

G-CSF DEJAVNIK, KI SPODBUJA RAST GRANULOCITOV

Janja Ocvirk, Borut Štabuc

Bele krvne celice so odgovorne za obrambo telesa pred okužbami in tujimi snovmi. Pri zdravljenju rakavih obolenj s citotoksičnimi zdravili in obsevanjem se število teh celic pogosto zmanjša, zaradi česar bolniki pogosteje obolevajo za okužbami, zdravljenje le-teh pa je dolgotrajno. V preteklosti so morali odmerke citostatikov pogosto prilagoditi posameznim bolnikom. Pred nekaj leti pa smo začeli uporabljati rekombinantne humane rastne faktorje za krvne celice, ki nam omogočajo varno zdravljenje s citostatiki tudi v večjih količinah, zaradi česar sta uspešnost in učinkovitost zdravljenja večja.

Zrele oblike krvnih celic živijo različno dolgo: eritrociti 120 dni, trombociti 8 dni, nevtrofilci 7-8 ur, monociti 3 dni, limfociti T in B pa lahko živijo tudi do nekaj let.

Krvne celice nastajajo neprekinjeno. Pri zdravem odraslem jih vsako uro nastane 10 bilijonov. Če je potrebno, se to število lahko nekajkrat poveča. Nastajanje krvi uravnavajo številne snovi, ki jih imenujemo hematopoetski rastni dejavniki - citokini.

G-CSF DEJAVNIK, KI SPODBUJA RAST GRANULOCITOV

G-CSF je glikoprotein, ki uravnava nastajanje in delovanje nevtrofilnih granulocitov. Nastaja v različnih celicah: nevtrofilcih, fibroblastih, endotelnih celicah in stromalnih celicah kostnega mozga. Nastajanje poveča stimulacija z endotoksini TNF, IL-2, GM-CSF. Gen za G-CSF je na dolgem kraku kromosoma 17 v eni sami kopiji.

*Naslov avtorjev: mag. Janja Ocvirk, dr. med., doc. dr. Borut Štabuc, dr. med.,
Onkološki inštitut Ljubljana*

Pri normalnem odraslem človeku je v krvi 20 - 95 pg/ml G-CSF, ki je odgovoren za uravnavanje in nastajanje nevtrofilcev. Pri bakteriemiji, ki se odraža z nevtrofilno levkocitozo zrastejo vrednosti endogenega G-CSF do 2000 pg/ml, kar še dodatno potrjuje, da G-CSF uravnava nastajanje nevtrofilcev v organizmu.

G-CSF omogoča preživetje, spodbuja rast in širjenje nezrelih prekurzorjev nevtrofilnih granulocitov, večja število promielocitov in mielocitov. G-CSF spodbuja tudi endotelne celice žil, da se množijo in emigrirajo.

Pri bolnikih z malignimi obolenji, ki so prejeli kemoterapevtike, je to naravno, uravnoteženo nastajanje zrelih oblik celic kostnega mozga spremenjeno, porušeno. Citotoksična zdravila uničujejo vmesne, hitro se deleče oblike celic kostnega mozga. Zaradi tega in zaradi kratke življenjske dobe zrelih oblik kostnega mozga se v nekaj dneh po kemoterapiji zniža število zrelih celic v krvi. Življenjska doba krvnih celic je različna. Najkrajšo imajo nevtrofilci, zato kemoterapija najbolj prizadene ravno te. Zaradi znižanja števila celic se začno izločati rastni dejavniki, ki spodbudijo delitev matične celice kostnega mozga in zorenje dokončnih oblik. Za nastanek zrele oblike je potrebnih nekaj dni, zato se število krvnih celic po kemoterapiji normalizira šele po tem obdobju. Ves ta čas pa so bolniki mnogo bolj dovzetni za okužbe, saj je njihov obrambni mehanizem močno oslavljen. Vendar pa to obdobje, ko je nevarnost okužbe zelo velika, lahko skrajšamo z uporabo rekombinantnega G-CSF.

Že nekaj let je na tržišču humani rekombinantni G-CSF, ki ga pridobivajo z genskim inženiringom, s pomočjo E.coli. Njegova farmakološka učinkovitost je podobna tisti pri naravnem G-CSF. Humanai rekombinantni G-CSF je pripravljen tako za i.v. kot za s.c. dajanje. Aplikacija G-CSF skrajša čas nastajanja zrelih oblik nevtrofilcev in zveča njihovo število v krvi. Nevtrofilni granulociti, ki se izplavljajo v periferno kri po stimulaciji z G-CSF, so funkcionalno normalni, tako v fagocitiranju, migraciji

in aktivaciji. Po i.v. dajanju G-CSF dosežemo najvišje vrednosti nevtrofilcev v periferni krvi že po 4 - 6 urah, medtem ko je pri subkutanem dajanju vrh pomaknjen na 10 - 12 ur po dani dozi G-CSF. Povečanje števila nevtrofilcev je odvisno od doze danega G-CSF. Ponavljajoča se doza, večja od 3.5 mcg/kg na dan, podvoji število nevtrofilcev vsak dan. Po dajanju G-CSF lahko v diferencialni krvni sliki opazimo nezrele oblike celic, od paličastih granulocitov do mielocitov in promielocitov. G-CSF učinkuje tudi na funkcijo nevtrofilcev; zvišana je zmožnost fagocitiranja pa tudi kemotaksa, celična citotoksičnost in direktno ubijanje. Znotrajcelična razgradnja nevtrofilcev ostaja nespremenjena.

Dvojne slepe klinične raziskave so pokazale, da dodajanje G-CSF pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, zmanjša število okužb in vročinskih nevtropenij. Nevtropenij je manj, njihovo trajanje je krajše, bolniki pa so zato manj ogroženi. Vse skupaj pa zmanjšuje smrtnost zaradi nevtrofilnih okužb, čas bivanja v bolnišnici in potrebo uporabe antibiotikov.

Bolnikom, ki jih zdravimo z visokimi odmerki citostatikov, in bolnikom, pri katerih zaradi izbora citostatikov obstaja večja verjetnost hujše levkopenije, dajemo rastne faktorje neposredno po kemoterapiji. Tedaj število krvnih celic še ni znižano, mi pa že spodbudimo nastajanje novih. Tako omilimo ali preprečimo nevtropenijo in nastajanje okužb, vse to pa omogoča, da pri bolniku lahko pravočasno in v polni dozi izvedemo naslednje zdravljenje s citostatiki ter s tem dosežemo izboljšanje končnih rezultatov zdravljenja rakavega obolenja in tudi izboljšanje kakovosti življenja bolnikov z rakom.

Zdravljenje z G-CSF bolniki običajno dobro prenašajo. Med najpogostejše stranske učinke tega zdravljenja sodijo bolečine v kosteh, v križu, medenici ali prsnici, ki se pojavijo v prvih 24 urah. V posameznih primerih zapažamo še rdečino kože, gastrointestinalne težave in blago povišano telesno temperaturo.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje z G-CSF zmanjšuje število, stopnjo in trajanje levkopenij po KT. Delovanje nevtrofilcev, ki ob tem nastanejo, je normalno. Bolniki zdravljenje dobro prenašajo, to pa nam omogoča, da jim lahko izpeljemo zdravljenje, ki zagotavlja boljše rezultate in bolj kakovostno življenje.

Literatura

1. Crawford J, Ozer H et al. Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J of Med* 1991; 325: 164-170.
2. Gabrilove JL. Clinical applications of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). *Growth Factors* 1992; 6: 187-91.
3. Gabrilove JL, Golde DW. Hematopoietic growth factors. In: De Vita VT et al. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1993; 2275-91.
4. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M. Granulocyte colony stimulating factor enhances the phagocyte and bactericidal activity of normal and defective human neutrophil. *J Infect Dis* 1991; 163: 579-83.
5. Takaola M et al. The use of granulocyte colony - stimulating factor to shorten the interval between cycles of mitomicyn C, vindesine and cisplatin chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31: 182-6.
6. Thiller-Lenoir V et al. Recombinant granulocyte stimulating factor reduces the infections complications of cytotoxic chemotherapy. *Focus Growth Factors* 1993; 4: 14.