

Hematopoietic growth factors treatment as a supportive care in gynecologic oncology

Leczenie wspomagające krwiotwórczymi czynnikami wzrostu w ginekologii onkologicznej

Вспомогательное гемопоэтическое лечение факторами роста в онкологической гинекологии

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiących, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Kliniki: doc. dr hab. n. med. M. Bidziński

Correspondence to: M. Miedzińska-Maciejewska, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiących, ul. W. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: magdam@kkcmkp.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

Chemotherapy-induced damage of bone marrow is one of the most important and most frequent adverse effects of antineoplastic treatment. Life-threatening complications resulting from neutropenia, thrombocytopenia and anemia not only compromise patients' tolerance to treatment, but also have a significant negative impact on patients' quality of life. At the same time, reduced dosage or increased intervals between consecutive chemotherapy courses lead to a reduced effectiveness of treatment. Recently, many studies have demonstrated that these potential adverse effects of cytostatics may be effectively treated and even prevented by administering suitable hematopoietic factors, which selectively stimulate granulocytogenesis, erythropoiesis or even thrombopoiesis. These factors constitute a family of molecules playing an active part in the regulation of growth, survival and differentiation of blood progenitor cells and also participate in the modulation of activity of mature cells. At present, most of these factors are commercially available, so they can and should be implemented in everyday clinical practice when treating patients with chemotherapy-induced myelosuppression, in order to improve the effectiveness and safety of antineoplastic therapy. This short review presents basic information concerning the role of some of the hematopoietic growth factors, their influence on tolerance of treatment and on our ability to maintain intensive chemotherapy in patients with gynecological malignancies. The aim of this paper is to encourage clinicians to a more liberal yet fully responsible use of growth factors, in order to improve both patients' quality of life and results of anticancer therapy.

Key words: supportive treatment, gynecological neoplasms, erythropoietic proteins, granulocyte colony-stimulating factor, interleukin 11

Streszczenie

Do najważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem przeciwnowotworowym należy uszkodzenie szpiku kostnego wskutek stosowania cytostatyków. Zagrożające życiu powikłania wynikające z neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości zarówno ograniczają tolerancję leczenia, jak i mają zdecydowanie negatywny wpływ na jakość życia pacjenta. Jednocześnie redukcje dawek leków czy wydłużanie odstępów pomiędzy kolejnymi kursami leczenia prowadzą do zmniejszenia efektywności chemioterapii. W ciągu kilku ostatnich lat w licznych badaniach wykazano, że te potencjalne działania niepożądane cytostatyków mogą być skutecznie leczone, a nawet można im zapobiegać, stosując odpowiednie krwiotwórcze czynniki wzrostu wybiórczo pobudzające granulopoezę, erytropoezę czy nawet trombopoezę. Czynniki te stanowią rodzinę molekuł biorących istotny udział w regulacji wzrostu, przeżycia i różnicowania komórek progenitorowych krwi, jak również uczestniczą w aktywacji działania komórek dojrzałych. Ich większość jest już komercyjnie dostępna, można zatem i powinno się je włączać do codziennej praktyki leczenia chorych z mielosupresją towarzyszącą chemioterapii w celu poprawy skuteczności i bezpieczeństwa prowadzonej

terapii przeciwnowotworowej. Niniejszy krótki przegląd podsumowuje wiadomości o roli kilku krwiotwórczych czynników wzrostu, ich wpływie na tolerancję i możliwość utrzymania intensywności chemioterapii wśród chorych na nowotwory ginekologiczne. Celem artykułu jest zachęcenie klinicystów do częstszego, ale w pełni odpowiedzialnego stosowania czynników wzrostu, z troską o jakość życia chorych oraz poprawę wyników prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego.

Słowa kluczowe: leczenie wspomagające, nowotwory ginekologiczne, białka erytropoetyczne, granulocytarne czynniki wzrostu, interleukina 11

Содержание

К числу самых существенных и наиболее часто встречающихся нежелательных действий связанных с лечением направленным против появления новообразований принадлежит повреждение костного мозга в связи с применением цитостатиков. Угрожающие жизни осложнения, являющиеся следствием нейтропении, тромбоцитопении и малокровия, ограничивают как выносливость лечения, так и имеют решительно отрицательное влияние на качество жизни пациента. Вместе с тем уменьшение дозы лекарств или увеличение промежутка времени между очередными периодами лечения приводят к уменьшению эффективности химиотерапии. В течение последних нескольких лет в многочисленных исследованиях показано, что упомянутые потенциальные нежелательные действия цитостатиков могут эффективно лечиться, а даже можно им противодействовать применяя соответствующие гемопоэтические факторы роста выборочно стимулирующие гранулопоэз, эритропоэз или даже тромбопоэз. Указанные факторы принадлежат к семье молекул принимающих существенное участие в регулировании роста, периода жизни и дифференциации прогениторных клеток крови, а также в активации деятельности зрелых клеток. Большинство из них уже доступна коммерчески и поэтому их можно и нужно включать в ежедневную практику лечения больных страдающих миелосупрессией, которая сопутствует химиотерапии для улучшения эффективности и безопасности терапии против появлению новообразований. Приведенное краткое обозрение подводит итог сведений относительно роли нескольких гемопоэтических факторов роста, их влияния на выносливость и возможность сохранения интенсивности химиотерапии среди больных страдающих гинекологическими новообразованиями. Цель статьи состояла в том, чтобы поощрить клиницистов к более частому, а одновременно вполне ответственному применению факторов роста, с заботой о качестве жизни больных, а также улучшении результатов проводимого лечения направленного на предупреждение появления новообразований.

Ключевые слова: лечение вспомогательное, новообразования гинекологические, белки эритропоэтинные, гранулоцитные факторы роста, интерлевкин 11

Transient bone marrow toxicity by using cytotoxic chemotherapy usually results in worsening of patient general condition and quality of life as well as reduction of the cytostatic agents doses and delay of the subsequent cycles of chemotherapy. The facts mentioned above influence the therapy efficacy, and are connected with the significant mortality, morbidity and costs. In this paper, the available data are presented concerning the using of cytokines stimulating the hematopoiesis in chemotherapy of gynecologic cancers.

PROPHYLAXIS AND NEUTROPENIA TREATMENT WITH GRANULOCYTE-STIMULATING FACTORS

Neutropenia caused by chemotherapy is one of the most common side effects of cytostatic drugs. It has been estimated that in grade 4 toxicity (neutrophil count less than 500/ μ l) neutropenia occurs in about 25-40% of patients receiving the standard chemotherapy for the first time. Granulocyte growth factors first were used as treat-

Przejściowe uszkodzenie szpiku kostnego wskutek stosowania leczenia przeciwnowotworowego zwykle pociąga za sobą pogorszenie stanu ogólnego i jakości życia chorego, jak również konieczność zmniejszania dawek cytostatyków i odraczania kolejnych cykli chemioterapii. Wszystko to wpływa na skuteczność terapii oraz wiąże się ze znaczną chorobowością, śmiertelnością i kosztami. W przedstawianym opracowaniu zaprezentowano dostępne wyniki badań z zastosowaniem cytokin stymulujących hematopoezę w chemioterapii nowotworów ginekologicznych.

PROFILAKTYKA I LECZENIE NEUTROPENII GRANULOCYTARNYMI CZYNNIKAMI WZROSTU

Powodowana przez chemioterapię neutropenia jest jednym z głównych działań niepożądanych stosowanych cytostatyków. Ocenia się, że w stopniu głębokim (liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej 500/ μ l) występuje u około 25-40% chorych otrzymujących standardowy program chemioterapii po raz pierwszy. Pier-

ment of neutropenia; nowadays special attention is laid to primary and secondary prophylaxis. In primary prophylaxis the use of growth factors is recommended in high risk group patients where probability of neutropenic fever is estimated as above 20%⁽¹⁾ or the active infections, "open" wounds and immune deficiencies coexist. In other groups, where the purpose of treatment is prolonging of life and improvement of its quality, the growth factors use should be individualized. Secondary prophylaxis is justified if neutropenia that occurred earlier caused the delay or dose reduction in the subsequent chemotherapy cycles. The main risk factors of neutropenic fever in gynecologic oncology are previous chemotherapy, bone marrow involvement by neoplastic disease or previous radiotherapy, age above 65 years, bad general condition, low level of leukocytes and low leukocyte nadir value after first cycle of chemotherapy. The chemotherapy regimens used in gynecological oncology that are associated with high risk of neutropenic fever are polychemotherapy based on paclitaxel and cisplatin⁽²⁾ as well as monotherapy with topotecan⁽³⁾, paclitaxel⁽⁴⁾ or docetaxel⁽⁵⁾.

The routine use of growth factors are not recommend in patients without fever. In neutropenic and febrile patients treated with chemotherapy, the use of growth factors is justified, specially if it is associated with severe bacterial or fungal infections. The growth factors and their doses that are clinically used and commercially available are given in table 1.

The prophylactic use of growth factors enables the administration of more aggressive chemotherapy. In gynecological oncology the growth factors are frequently used in complex regimens including paclitaxel in escalating doses; growth factors allow to avoid neutropenia as the main adverse effect limiting the dose of the drugs used. In the Fleming et al. study⁽⁶⁾, among the 80 patients

wotnie granulocytarne czynniki wzrostu były stosowane głównie w leczeniu, a obecnie szczególny nacisk położony jest na profilaktykę neutropenii zarówno pierwotną, jak i wtórną. W profilaktyce pierwotnej stosowanie czynników wzrostu zaleca się głównie u chorych otrzymujących leczenie o założeniu radykalnym z grupy wysokiego ryzyka, gdzie prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki neutropenicznej oceniane jest na powyżej 20%⁽¹⁾ lub współistnieją czynne zakażenie, otwarte rany lub niedobory immunologiczne. W pozostałych grupach pacjentów, gdzie cel leczenia stanowi przedłużenie przeżycia i poprawa jego jakości, stosowanie czynników wzrostu powinno być rozważane indywidualnie. Profilaktyka wtórna jest uzasadniona, jeśli neutropenia występująca wcześniej powodowała opóźnienie lub redukcję dawek leków w kolejnych cyklach chemioterapii. Do głównych czynników ryzyka gorączki neutropenicznej w ginekologii onkologicznej należą przebyte leczenie cytostatykami, zajęcie szpiku przez chorobę nowotworową lub wcześniejsza radioterapia, wiek powyżej 65 lat, zły stan ogólny, zły stan odżywienia, niska wartość wyjściowa leukocytów oraz niska wartość nadiru leukocytów po pierwszym cyklu leczenia. Do stosowanych w ginekologii onkologicznej schematów chemioterapii obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej zalicza się leczenie skojarzone paklitakselem i cisplatyną⁽²⁾ oraz monoterapię topotekaniem⁽³⁾, paklitakselem⁽⁴⁾ czy docetakselem⁽⁵⁾.

W leczeniu nie zaleca się rutynowego stosowania czynników wzrostu u chorych z niepowikłaną neutropenią bez gorączki. U pacjentów z neutropenią i gorączką wywołaną chemioterapią stosowanie czynników wzrostu jest uzasadnione, jeżeli współistnieje ciężkie zakażenie bakteryjne lub grzybicze. Dopuszczone do użytku klinicznego granulocytarne czynniki wzrostu wraz z dawkowaniem podane są w tabeli 1.

International name <i>Nazwa międzynarodowa</i>	Trade name <i>Nazwa handlowa</i>	Dosage <i>Dawkowanie</i>	Comments <i>Uwagi</i>
filgrastim (G-CSF)	Neupogen	0.5 million IU (5 µg)/kg/d s.c. or i.v. <i>0,5 mln j.m. (5 µg)/kg/d s.c. lub i.v.</i>	Do not administer within 24 h before or after application of cytostatics <i>Nie stosować 24 godz. przed lub po podaniu cytostatyków</i>
lenograstim (G-CSF)	Granocyte 34	150 µg (19.2 IU)/m ² /d s.c. <i>150 µg (19,2 j.m.)/m²/d s.c.</i>	Do not administer within 24 h before or after application of cytostatics <i>Nie stosować 24 godz. przed lub po podaniu cytostatyków</i>
pegfilgrastim (G-CSF)	Neulasta	6 mg (0.6 ml) s.c. every 3 weeks <i>6 mg (0,6 ml) s.c. co 3 tyg.</i>	Do not administer 14 d before or 24 h after application of cytostatics <i>Nie stosować przez 14 dni przed lub 24 godziny po podaniu cytostatyków</i>
molgramostim (GM-CSF)	Leucomax	5-10 µg/kg/d	Do not administer within 24 h before or after application of cytostatics <i>Nie stosować 24 godz. przed lub po podaniu cytostatyków</i>
sargramostim (GM-CSF)	Leukine	250 µg/m ² /d i.v. or s.c. <i>250 µg/m²/d i.v. lub s.c.</i>	Not approved for use in standard chemotherapy of solid tumors <i>Brak rejestracji do stosowania w standardowej chemioterapii guzów litych</i>

G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-monocyte colony-stimulating factor
G-CSF – granulocyтарny czynnik wzrostu; GM-CSF – granulocyтарno-monocyтарny czynnik wzrostu

Table 1. Granulocytopenia-stimulating drugs

Tabela 1. Preparaty pobudzające granulocytopoezę

Таблица 1. Препараты стимулирующие гранулоцитопоез

with gynecologic cancers, mainly uterine cancer, the chemotherapy based on cisplatin 60 mg/m², doxorubicin 45 mg/m² and paclitaxel in different doses administered every 3 weeks. In patients who did not receive granulocyte colony-stimulating factor, the only possible dose of paclitaxel to be administered was the start dose of 90 mg/m², however the group with G-CSF the dose was escalated even to 250 mg/m², so that to determine the dose to further examinations as 160 mg/m²⁽⁷⁾. In the group without the G-CSF treatment the toxicity limiting the dose used was neutropenia, whereas in the group with supportive treatment – neurotoxicity. In other study of the author mentioned above⁽⁸⁾, in patients with advanced or recurrent endometrial cancer, the filgrastim was administered during chemotherapy based on doxorubicin/paclitaxel and doxorubicin/cisplatin with the purpose to improve the safety profile in experimental arm. The usefulness and toxicity of combined treatment of advanced endometrial cancer based on three courses of paclitaxel, doxorubicin and carboplatin, and routine use of filgrastim in all patients, followed by pelvic radiotherapy⁽⁹⁾. Filgrastim was also used in patients with advanced or recurrent endometrial cancer during the standard chemotherapy according to the following regimen: cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide⁽¹⁰⁾. In the studies mentioned above, grade 4 neutropenia occurred in some percent of patients in spite of growth factor use, but was not toxicity limiting the dose.

Due to chemosensitivity of ovarian cancer, it seems to be reasonable to increase the dose intensity to obtain more objective responses. However, the significant toxicity of such procedures, and mainly hematologic one, does not allow to administer cytostatic drugs in higher than standard doses. The only exception are clinical trials. In Barlow et al. study⁽¹¹⁾, the use of granulocyte growth factors and progenitor cells of peripheral blood allow to intensify the standard paclitaxel and carboplatin dose to double doses. The toxicity limiting the gemcitabine dose was hepatotoxicity.

In connection with the daily rhythm of endogenous granulocyte growth factor noted, the question was risen if the

Profilaktyczne zastosowanie granulocytarnych czynników wzrostu umożliwia wdrożenie bardziej agresywnych schematów chemioterapii. W ginekologii onkologicznej szczególnie często wykorzystywane są one w schematach złożonych zawierających paklitaksel w dawkach eskalowanych, gdzie pozwalają na uniknięcie neutropenii jako głównego działania niepożądanego ograniczającego dawkę stosowanych leków. W badaniu Fleminga i wsp.⁽⁶⁾ w grupie 80 chorych z nowotworami narządów płciowych kobiecych, głównie rakiem macicy, stosowano chemioterapię złożoną z 60 mg/m² cisplatyny, 45 mg/m² doksorubicyny oraz paklitakselu w różnych dawkach podawanych w rytmie co 3 tygodnie. W grupie chorych bez granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF; ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) możliwe było podanie paklitakselu jedynie w dawce startowej wynoszącej 90 mg/m², natomiast w grupie z G-CSF dawkę eskalowano nawet do 250 mg/m², aby następnie określić ją do dalszych badań na poziomie 160 mg/m²⁽⁷⁾. W grupie bez leczenia G-CSF toksycznością ograniczającą stosowaną dawkę była neutropenia, natomiast w grupie z leczeniem wspomagającym – neurotoksyczność. W innym badaniu cytowanego wcześniej Fleminga⁽⁸⁾ u chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka trzonu macicy w celu poprawy profilu bezpieczeństwa ramienia eksperymentalnego podawano z dobrym skutkiem filgrastim w trakcie chemioterapii doksorubicyną i paklitaksellem – w porównaniu z doksorubicyną wraz z cisplatyną. Ocenię poddano także przydatność i toksyczność leczenia skojarzonego zaawansowanego raka trzonu macicy, które obejmowało trzy wstępne kursy chemioterapii paklitaksellem, doksorubicyną i karboplatyną oraz rutynowe stosowanie filgrastimu u każdej chorej z następową radioterapią na obszar miednicy⁽⁹⁾. Filgrastim był stosowany także u chorych z zaawansowanym rakiem trzonu macicy lub jego nawrotem w trakcie standardowej chemioterapii wg schematu cisplatiną z doksorubicyną i cyklofosfamidem⁽¹⁰⁾. W powyższych badaniach mimo rutynowego podawania czynnika wzrostu granulocytopenia IV stopnia występowała u pewnego odsetka chorych, niemniej jednak nie była toksycznością ograniczającą stosowaną dawkę.

International name <i>Nazwa międzynarodowa</i>	Trade name <i>Nazwa handlowa</i>	Dosage <i>Dawkowanie</i>
epoetin alpha <i>epoetyna alfa</i>	Epogen Eprex Procrit	150 IU/kg s.c. 3 times per week or 450 IU/kg/week or 40 000 IU/week 150 j.m./kg s.c. 3 x w tyg. lub 450 j.m./kg/tydz. lub 40 tys. j.m./tydz.
epoetin beta <i>epoetyna beta</i>	Marogen NeoRecormon	150 IU/kg s.c. 3 times per week or 450 IU/kg/week 150 j.m./kg s.c. 3 x w tyg. lub 450 j.m./kg/tydz.
darbepoetin alpha <i>darbepoetyna alfa</i>	Aranesp	6.75 µg/kg or 500 µg s.c. every 3 weeks 6,75 µg/kg lub 500 µg s.c. co 3 tyg.

Table 2. Erythropoiesis-stimulating drugs

Tabela 2. Preparaty pobudzające erytropoezę

Таблица 2. Препараты стимулирующие эритропоэз

time of exogenous factor affects the obtained response. In Sato et al. study⁽¹²⁾, ovarian cancer patients treated with chemotherapy, with neutropenia found after the first course, were divided into two groups receiving G-CSF in different time. The growth factor was used in dose 50 µg s.c. from the third to fourteenth day of chemotherapy based on cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide. One group received the G-CSF at 7 am, the second group – at 7 pm. The only trend that was noted was the lower neutrophil decrease and shorter duration of neutropenia with the morning administration, but no statistical significance was found.

PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF ANEMIA WITH THE RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

According to WHO definition, the anemia in women is recognized when the hemoglobin level decreases below the normal values, that is 12-16 g/dl. Anemia in cancer patients has bad influence on quality of life as well as may be the negative prognostic and predictive factor. The treatment with recombinant human erythropoietin or darbepoetin should be regarded in patients treated with radiotherapy or chemotherapy with non-symptomatic anemia of hemoglobin level 9-11 g/dl⁽¹³⁾ and additional risk factors; also it should be regarded in patients with symptomatic anemia. Additionally, the indication to erythropoietin administration is decrease of hemoglobin level of 2 g/dl after the first cycle of chemotherapy. The erythropoietin and doses available in clinical use are presented in table 2.

The risk factors of symptomatic anemia are packed RBCs transfusion during last 6 months, decreased level of hemoglobin, older age, previous myelosuppressive treatment, previous radiotherapy of more than 20% of skeleton. Some chemotherapy regimens including cisplatin in the doses above 75 mg/m²/cycle or higher, and carboplatin in dose of 350 mg/m²/cycle or higher show the significant risk of inducing anemia. It has been estimated that anemia occurs in even 60% of ovarian cancer patients treated with platinum analogues⁽¹⁴⁾. Before the therapy with erythropoietin is begun, the iron deficiencies should be supplemented, including the transferrin saturation that should be at least 20%, and ferritin level at least 100 mg/ml. The other anemia causes should be limited, like bleeding, folate and vitamin B₁₂ deficiency, or hemolysis.

It should be emphasized that the main purpose of epoetin therapy is the improvement of quality of life and prophylaxis of transfusions, not the improvement of overall survival. However, in spite the published studies describing the higher frequency of disease progression in disseminated breast cancer⁽¹⁵⁾ and in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy⁽¹⁶⁾ receiving

W związku z chemiowrażliwością raka jajnika wydaje się uzasadnione zwiększanie intensywności chemioterapii w celu uzyskania większego odsetka odpowiedzi. Jednak znaczna toksyczność takiego postępowania, i to głównie hematologiczna, nie pozwala na podawanie cytostatyków poza badaniami klinicznymi w dawkach większych niż uznane za standardowe. W badaniu Barlowa i wsp.⁽¹¹⁾ dzięki zastosowaniu granulocytarnych czynników wzrostu oraz komórek macierzystych krwi obwodowej udało się uzyskać dwukrotne zwiększenie intensywności stosowanej chemioterapii wielolekowej w porównaniu ze standardowymi dawkami karboplatyny i paklitakselu. Toksycznością ograniczającą eskalację dawki gemcytabiny była hepatotoksyczność.

W związku z zauważonym rytmem dobowym endogennego granulocytarnego czynnika wzrostu starano się dociec, czy pora podania czynnika egzogennego ma wpływ na uzyskaną odpowiedź. W badaniu Sato i wsp.⁽¹²⁾ kobiety z rakiem jajnika leczone chemioterapią, u których po pierwszym kursie wystąpiła leukopenia, podzielono na dwie grupy otrzymujące G-CSF o innej porze dnia. Preparat był stosowany w dawce 50 µg podskórnie od trzeciego do czternastego dnia chemioterapii składającej się z cisplatin, doksorubicyny i cyklofosfamid. Jedna grupa chorych otrzymywała lek o godzinie siódmej rano, druga – o siódmej wieczorem. Odnotowano jedynie pewien trend w uzyskiwaniu lepszej odpowiedzi przy porannym stosowaniu preparatu – polegał on na mniejszym spadku neutrofilii i krótszym czasie trwania neutropenii, jednak znamienności statystycznej nie osiągnięto.

PROFILAKTYKA I LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI PREPARATAMI LUDZKIEJ REKOMBINOWANEJ ERYTROPOETYNY

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia niedokrwistość u kobiety rozpoznajemy, gdy stężenie hemoglobiny spadnie poniżej wartości prawidłowych, czyli 12-16 g/dl. Anemia u chorych na nowotwory ma zdecydowanie niekorzystny wpływ na jakość życia, a jednocześnie może być negatywnym czynnikiem rokowniczym oraz predykcynym. Leczenie ludzką rekombinowaną erytropoetyną (rhEPO, ang. *recombinant human erythropoietin*) lub darbepoetyną należy rozważyć u chorych poddanych leczeniu onkologicznemu (chemio- lub radioterapii), u których występuje niedokrwistość bezobjawowa przy stężeniu hemoglobiny 9-11 g/dl⁽¹³⁾, a równocześnie obecne są czynniki ryzyka, oraz u chorych z niedokrwistością objawową. Dodatkowo wskazaniem do włączenia białek pobudzających erytropoezę jest spadek stężenia hemoglobiny o 2 g/dl po pierwszym kursie chemioterapii. Dopuszczone do użytku klinicznego białka erytropoetyczne wraz z dawkowaniem przedstawiono w tabeli 2.

epoetin as prophylaxis, FDA did not find the arguments for closing the erythropoietin registration.

The results of some studies on the recombinant human erythropoietin use in patients with gynecologic cancers. In 1998, ten Bokkel Huinink et al.⁽¹⁷⁾ published the results of study with epoetin used in 122 ovarian cancer patients treated with platinum analogues as single agents or combined with others. In the control group 39.4% required at least one blood transfusion comparing to 9.2% treated with epoetin. In this study, the more frequent progression among patients receiving EPO was shown, but the authors concluded that this results from non-equal patients distribution as far as the clinical stages are concerned. The control group included 18.2% patients in stage II, 81.7% of patients in stage III and IV, whereas in the groups receiving EPO from 4.8 to 8.9% of patients were in stage II, and from 91.1 to 95.3% patients in stage III and IV. In Schwartzberg et al. study⁽¹⁸⁾ the darbepoetin alpha and epoetin alpha were compared. No statistical differences were found between these both drugs in efficacy of anemia treatment in 69 patients with gynecologic cancers. At the same time, in nearly 75% of patients be obtained a therapeutic response, defined as an increase in hemoglobin level equal to or superior to 2 g% as compared to baseline values, or hemoglobin level equal to or superior to 12 g%. The time interval to response was 4-5 weeks, and in the group with the lower hemoglobin level below 10 g% – 7-8 weeks. An indisputable benefit associated with the use of darbepoetin alpha is the approved option of administering the drug at a dosis of 6.75 µg/kg once every 3 weeks.

Due to the well-known fact that the decreased hemoglobin level worsens the tumor oxygenation and the efficacy of radiotherapy at the same time, the connection between anemia and radiotherapy outcomes in cervical cancer patients was also investigated. It has been shown that hemoglobin concentration before the treatment and during radiotherapy above 12 g/dl is an essential and independent prognostic factor influencing the survival ratio and the risk of recurrence⁽¹⁹⁾. The use of epoetin allows to keep the hemoglobin concentration stable on the levels being optimal for irradiating; this fact may be indirectly related to better therapy outcomes⁽²⁰⁾.

Do czynników ryzyka objawowej niedokrwistości należą m.in. przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych w ciągu ostatnich 6 miesięcy, obniżony poziom hemoglobiny, podeszły wiek, przebyte leczenie mielosupresyjne, przebyta radioterapia z objęciem powyżej 20% kośćca. Ryzykiem powodowania anemii obarczone są przede wszystkim niektóre schematy chemioterapii, głównie z udziałem cisplatyny w dawkach 75 mg/m²/cykl lub wyższych oraz karboplatyny w dawkach 350 mg/m²/cykl lub wyższych. Ocenia się, że niedokrwistość występuje nawet u 60% chorych z rakiem jajnika leczonych analogami platyny⁽¹⁴⁾. Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną koniecznie należy ocenić i uzupełnić zapasy żelaza w ustroju, w tym wysycenie transferyną, które powinno wynosić przynajmniej 20% (stężenie ferrytyny – przynajmniej 100 mg/ml). W miarę możliwości należy skorygować także inne przyczyny niedokrwistości, takie jak krwawienie, niedobory kwasu foliowego, witaminy B₁₂, żywieniowe, czy hemolizę.

Trzeba podkreślić, że głównym celem leczenia epoetyną jest poprawa jakości życia i zapobieganie wykonywaniu przetoczeń krwinek czerwonych, a nie poprawa przeżycia. Niemniej mimo opublikowania badań, w których stwierdzono większą częstość występowania progresji choroby wśród chorych na rozlanego raka piersi w czasie chemioterapii⁽¹⁵⁾ i chorych z nowotworami głowy i szyi leczonych radioterapią⁽¹⁶⁾, którzy otrzymywali profilaktycznie epoetynę, Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) nie znalazł argumentów skłaniających do cofnięcia rejestracji białek erytropoetycznych.

Warto przytoczyć wyniki niektórych badań nad zastosowaniem rekombinowanej erytropoetyny i darbepoetyny u chorych na nowotwory ginekologiczne. W 1998 roku ten Bokkel Huinink i wsp.⁽¹⁷⁾ opublikowali badanie, w którym zastosowano epoetynę u 122 chorych na raka jajnika leczonych analogami platyny w monoterapii lub skojarzeniu z innymi cytostatykami. W grupie kontrolnej aż 39,4% chorych wymagało przynajmniej jednego przetoczenia krwi, w porównaniu z 9,2% wśród leczonych epoetyną. W badaniu tym wykazano także częstsze występowanie progresji choroby wśród chorych otrzymujących epoetynę, jednak uznano, że mogło to być

International name <i>Nazwa międzynarodowa</i>	Trade name <i>Nazwa handlowa</i>	Dosage <i>Dawkowanie</i>
oprelvekin (interleukin 11) <i>oprelvekin (interleukina 11)</i>	Neumega	50 µg/kg/d s.c. 6-24 h after the last chemotherapy dosis 50 µg/kg/d s.c. po upływie 6-24 godzin od ostatniej dawki chemioterapii
thrombopoietin <i>trombopoetyna</i>		0.25-0.5 mg/kg/d

Table 3. Megakaryocytopoiesis-stimulating drugs

Tabela 3. Preparaty pobudzające megakariocytopoezę

Таблица 3. Препараты стимулирующие мегакариоцитопоэз

The erythropoietin drugs are also used in gynecological oncology in preoperative supportive treatment. Gargano et al.⁽²¹⁾ conducted the study on EPO administration and iron intravenous infusions that allow effectively to preserve patients own blood for autologous transfusions after surgery and to avoid the transfusions of allogenic RBCs.

PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF THROMBOCYTOPENIA

Unfortunately, in Poland there are no available commercially cytokines increasing the number of blood platelets. Such drugs, stimulating thrombocytopoiesis, and their doses are presented in table 3. Interleukin 11 that was registered by FDA to the prophylaxis of thrombocytopenia stimulates megakaryocytopoiesis effectively, but seems to be less specific than thrombopoietin which is still investigated in clinical trials. Both these drugs prevent against severe thrombocytopenia, shorten its duration when occurs, and decrease the need to platelets transfusion at the same time. So far, the thrombopoietic cytokines are not used in the treatment of symptomatic thrombocytopenia.

The recombinant human interleukin 11 (YM 294) was investigated also in patients with gynecologic cancers⁽²²⁾. YM 294 administered in standard dose of 50 µg/kg caused statistically significant increase of platelets nadir, shortened the time necessary to obtain the platelets level above 100 000/mm³ comparing to control group that did not receive YM 294.

During the last few years the enormous change was reached in the attitude to myelosuppression caused by chemotherapy. The earlier procedures based mainly on blood red cells and platelets supplementation, even leukocytes, using steroids, and showing the position "waiting" for the spontaneous bone marrow renewal nowadays gives place to the prophylaxis with the using of hematological growth factors. This fact certainly allows for intensification of oncologic treatment with preserving the patients safety and improving her or his quality of life.

BIBLIOGRAPHY: PIŚMIENNICTWO:

1. Crawford J., Althaus B., Armitage J. i wsp.: Myeloid Growth Factors in Cancer Treatment. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2005.
2. Rose P.G., Blessing J.A., Gershenson D.M., McGehee R.: Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2676-2680.
3. Saltz L., Janik J.E.: Topotecan and the treatment of recurrent ovarian cancer: is there a role for granulocyte colony-stimulating factor? *Semin. Oncol.* 1997; 24 (1 supl. 5): S26-S30.
4. Trimble E.L., Adams J.D., Vena D. i wsp.: Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first

spowodowane nierównym rozkładem pacjentów pod względem stopni zaawansowania. W grupie kontrolnej było 18,2% chorych w stopniu II oraz 81,7% w stopniach III i IV, z kolei w grupach otrzymujących epoetynę w stopniu II było od 4,8 do 8,9% pacjentów, natomiast w wyższych stopniach – od 91,1 do 95,3%. W badaniu Schwartzberga i wsp.⁽¹⁸⁾ porównywano darbepoetynę alfa z epoetyną alfa. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dotyczących skuteczności i toksyczności obu preparatów w leczeniu niedokrwistości powodowanej chemioterapią m.in. w poddanej analizie 69-osobowej podgrupie chorych z nowotworami ginekologicznymi. Równocześnie odpowiedź na leczenie, określoną jako wzrost stężenia hemoglobiny równy lub większy niż 2 g% w stosunku do wartości wyjściowych lub stężenie hemoglobiny równe lub większe od 12 g%, stwierdzono u około trzech czwartych chorych. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł 4-5 tygodni, a w grupie z wyjściowo niższym stężeniem hemoglobiny, wynoszącym poniżej 10 g% – 7-8 tygodni. Niezaprzeczalnym zyskiem ze stosowania darbepoetyny alfa jest zarejestrowana możliwość podawania leku w dawce 6,75 µg/kg raz na trzy tygodnie.

W związku z uznanym faktem, że spadek stężenia hemoglobiny zmniejsza utlenowanie guza, a w konsekwencji w znacznym stopniu skuteczność radioterapii, badano także związek pomiędzy niedokrwistością a wynikami napromieniania chorych na raka szyjki macicy. Wykazano, że stężenie hemoglobiny sprzed leczenia oraz w jego trakcie wynoszące powyżej 12 g/dl jest istotnym czynnikiem rokowniczym wpływającym na wskaźnik przeżyć oraz ryzyko nawrotów⁽¹⁹⁾. Zastosowanie epoetyny pozwala na utrzymanie stężenia hemoglobiny na optymalnym dla przeprowadzenia radioterapii poziomie, co pośrednio może wiązać się z lepszymi efektami leczenia⁽²⁰⁾.

Preparaty erytropoetyny bywają także wykorzystywane w ginekologii onkologicznej w leczeniu wspomagającym okołoperacyjnym. Gargano i wsp.⁽²¹⁾ przeprowadzili badanie, w którym podawanie epoetyny oraz preparatów żelaza dożylnie pozwoliło na skuteczne zabezpieczenie własnej krwi pacjentek do transfuzji autologicznych po zabiegu i uniknięcie przetaczania krwinek allogenicznych.

PROFILAKTYKA I LECZENIE TROMBOCYTOPENII

Niestety, w Polsce nie ma jeszcze komercyjnie dostępnych cytokin zwiększających liczbę płytek krwi. Preparaty pobudzające trombocytopoezę wraz z dawkowaniem przedstawiono w tabeli 3. Zarejestrowana przez FDA do profilaktyki trombocytopenii wyindukowanej chemioterapią interleukina 11 skutecznie pobudza megakariocytopoezę, jednak działa mniej specyficznie od trombopoetyny, która jest nadal w fazie badań. Oba te preparaty zapobiegają wystąpieniu ciężkiej małopłytkowości i skracają czas jej trwania, a tym samym zmniejszają zapo-

- 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 2405-2410.
5. Verschraegen C.F., Sittisomwong T., Kudelka A.P. i wsp.: Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Mullerian carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2733-2739.
 6. Fleming G.F., Fowler J.M., Waggoner S.E. i wsp.: Phase I trial of escalating doses of paclitaxel combined with fixed doses of cisplatin and doxorubicin in advanced endometrial cancer and other gynecologic malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1021-1029.
 7. Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D. i wsp.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2159-2166.
 8. Fleming G.F., Filiaci V.L., Bentley R.C. i wsp.: Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1173-1178.
 9. Duska L.R., Berkowitz R., Matulonis U. i wsp.: A pilot trial of TAC (paclitaxel, doxorubicin, and carboplatin) chemotherapy with filgrastim (r-metHuG-CSF) support followed by radiotherapy in patients with "high-risk" endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 198-203.
 10. Hall D.J., Martin D.A., Kincaid K.: Filgrastim support during combination chemotherapy using cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide to treat advanced or recurrent endometrial cancer: a clinical study and literature review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; 24: 481-489.
 11. Barlow C., Nystrom M., Oesterling C. i wsp.: Dose intense triplet chemotherapy with gemcitabine, carboplatin, paclitaxel with peripheral blood progenitor cell support for six cycles in advanced epithelial ovarian cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1318-1322.
 12. Sato S., Kigawa J., Irie T. i wsp.: Timing of G-CSF administration based on the circadian rhythm in patients with ovarian cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2002; 25: 289-290.
 13. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. i wsp.: EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 2201-2216.
 14. Kaye S.B., Lewis C.R., Paul J. i wsp.: Randomised study of two doses of cisplatin with cyclophosphamide in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1992; 340: 329-333.
 15. Leyland-Jones B., BEST Investigators and Study Group: Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 459-460.
 16. Henke M., Laszig R., Rube C. i wsp.: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-1260.
 17. ten Bokkel Huinink W.W., de Swart C.A.M., van Toorn D.W. i wsp.: Controlled multicentre study of the influence of

trzebowanie na przetoczenia płytek. Jak dotąd cytokiny trombopoetyczne nie są stosowane w leczeniu objawowej małopłytkowości.

Rekombinowana ludzka interleukina 11 (preparat YM 294) była badana także u chorych z nowotworami ginekologicznymi⁽²²⁾. Podawana po chemioterapii w standardowo zalecanej dawce 50 µg/kg spowodowała istotne statystycznie podwyższenie nadiru płytek krwi i skrócenie okresu do powrotu ich liczby powyżej 100 000/mm³ w porównaniu z grupą kontrolną bez YM 294.

W ciągu ostatnich kilku lat dokonała się olbrzymia zmiana podejścia do leczenia powodowanej przez chemioterapię mielosupresji. Wcześniej postępowanie polegające głównie na uzupełnianiu niedoborów krwinek czerwonych i płytkowych czy, kiedyś, nawet leukocytów, stosowaniu sterydoterapii i przyjmowaniu postawy wyczekującej na samoistną odnowę szpiku ustępuje obecnie miejsca profilaktyce z zastosowaniem czynników wzrostowych układu krwiotwórczego. Pozwala to na zwiększenie intensywności leczenia onkologicznego przy równoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa chorego i poprawie jego jakości życia.

subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Med. Oncol.* 1998; 15: 174-182.

18. Schwartzberg L.S., Yee L.K., Senecal F.M. i wsp.: A randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia in patients with breast, lung, or gynecologic cancer. *Oncologist* 2004; 9: 696-707.
19. Grogan M., Thomas G.M., Melamed I. i wsp.: The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528-1536.
20. Dusenbery K.E., McGuire W.A., Holt P.J. i wsp.: Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29: 1079-1084.
21. Gargano G., Fanizza G., Polignano G. i wsp.: A new protocol of iron therapy combined with epoetin alpha as a treatment for preoperative autologous blood donation in gynaecological tumor surgery. *Oncol. Rep.* 1999; 6: 1349-1352.
22. Hatae M., Noda K., Yamamoto K. i wsp.: [A clinical study of YM 294 (rhIL-11) in patients with gynecologic cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2005; 32: 479-487.

Dear Contributors,

We kindly remind you, that according to the decree of the Minister of Health dating from the 2nd October 2004, concerning ways to comply with obligatory professional development of doctors and dentists, publication of a paper in the journal "Ginekologia Onkologiczna" indexed in the Index Copernicus, grants 20 additional educational points per paper to the author's professional educational agenda. The basis for verification is a bibliographical note about the paper.

Szanowni Autorzy,

Upzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „Ginekologia Onkologiczna” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.