

Bölüm 3

SOLID TÜMÖRLERDE VE LENFOMALARDA GRANULOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR (G-CSF) UYGULAMALARI

Fatih GÜRLER¹

GİRİŞ

Myelosüpresyon, sitotoksik kemoterapötik ajanların en sık görülen doz kısıtlayıcı toksisitelerindendir. Hematopoezi ve büyüme faktörlerinin işlevini anlamak, tedavi yan etkilerini yönetmek açısından oldukça önemlidir. Hematopoez, kemik iliğinde kan hücrelerinin üretimi, çoğalması ve özelleşmesi sürecidir. Pluripotent kök hücrelerin çoğalması, myeloid ve lenfoid öncül hücrelere dönüşmesi ve dolaşımdaki olgun kan hücrelerine dönüşmesi süreci, kök hücrelerinin, kemik iliği stromal hücrelerinin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin karmaşık ilişkileri ile gelişmektedir.

GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR (G-CSF)

Endojen G-CSF:

G-CSF, monosit, fibroblast ve endotel hücrelerinden salgılanan bir glikoproteindir. Kemik iliğindeki myeloid öncül hücrelerde bulunan G-CSF reseptörlerine bağlanarak granülosit koloni oluşturucu birimlerin (CFU-G) polimorfonükleer lökositlere (PMNL) olgunlaşmasını hızlandırır ve nötrofil fonksiyonunu artırır.

Rekombinan G-CSF (rHuG-CSF):

Filgrastim, filgrastim-sndz (biyobenzer), tbo-filgrastim (biyobenzer), filgrastim-aafı (biyobenzer), pegfilgrastim, pegfilgrastim-jmdb (biyobenzer) ve lenograstim şu ana kadar Amerika ilaç İdaresi (Food and Drug administrations-FDA) veya Avrupa Tıp Ajansı (European Medicine Agency-EMA) tarafından onaylanmış rekombinan G-CSF etken maddeleridir. Nötrofil proliferasyonunu, farklılaşmasını ve etkisini arttırmada benzer mekanizmaya sahiptirler. Filgrastimin yarı ömrü 3,5 saattir. Lenograstimin yarı ömrü 3-4 saattir. Filgrastime kovalan olarak monoetoksipolietilen glikol eklenerek oluşturulan konjugat pegfilgrastimin yarı ömrü ise 15 ila 80 saattir.

¹ Uzman Doktor, Gazi Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, fatih_gurler@yahoo.com

edilebilmektedir. G-CSF uygulama bölgesinde ısı artışı, kızarıklık görülebilmekle birlikte jeneralize kaşıntı ve döküntü eşlik ettiğinde sistemik alerjik reaksiyon akla gelmelidir. Jeneralize sistemik reaksiyon genellikle steroid ve antihistaminik tedavi ile geriler ancak ciddi durumlarda solunum desteği gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. 25 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği ve 12000'den fazla hastanın katıldığı bir metaanalizde G-CSF uygulanan hastalarda MDS veya AML gelişmesi incelenmiş ve 1,92 rölatif risk (%95 CI 1,19-3,07 $p<0,05$) ve 0,41 mutlak risk artışı (%95 CI 0,10-0,72 $p<0,05$) olduğu saptanmış ancak tüm sebeplere bağlı ölümlerin G-CSF alan gruplarda daha düşük olduğu gözlenmiştir (Gregory, Mo et al. 2009). Bir derlemede altta yatan hematopoetik hastalığı olan hastalarda çok nadir de olsa splenik rüptür olabileceği bildirilmiş ve hematokrit düşüşü, hipotansiyon geliştiği takdirde splenik rüptürün de akılda tutulması gerektiği vurgulanmıştır (Veerappan, Morrison et al. 2007). Bleomisin içeren rejimlerin uygulandığı hastalarda G-CSF uygulamasının pulmoner toksisiteye sebep olabileceği bildirilmiştir. Bleomisin içeren kemoterapi rejimi uygulanan 141 yeni tanı Hodgkin lenfoma hastasının incelendiği retrospektif bir çalışmada G-CSF alan hastalarda pulmoner toksisite %26 oranında izlenirken G-CSF almayan hastalarda ise %9 oranında izlendiği ($p=0,014$) bildirilmiştir (Veerappan, Morrison et al. 2007). Ancak pulmoner toksisite ve G-CSF birlikteliği bleomisin alan ileri evre germ hücreli kanser hastalarında tam olarak saptanamamıştır (Martin, Ristow et al. 2005).

KAYNAKLAR

- Aapro, M. S., et al. (2011). "2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours." *European journal of cancer*47(1): 8-32.
- Bolis, S., et al. (2013). "Clinical implications, safety, efficacy of recombinant human Granulocyte Colony-Stimulating Factors and pegylated equivalent." *Epidemiology, Biostatistics and Public Health*10(4).
- Crawford, J., et al. (1991). "Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine*325(3): 164-170.
- Freifeld, A. G., et al. (2011). "Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America." *Clinical infectious diseases*52(4): e56-e93.
- Gregory, S. A., et al. (2009). Reported Bone Pain in Cancer Patients Receiving Chemotherapy in Pegfilgrastim Clinical Trials: A Retrospective Analysis, *Am Soc Hematology*.
- Haim, N., et al. (2005). "The safety of full-dose chemotherapy with secondary prophylactic granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) following a prior cycle with febrile neutropenia." *Medical Oncology*22(3): 229-232.
- Hartmann, L. C., et al. (1997). "Granulocyte colony-stimulating factor in severe che-

- motherapy-induced afebrile neutropenia.” *New England Journal of Medicine*336(25): 1776-1780.
- Herskovic, A., et al. (1992). “Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus.” *New England Journal of Medicine*326(24): 1593-1598.
- Klastersky, J., et al. (2016). “Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines.” *Annals of Oncology*27(suppl_5): v111-v118.
- Kuderer, N. M., et al. (2006). “Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients.” *Cancer*106(10): 2258-2266.
- Kuderer, N. M., et al. (2007). “Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review.” *Journal of clinical oncology*25(21): 3158-3167.
- Martin-Christin, F. (2001). “Granulocyte colony stimulating factors: How different are they? How to make a decision?” *Anti-cancer drugs*12(3): 185-191.
- Martin, W. G., et al. (2005). “Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin’s lymphoma.” *J Clin Oncol*23(30): 7614-7620.
- Mendoza, J. A. and G. Del Campo (1996). “Ligand-induced conformational changes of GroEL are dependent on the bound substrate polypeptide.” *Journal of Biological Chemistry*271(27): 16344-16349.
- Mhaskar, R., et al. (2014). “Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia.” *Cochrane Database of Systematic Reviews*(10).
- Pignon, J.-P., et al. (1992). “A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer.” *New England Journal of Medicine*327(23): 1618-1624.
- Skarlos, D. V., et al. (2009). “Pegfilgrastim administered on the same day with dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer is associated with a higher incidence of febrile neutropenia as compared to conventional growth factor support: matched case-control study of the Hellenic Cooperative Oncology Group.” *Oncology*77(2): 107-112.
- Smith, T. J., et al. (2015). “Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.” *Journal of clinical oncology*33(28): 3199-3212.
- Smith, T. J., et al. (1996). “Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines.” *Journal of clinical oncology*14(6): 1957-1960.
- Timmer-Bonte, J. N., et al. (2006). “Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer.” *Journal of clinical oncology*24(19): 2991-2997.
- Veerappan, R., et al. (2007). “Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature.” *Bone marrow transplantation*40(4): 361.