile neutropenia, as well as planned dosing and timing of chemotherapy. The use of filgrastim was described in veterinary medicine in the cases of neutropenia in dogs with hyperestrogenism, parvovirus, bone marrow aplasia and during oncological treatment and in cats with panleukopenia. The use of colony-stimulating factors is based upon the physiological understanding of the regulation of neutrophil production and deployment in the body under normal condition and in response to infections. It is possible that innovations in the use of these agents will soon lead to further improvements in dog and cat cancer treatment.

Keywords: haematopoietic colony-stimulating factors, chemotherapy, dog, cat

Liczne badania nad hematopoezą umożliwiły poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za regulację tego procesu. Ujawnienie istnienia czynników stymulujących tworzenie kolonii krwiotwórczych (CSF; colony stimulating factor) stworzyło podstawy dalszych badań w zakresie hematopoezy. Opracowano i sklonowano czynniki stymulujące wzrost kolonii, co stworzyło możliwości zastosowania ich w terapii u ludzi (25-27, 30, 37). Początki podawania ludzkiego rekombinowanego czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytarnych (hrG-CSF; human recombinated granulocyte colony stimulating factor) są związane z próbami uzyskania prawidłowego poziomu leukocytów u pacjentów z chroniczną neutropenią chorych na AIDS (34). Wieloośrodkowe badania kliniczne nad przydatnością CSF udowodniły, że zastosowanie ich przynosi efekty również u chorych z anemią aplastyczną, syndromem mielodysplastycznym (MDS), polekową agranulocytozą oraz neutropenią. Wrodzone lub nabyte stany niewydolności szpiku stały się uzasadnieniem do mobilizacji hematopoezy poprzez hrCSF. Zastosowanie tych związków spowodowało rozwój transplantologii szpiku, bowiem dzięki stymulacji szpiku przez hrCSF możliwe stało się izolowanie hemo-

poetycznych komórek macierzystych z krwi obwodowej i pozyskiwanie w pełni wartościowych materiałów do przeszczepów auto- i alogenicznych (11, 13, 29).

Opisywane w medycynie weterynaryjnej przypadki stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu często mają najczęściej charakter doświadczalny (7, 9, 18, 20, 21). Wraz z rozwojem onkologii weterynaryjnej wzrasta potrzeba dostępności leków, które są w stanie przeciwdziałać ubocznym efektom chemioterapii u zwierząt. Zwiększająca się liczba psów i kotów otrzymujących leki cytostatyczne o niepożądanych działaniach mielosupresyjnych skłania do poszukiwania leków, które są w stanie złagodzić ryzyko powikłań, zagrażających życiu zwierzęcia (2, 4, 16). Skuteczne środki farmakologiczne niezbędne są również w terapii pozaonkologicznych przypadków neutropenii w praktyce weterynaryjnej (16, 18, 21).

Endogenne hematopoetyczne czynniki wzrostu są związkami o charakterze polipeptydów. Zalicza się do nich: czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarno-makrofagowych (GM-CSF) i G-CSF, a także, ostatnio wyodrębniony z grupy cytokin, czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagowych (M-CSF),

bezpośrednio regulujący monopoezę (8, 13, 30). G-CSF produkowany jest głównie przez monocyty i makrofagi, a także fibroblasty i komórki śródbłonka, natomiast za powstawanie GM-CSF odpowiedzialne są przede wszystkim limfocyty T oraz komórki wyżej wymienione, włączając w to rolę komórek mięśni gładkich (8, 13, 27, 28, 30). Główne działanie tych cytokin związane jest z indukującym wpływem na komórki prekursorowe, które pobudzane są do proliferacji i dojrzewania. Wiadomo też, że funkcje biologiczne dojrziałych granulocytów i monocytów są częściowo zależne od wpływu CSF. W następstwie działania CSF dochodzi do uwolnienia dojrziałych granulocytów ze szpiku oraz mobilizacji rezerw puli marginalnej. Również autorzy (24, 25, 30, 31) podkreślają, że taki sam wpływ wykazują rekombinowane czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytarno-makrofagowych lub granulocytarnych. W rozumieniu farmakokinetyki, CSF jest to odpowiedź wczesna, powodująca wyraźne zmiany w obrazie krwi obwodowej już w przeciągu 24-48 godzin od podania leku. Udokumentowano również skrócenie czasu dojrzewania i powiększenia puli komórek macierzystych oraz efektywne działanie na proliferację komórek określonych szeregów. Te wpływy opisywane są jako odpowiedź pośrednia (48-96 h) i późna (96-192 h) (24).

Po podaniu rekombinowanych czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytarno-makrofagowych albo granulocytarnych, obserwuje się przejściową leukopenię. Stan taki może wahać się w czasie w zależności od drogi podania. Stwierdzono, że po iniekcjach dożylnych okres tych zmian jest krótszy i wynosi średnio 5-15 minut, a po podaniu podskórnym wydłuża się do 30-60 minut (30, 34). Po przejściowym spadku leukocytów w krwi obwodowej obserwuje się wyraźny wzrost liczby neutrofilów z przesunięciem obrazu białokrwinkowego w lewo i zwiększenie liczby komórek progenitorowych oraz macierzystych CD34+. Wykazano także stymulujący wpływ na czynności komórek efektorowych u chorych z zaburzonymi funkcjami leukocytów. Poprzez pobudzające oddziaływanie na monocyty-makrofagi stwierdzono aktywność przeciwnowotworową hrCSF. Pobudzając komórki tego szeregu, mają wpływ na zwiększone wytwarzanie IFN- α , TNF- α oraz oddziałują na ADCC (24, 30).

Używanie rekombinowanych czynników stymulujących wzrost kolonii ograniczane jest do przypadków klinicznych wymagających terapii wspomagającej, chociaż aktualne wytyczne poszerzają znacznie zakres ich stosowania (6, 23). Potwierdzono przydatność podawania hrCSF u pacjentów onkologicznych w celu zmniejszenia cytopeni po leczeniu cytostatykami lub po radioterapii. Mobilizacja szpiku, będącego pod wpływem mielosupresyjnego działania chemioterapii, dzięki zastosowaniu hrCSF, pozwala na ochronę pacjenta przed niepożądanymi infekcjami oraz zmniejsza konieczność przetoczeń krwi lub koncentratów płytkowych. Amerykańskie Stowarzyszenie Onkolo-

gii Klinicznej oraz Europejska Szkoła Onkologiczna wprowadziły zalecenia dla profilaktycznego i terapeutycznego zastosowania hrCSF u ludzi w praktyce klinicznej (23, 30, 37). Profilaktyczny aspekt użycia u ludzi rekombinowanych czynników stymulujących kolonie komórek krwiotwórczych został podzielony na profilaktykę pierwotną oraz profilaktykę wtórną.

Profilaktyka pierwotna związana jest z podawaniem CSF przed wystąpieniem jakichkolwiek objawów neutropenii bezpośrednio po pierwszym cyklu chemioterapii. Podkreśla się, że w ocenie ryzyka wystąpienia neutropenii powinno się uwzględniać objawy kliniczne oraz laboratoryjne. Profilaktyka ta ma największe znaczenie u chorych poddawanych chemioterapii o dużym stopniu mielosupresji z ryzykiem gorączkowej neutropenii, nazywanej również gorączką neutropeniczną (2). Zastosowanie profilaktyczne jest ponadto wskazane u pacjentów z wyjściową neutropenią, u których spadek leukocytów, stwierdzony jeszcze przed podaniem cytostatyków, wynika bezpośrednio z choroby, poprzedniej chemio- lub radioterapii miejsc odpowiedzialnych za hematopoezę (miednicy, czaszki, mostka). Profilaktyka z użyciem hrG-CSF ma coraz większe znaczenie także u chorych z niedoborami immunologicznymi, otwartymi ranami albo przewlekłymi infekcjami w trakcie leczenia (30).

Wtórna profilaktyka (pre-emptive administration) z użyciem hrG-CSF lub hrGM-CSF dotyczy pacjentów z wcześniejszym występowaniem nasilonej lub przedłużającej się neutropenii w poprzedzających cyklach chemioterapii. Ryzyko kolejnej neutropenii może niekorzystnie zmniejszać efekt oddziaływania ustalonej uprzednio dawki cytostatyków oraz powodować pogorszenie wyników terapii.

Podawanie hrG-CSF ma na celu przede wszystkim ograniczenie infekcji, co stanowi główne założenie strategii postępowania profilaktycznego. Podkreśla się tym samym redukcję opóźnień w chemioterapii, skrócenie czasu pauzy i możliwość stosowania schematów przyspieszonych, co dla cykliczności leczenia cytostatykami stanowi bardzo korzystny efekt. Optymalizacja leczenia onkologicznego przy równoczesnym stosowaniu rekombinowanych czynników wzrostu kolonii granulocytarnych lub granulocytarno-makrofagowych wiąże się ze zmniejszeniem kosztów podawania antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych i przeciwwirusowych, transfuzji krwi oraz koncentratów immunoglobulin (5).

Aspekt terapeutyczny stosowania GM-CSF lub G-CSF dotyczy głównie form neutropenii z gorączką lub bez wzrostu temperatury i ma charakter interwencyjny. Leczenie ma na celu minimalizację objawów klinicznych zapalenia płuc, bakteryjnych lub/i grzybiczych infekcji wieloukładowych czy też posocznicy. Zastosowanie zintegrowanej terapii GM-CSF lub G-CSF z antybiotykami, antyfungicydami i innymi lekami daje synergistyczny efekt, zmniejszając czas trwania i stopień nasilenia neutropenii. Uważa się, że takie

zestawienie podawanych leków ogranicza częstotliwość i zaostrenie procesów zapalnych, towarzyszących neutropenii (2, 3, 5). Równoczesne stosowanie czynników wzrostu i cytostatyków nie zwiększa jednak skuteczności działania tych ostatnich. Skojarzona chemioterapia z cytokinami, czyli zastosowanie cytostatyków i CSF w tym samym czasie, może wywoływać niepożądane efekty. Wykazano zmniejszenie wrażliwości komórek nowotworowych na arabinozyd cytarabiny przy równoczesnym podawaniu GM-CSF oraz hamujący wpływ na apoptozę komórek białaczkowych indukowaną przez cytostatyki (30). Zwiększenie wrażliwości prawidłowych komórek hemopoetycznych przy równoległym stosowaniu cytostatyków i CSF przynosiło niepożądany efekt obniżonej zdolności regeneracyjnej. Możliwe jest powstawanie oporności wielolekowej. W schematach łączonej chemioterapii i czynników stymulujących hematopoezę zaleca się podawanie G-CSF lub GM-CSF dopiero po odstawieniu cytostatyków (5, 6, 23, 26, 34).

Trzecia grupa zastosowań CSF obejmuje wskazania związane z transplantacją szpiku u ludzi (11, 14, 29, 32, 37). Przeniesienie ich na płaszczyznę medycyny weterynaryjnej w zakresie praktyki klinicznej wydaje się dyskusyjne z uwagi na ograniczoną liczbę przypadków hematologicznych wśród psów i kotów ze wskazaniami do przeszczepu szpiku oraz wysokie koszty procedur transplantacyjnych.

Badania kliniczne u ludzi nie wykazały negatywnego wpływu czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytarnych na przebieg choroby. Stosowane u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (*myelosis leucaemia acuta* – MLA), ostrą białaczką limfoblastyczną (*leucaemia lymphoblastica acuta* – LLA), zespołem mielodysplastycznym (myelodysplastic syndrome – MDS), anemią aplastyczną i chłoniakami, zmniejszyły częstość i stopień nasilenia zakażeń, w związku z wyraźnym skróceniem czasu neutropenii po cyklu chemioterapii (6, 8, 10, 13, 22, 33, 36). Występowanie zapaleń jamy ustnej po leczeniu cytostatykami również uległo zmniejszeniu w przypadkach profilaktycznego zastosowania G-CSF lub GM-CSF. Udowodniono nie tylko wzrost liczby granulocytów i monocytów w krwi obwodowej, ale także poprawę ich funkcji biologicznych poprzez ograniczenie defektu czynnościowego, typowego w przebiegu MDS. W obrazie szpiku stwierdzono wzrost komórkowości oraz nasilenie granulopoezy. Dane dotyczące stosowania G-CSF i GM-CSF w przebiegu MDS u ludzi, przedstawione przez Spikermanna (31), wydają się przydatne z uwagi na fakt występowania zespołów mielodysplastycznych u małych zwierząt, głównie u kotów. Zmniejszenie pancytopenii w przebiegu MDS u ludzi poddanych terapii GM-CSF, stanowi wskazania do stosowania G-CSF u zwierząt, co podkreśla również Ogilvie (21).

Opisane są także pozahematologiczne wskazania do stosowania rekombinowanych czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytarnych i granulocyta-

no-makrofagowych. Oddziaływanie GM-CSF na biologiczne właściwości dojrzałych granulocytów i monocytów wiąże się ze zwiększeniem aktywności fagocytarnej, szybkości migracji i chemotaksji. Stwierdzono nasilenie produkcji innych cytokin przez monocyty, wzrost ekspresji antygenów HLA klasy II, co zdecydowanie przyspiesza odpowiedź immunologiczną. Lista wskazań do zastosowania GM-CSF obejmuje także wrzodziejące zmiany jamy ustnej w następstwie agranulocytozy po leczeniu cytostatykami. Spektrum zastosowania GM-CSF dotyczy również ran oparzeniowych lub popromiennych, owrzodzeń żyłakowych lub cukrzycowych. Uznano również celowość użycia u chorych w stanie immunosupresji (30). Wiadomo jednak, że GM-CSF, posiadając podobne właściwości do G-CSF, wykazuje słabszy wpływ na produkcję i uwalnianie neutrocytów przez szpik kostny (5). Wśród najnowszych doniesień dotyczących zastosowania G-CSF spotyka się również informacje o efektach G-CSF w leczeniu reperfuzji po niedokrwieniu (ischemia reperfusion) (12).

Wśród leków dostępnych na rynku, zaliczanych do grupy cytokin krwiotwórczych, wykorzystywane są filgrastim (syn. filgrastym), lenograstim, pegfilgrastim. Filgrastim jest ludzkim rekombinowanym czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytarnych (hrG-CSF), uzyskiwanym z genetycznie modyfikowanych bakterii *Escherichia coli*, do których wprowadzany jest plazmid zawierający gen odpowiedzialny za produkcję ludzkiego G-CSF. Jako produkt rekombinacji wykazuje pewne różnice w budowie w stosunku do endogennego G-CSF. Cechuje go brak glikozylacji i obecność metioniny na N-końcu. Liczne badania nad rekombinowanymi G-CSF są stale trwającymi próbami wprowadzania nowych form. Do takich należy postać glikolizowanego hrG-CSF (lenograstim) lub pegylowanego hrG-CSF, gdzie cząsteczki filgrastimu tworzą koniugat kowalencyjny z jedną cząsteczką glikolu polietylenowego (pegfilgrastim) (11, 33, 35, 36). Pegylacja chroni cząsteczkę przed enzymatyczną degradacją, eliminacją przez nerki oraz rozpoznawaniem przez układ immunologiczny, co w efekcie podnosi wartość właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, wydłużając biologiczny okres półtrwania leku do 46-62 godz. Pegfilgrastim w stosunku do filgrastimu ma zdecydowanie lepszą wartość biologiczną, co umożliwia jednorazowe podanie w całym cyklu chemioterapii (32). Nieco inne właściwości posiada sargramostin-rhGM-CSF, uzyskiwany z genetycznie modyfikowanych drożdży (1). Ten ostatni wariant rekombinowanych G-CSF pozostaje w fazie badań klinicznych. Filgrastim (Neupogen[®]) i lenograstim (Granocyte34[®]) czy pegfilgrastim (Neulasta[®]) są dostępne w Polsce jako leki zatwierdzone dla ludzi, jednak należy zaznaczyć, że ciągle prowadzone są badania dotyczące możliwości ich stosowania. Pegfilgrastim pozostaje w fazie klinicznej oceny nad przydatnością do mobilizacji komórek macierzystych do krwi obwodowej (32).

Należy również zwrócić uwagę na możliwości zastosowania rekombinowanych ludzkich czynników stymulujących hematopoetyczne komórki pnia stem-cell (hrSCF, human recombinated stem-cell colony stimulating factor), głównie uwzględniając mobilizację krwiotworzenia na najniższym piętze tego złożonego procesu. SCF wykorzystywane są głównie w transplantologii dla uzyskania jak największej liczby prekursorowych komórek macierzystych CD 34+ w krwi obwodowej i możliwości ich separacji (29).

Zastosowanie filgrastimu w terapii u psów i kotów zalecane jest, podobnie jak u ludzi w przypadkach ciężkich neutropenii (19). Przy liczbie neutrofilii < 2500/ μ l rokowanie jest ostrożne, a gdy wartość ta spada < 500/ μ l uznawane jest za niepomyślne. U psów Kraft i Kuffer (16) opisują użycie hrG-CSF w przypadkach, gdzie przyczyną leukopenii była nieefektywna granulocytopenia w szpiku kostnym. Wśród zaleceń stosowania filgrastimu wymieniane są infekcje wirusowe, głównie wywoływane przez parwowirusy, uznawane za niewątpliwie jedną z najczęstszych przyczyn leukopenii, a szczególnie neutropenii. Zastosowanie filgrastimu w przypadkach parwowirusy u psów i panleukopenii u kotów pozostaje jednak nadal tematem dyskusyjnym z uwagi na koszty leku i konieczność innych form terapii. Fakt zastosowania filgrastimu u kotów z panleukopenią pozostaje sporny ze względu na bardziej wyraźny wzrost WBC w krwi obwodowej u psów w przebiegu parwowirusy po zastosowaniu hrG-CSF (16, 18). Znacznie rzadsze przypadki anemii aplastycznej, wybiórczej aplazji szeregu granulocytarnego czy *panmyelophthisis* związane z niedostateczną produkcją granulocytów w szpiku stanowią także wskazania do zastosowania filgrastimu lub lenograstimu u psów i kotów. Istnieje możliwość stymulacji granulocytów w przypadkach nowotworów szpiku, cyklicznej neutropenii występującej u grey collie, infekcji FeLV, która kiedyś określana była mianem syndromu podobnego do panleukopenii (16). Ciężkie uszkodzenie szpiku u psów, określane w wielu przypadkach jako aplazja szpiku, spowodowane hiperestrogenizmem, zarówno tła endogennego (guzy jąder lub jajników), jak i jatrogennego, również jest wymieniane jako wskazanie do zastosowania G-CSF (16, 21). W przeciwieństwie do mielosupresji spowodowanej wpływem parwowirusów, hiperestrogenizm stanowi wyraźne ryzyko uszkodzenia hematopoezy, będące według Kraft i Kuffer (16) bezwzględny wskazaniem do zastosowania hrG-CSF. Krytycznym punktem uznawanym za stan konieczności zastosowania filgrastimu jest spadek neutrofilii poniżej 1000/ μ l, z uwagi na ryzyko posocznicy. Analogicznie jak u ludzi najczęściej opisywane jest stosowanie filgrastimu u psów i kotów w związku z zastosowaniem cytostatyków (4, 5, 16, 18, 21).

U psów efekty działania G-CSF w postaci wzrostu liczby granulocytów w krwi obwodowej są obserwowane już po 24 godzinach, podobnie jak u ludzi. Zwykle wzrost neutrofilii jest sukcesywny, jednak może

mieć charakter uderzeniowy, z silną neutrofilią. Po kilku dniach pojawia się prawidłowa wartość WBC w badaniu morfologicznym krwi (16, 18).

Ryzyko stosowania rekombinowanych ludzkich czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytarnych związane jest z potencjalnym wytworzeniem przeciwciał anty-rhG-CSF po powtórny podaniu preparatu. Pojawienie się przeciwciał anty rhG-CSF następuje po upływie 10-14 dni od pierwszej iniekcji. Opisane w pracach doświadczalnych zastosowania rekombinowanych psich rcG-CSF (9, 20) wydają się możliwe do zrealizowania w przyszłości także na potrzeby kliniczne medycyny weterynaryjnej, szczególnie z uwagi na przeznaczenie preparatu tylko dla psów i ograniczenie ryzyka powstawania przeciwciał. Hammond i wsp. (9) wykazali, że przeciwciała anty rhG-CSF reagują krzyżowo z rcG-CSF *in vitro*, co wyraźnie podkreśla konieczność stosowania rekombinowanych G-CSF jako dostosowanych do gatunku.

U zwierząt filgrastim podawany może być w różnych dawkach. Kraft i Kuffer (16) podawali psom i kotom 5 μ g/kg m.c. dwukrotnie, a w przypadkach *panmyelophthisis* trzykrotnie, w odstępach 24 godzinnych (16).

W celu osiągnięcia pożądanego efektów i uniknięcia działań niepożądanych konieczna jest znajomość zasad podawania rCSF. Przed rozpoczęciem stosowania obowiązkowe jest wykonanie pełnego badania morfologicznego łącznie z rozmazem i oceną liczby trombocytów. Wskazana jest ponadto ocena szpiku. Leczenie wymaga stałego monitorowania liczby leukocytów i trombocytów w krwi obwodowej. Przeciwwskazaniem jest ciężka niewydolność nerek i/lub wątroby. Podawanie G-CSF nie jest zalecane w okresie 24 godzin przed rozpoczęciem cyklu chemioterapii i 24 godziny po jego zakończeniu, co związane jest z obniżaniem skuteczności leków cytotoksycznych. Zaleca się podawanie leku podskórnym, po rozpuszczeniu w 5% roztworze glukozy. Roztwór przygotowany do użycia zachowuje trwałość przez 24 h. Konieczne jest przechowywanie leku w temp. 2-8°C.

Jako efekty uboczne mobilizacji szpiku w zakresie mielopoezy u pacjentów notowane są najczęściej bóle kostne lub kostno-stawowe. Stopień nasilenia jest umiarkowany lub niski, rzadziej wysoki, zależnie od prognozy bólowego. Po zastosowaniu standardowego leczenia przeciwbólowego, bóle nie są odczuwalne. Rzadko pojawiające się efekty niepożądane obejmują dolegliwości dysuryczne, które mają przejściowy charakter. Sporadycznie mogą pojawiać się zaburzenia ze strony układu krążenia (8, 13, 26). Są to przemijające spadki ciśnienia tętniczego i zmiany naczyniowe. Lek może być przyczyną powiększenia śledziony, wątroby, wystąpienia biegunek, wypadania włosów i bólu głowy oraz osteoporozy. W pojedynczych przypadkach uznawany jest za przyczynę małopłytkowości, co dotyczy pacjentów z ciężką neutropenią poddanych terapii GM-CSF. Wzrost liczby neutrofilii w krwi obwo-

dowej powyżej 100 000/ml notowano u < 5% chorych otrzymujących dawki 3 µg/kg. Długotrwała terapia z zastosowaniem filgrastimu może powodować krwawienia z nosa, niedokrwistość, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, bardzo rzadko białkomocz i krwimocz.

Zastosowanie u zwierząt rekombinowanych czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytarnych czy granulocytarno-makrofagowych, a w przyszłości innych czynników stymulujących proces hematopoezy, należy traktować jako skuteczny element terapii wspomagającej.

Piśmiennictwo

- Beveridge R. A., Miller J. A., Kales A. N., Binder R. A., Robert N. J., Harvey J. H., Windsor K., Gore I., Cantrell J., Thompson K. A., Taylor W. R., Barnes H. M., Schiff S. A., Shields J. A., Cambareri R. J., Butler T. P., Meister R. J., Feigert J. M., Norgard M. J., Moraes M. A., Helvie W. W., Patton G. A., Mundy L. J., Henry D., Sheridan M. J.: A comparison of efficacy of sargramostin (yeast-derived RhuGM-CSF) and filgrastim (bacteria-derived RhuG-CSF) in the therapeutic setting of chemotherapy-induced myelosuppression. *Cancer Invest.* 1998, 16, 366-373.
- Bhatt V., Saleem A.: Review: Drug-induced neutropenia-pathophysiology, clinical features, and management. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2004, 34, 131-137.
- Biganzoli L., Untch M., Skacel T., Pico J. L.: Neulasta (pegfilgrastim): a once-per-cycle option for the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Semin. Oncol.* 2004, 31(Suppl. 8), 27-34.
- Crawford J., Dale D. C., Lyman G. H.: Chemotherapy-induced neutropenia: risk, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004, 100, 228-237.
- Dale D. C.: Leczenie neutropenii wywołanej chemioterapią przy użyciu czynników stymulujących wzrost kolonii. *Onkologia Prakt. Klin.* 2005, 1, 49-53.
- Dmoszyńska A.: Leczenie wspomagające w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego. *Acta. Haem. Pol.* 1997, 28, suppl. 2, 50-58.
- Fulton R., Ggasper P. W., Oogilvie G. K., Borne T. C., Dornsife R. E.: Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoiesis in normal cats. *Exp. Hematol.* 1991, 19, 759-767.
- Groblewska M., Mroczo B., Szmítkowski M.: Czynniki stymulujący tworzenie kolonii makrofagowych (M-CSF) i jego zastosowanie w praktyce klinicznej. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004, 111, 355-365.
- Hammond W. P., Calba E., Canin A., Rockman H., Souza L. M., Dayton J. E., Dale D. C.: Chronic Neutropenia. *J. Clin. Invest.* 1991, 87, 704-710.
- Hołowiecki J., Giebel S., Krzemię S., Krawczyk-Kulis M., Jagoda K., Kopera M., Hołowiecka B., Grosicki S., Hellmann A., Dmoszyńska A., Paluszewska M., Robak T., Konopka L., Maj S., Wojnar J., Wojciechowska M., Skotnicki A., Baran W., Cioch M.: G-CSF administered in time-sequenced setting during remission induction and consolidation therapy of adult acute lymphoblastic leukemia has beneficial influence on early recovery and possibly improves long-term outcome: a randomized multicenter study. *Leukemia Lymphoma* 2002, 43, 315-325.
- Huttman A., Schirsafi K., Sreber S., Bojko P.: Comparison of lenograstim and filgrastim: effects on blood cell recovery after high dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J. Canc. Res. Clin. Oncol.* 2005, 131, 152-156.
- Ieishi K., Nomura M., Kawano T., Fujimoto S., Ikefuji H., Noda Y., Nishikado A., Ito S.: The effect of G-CSF in a myocardial ischemia reperfusion model rat. *J. Med. Invest.* 2007, 54, 177-183.
- Jakimiuk B., Mroczo B., Szmítkowski M.: Czynniki stymulujący kolonie granulocytarne (G-CSF) w praktyce klinicznej. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004, 111, 227-235.
- Koc O. N., Gerson S. L., Cooper B. W., Laughlin M., Meyerson H., Kutteh L., Fox M. R., Szekeley E. M., Tainer N., Lazarus H. M.: Randomized cross-over trial of progenitor cell mobilization: high dose cyclophosphamide plus granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony stimulating factor plus G-CSF. *J. Clin. Oncol.* 2000, 18, 1824-1830.
- Kojima K., Nakashima F., Boku A., Muroishi Y., Nakanishi I., Oda Y.: Clinicopathological study of involvement of granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in non-lymphohematopoietic malignant tumors accompanied by leukocytosis. *Histol. Histo-pathol.* 2002, 17, 1005-1016.
- Kraft W., Kuffer M.: Behandlung schwerer Neutropenien bei Hund und Katze mit Filgrastim. *Tierärztl. Prax.* 1995, 23, 609-613.
- Lothrop C. D. Jr.: Production of granulocyte-colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor by carcinomas in a dog and a cat with paraneoplastic leukocytosis. *J. Vet. Intern. Med.* 1997, 11, 267.
- Mischke R., Barth T., Wohlsein P., Rohn K., Nolte I.: Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhGg-CSF) on leukocyte count and survival rate dogs with parvoviral enteritis. *Res. Vet. Sci.* 2001, 70, 221-225.
- Mróz K., Nicpoń J., Sławuta P.: Neutropenia u psów i kotów – etiopatogeneza, objawy kliniczne oraz metody terapii z uwzględnieniem możliwości zastosowania filgrastimu. *Medycyna Wet.* 2005, 61, 1235-1237.
- Obradovich J. E., Ogilvie G. K., Powers B. E., Boone T.: Evaluation of recombinant canine granulocyte colony stimulating factor as an inducer of granulopoiesis. A pilot study. *J. Vet. Intern. Med.* 1991, 5, 75-79.
- Ogilvie G. K.: Hematopoietic growth factors: frontiers for cure. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1995, 25, 1441-1456.
- Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S., Garcia-Manero G., Rios M. B., Talpaz M., Cortes J.: Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2004, 100, 2592-2597.
- Podolak-Dawidziak M., Wojtukiewicz M., Krzemieniecki K., Drosik K., Pawlicki M., Utracka-Hutka B., Krzakowski M.: Aktualne wytyczne dotyczące stosowania cząstek pobudzających erytropoezę i hematopoetycznych czynników wzrostu w przebiegu chemioterapii dorosłych chorych na złośliwe nowotwory. *Onkologia Prakt. Klin.* 2005, 1, 157-164.
- Robak T.: Biologia i farmakologia cytokin. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa-Łódź 1995, 1-294.
- Robak T.: Cytokines in the treatment of hematological disorders: Recent Progress and perspectives. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1996, 44, 5-9.
- Robak T.: Kliniczne zastosowanie krwiotwórczych czynników wzrostowych. *Pol. Tyg. Lek.* 1992, 47, 335-368.
- Root R. K., Dale D. C.: Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: comparisons and potential for use in the treatment of infections in nonneutropenic patients. *J. Infect. Dis.* 1999, 179 (Suppl. 2), 342-352.
- Sharkey L. C., Rosol T. J., Grone A., Ward H., Steinmeyer C.: Production of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by carcinomas in a dog and a cat with paraneoplastic leukocytosis. *J. Vet. Intern. Med.* 1996, 10, 405-408.
- Silva M. G. da, Pimentem P., Carvalhais A., Barbosa I., Machano A., Campilho F., Sousa S. R., Miranda N., da Costa F. L., Campos A., Vaz C. P., Antaz J., Passos-Coelho J. L.: Ancestim (recombinant human stem cell factor, SCF) in association with filgrastim does not enhance chemotherapy and/or growth factor-induced peripheral blood progenitor cell (PBPC) mobilization in patients with a priori insufficient PBPC collection. *Bone Marrow Transplant.* 2004, 34, 638-691.
- Skotnicki A. B.: Zastosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu (CSF) w praktyce klinicznej. *Acta Haem. Pol.* 1997, 28, suppl. 2, 59-72.
- Spikermann K., Roesler J., Emmendoerffer A., Elser J., Welfe K.: Functional features of neutrophils induced by G-CSF and GM-CSF treatment: differential effects and clinical implications. *Leukemia* 1997, 11, 466-478.
- Świeboda-Sadlej A.: Nowe preparaty krwiotwórczych czynników wzrostu. *Współczesna Onkologia* 2004, 8, 96-100.
- Waladkhani A. R.: Pegfilgrastim: a recent advance in the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia. *Eur. J. Cancer Care* 2004, 13, 371-379.
- Walte K., Gabrielove J., Bronchud M. H., Plater E., Morstyn G.: filgrastim (r-metHuG-CSF): The first 10 years. *Blood* 1996, 6, 1907-1929.
- Westphal S. A.: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in treatment of methimazole-induced agranulocytosis. *Endocr. Pract.* 1997, 3, 240-242.
- Wolf T., Densmore J. J.: Pegfilgrastim use during chemotherapy: current and future applications. *Curr. Hematol. Rep.* 2004, 3, 419-423.
- Vose J. M., Armitage J. O.: Clinical applications of hematopoietic growth factors. *J. Clin. Oncol.* 1995, 13, 1023-1035.

Autor: dr Katarzyna Mróz, pl. Grunwaldzki 47, 50-322 Wrocław; e-mail: mrozvet@wp.pl