

ANNA GRZEGORCZYK-JAŻWIŃSKA¹, JADWIGA DWILEWICZ-TROJACZEK²,
IRENA KOZAK¹, EWA KARAKULSKA-PRYSTUPIUK², RENATA GÓRSKA¹

Ocena działania stosowanego miejscowo G-CSF u pacjentów po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych – obserwacje wstępne

Effect of Locally Applied G-CSF on Oral Mucositis after Autologic Stem Cell Transplantation

¹ Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS AM w Warszawie

² Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych AM w Warszawie

Streszczenie

Wprowadzenie. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (*mucositis*) jest objawem niepożądanym związanym z zabiegiem przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Jest skutkiem zastosowania mieloablacyjnej chemio- i/lub radioterapii. Powoduje ból, trudności w połykaniu i staje się miejscem wniknięcia infekcji zagrażających życiu.

Cel pracy. Ocena działania miejscowo podawanego G-CSF na liczbę granulocytów w ślinie i krwi obwodowej u pacjentów po autologicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Materiał i metody. Badaniem objęto 16 chorych w wieku 19–68 lat po autologicznym przeszczepieniu szpiku, których losowo podzielono na grupę leczoną miejscowo G-CSF (Neupogen 300 µg, rozpuszczony w 2% wodnym roztworze metylocelulozy) i grupę kontrolną (placebo), która stosowała metylocelulozę. Codziennie określano liczbę granulocytów w ślinie o godzinie 7⁰⁰ i 11⁰⁰ oraz stężenie we krwi obwodowej. Do oceny klinicznej zastosowano skalę toksyczności WHO, a subiektywne odczucie bólu w skali 0–10 określał codziennie pacjent. Obserwacje prowadzono przez 10 dni.

Wyniki i wnioski. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy średniej liczby granulocytów w ślinie i we krwi obwodowej w obu badanych grupach, chociaż liczba neutrofilów w grupie G-CSF była zawsze wyższa. Wskaźnik toksyczności WHO dobrze korelował z subiektywną oceną bólu u badanych chorych. W grupie G-CSF średnia wartość punktu skali WHO była nieco wyższa niż w grupie kontrolnej (**Dent. Med. Probl. 2004, 41, 4, 695–701**).

Słowa kluczowe: przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, G-CSF, zapalenie błony śluzowej.

Abstract

Background. Oral mucositis is a frequent side effect of myeloablative chemo- and radiotherapy preceding stem cell transplantation. It causes pain, poor food intake and is a port of entry for life threatening infections.

Objectives. The aim of this study was to evaluate the effects of the locally applied G-CSF upon the number of granulocytes in saliva and in peripheral blood in patients who underwent HSCT.

Material and Methods. The study was performed on 16 patients, aged from 19 to 68, after HSCT, randomly divided into two groups: the first one was submitted to a G-CSF regimen (300 µg of Neupogen® dissolved in 2% water solution of methylcellulose); the second group (placebo) was using methylcellulose only. Every day, the number of granulocytes in saliva as well as the level of granulocytes in peripheral blood was measured at 7 a.m. and 11 a.m. The clinical evaluation was performed according to the WHO scale; the subjective level of pain was defined daily by patients themselves on the scale from 1 to 10. The two groups were submitted to this observation over a period of 10 days.

Results and Conclusions. No statistical differences were found in the medium number of granulocytes in the saliva and in the peripheral blood in the two examined groups, yet the number of neutrophils in the G-CSF group was always higher. The WHO index correlated well with the subjective assessment of pain in the examined patients. In the G-CSF group, the average value of the number on the WHO scale was slightly higher than in the placebo group (**Dent. Med. Probl. 2004, 41, 4, 695–701**).

Key words: HSCT, G-CSF, mucositis.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (*mucositis*) jest objawem niepożądanym związanym z zabiegiem przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. Uszkodzenie błony śluzowej jamy ustnej jest skutkiem zastosowanego leczenia kondycjonującego, czyli chemioterapii i/lub napromieniania całego ciała, rozwijających się zakażeń w przebiegu neutropenii i agranulocytozy oraz urazów przez zęby [1]. *Mucositis* pojawia się najwcześniej, zwykle między 5–7 dniem po zastosowaniu leczenia kondycjonującego i przyczynia się do wyniszczenia chorego. Charakteryzuje się: bólem, obrzękiem, rumieniem, mogą występować nadżerki, owrzodzenia i pęknięcia, a towarzyszą temu nadmierne lub zmniejszone wydzielanie śliny oraz krwawienia samoistne [1, 2]. Wszystkie te objawy powodują dyskomfort, uniemożliwiają przyjmowanie posiłków stałych, a nawet płynnych, często wymuszając pozajelitowe podanie leków narkotycznych i odżywianie. Jednocześnie, uszkodzona błona śluzowa jamy ustnej z równocześnie przebiegającą neutropenią staje się potencjalnym miejscem wniknięcia infekcji zagrażających życiu [3, 4]. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej dotyczy 60–100% chorych poddanych zabiegowi przeszczepienia komórek krwiotwórczych [5]. Odgrywa decydującą rolę w patogenezie powikłań poprzyszczepieniowych. Wiąże się ze zwiększeniem okołozabiegowej śmiertelności, wydłużeniem czasu hospitalizacji oraz wzrostem kosztów leczenia.

Odbudowa i trwanie hematopoezy przez całe życie zależy od cytokin, zwłaszcza od krwiotwórczych czynników wzrostu, które regulują proliferację i różnicowanie komórek układu krwiotwórczego. Krwiotwórcze czynniki wzrostu (CSF – *colony stimulating factors*) są wytwarzane przez komórki podścieliska szpiku, limfocyty T i B oraz monocyty. Są to glikoproteiny, które oddziałują na komórki docelowe przez wiązanie ze swoistymi receptorami błonowymi. Do najważniejszych znanych obecnie krwiotwórczych czynników wzrostu (CSF) należą: granulocytowo-makrofagowy CSF (GM-CSF), granulocytowy CSF (G-CSF), makrofagowy CSF (M-CSF), erytropoetyna (Epo) – wytwarzana głównie w nerkach i w niewielkich ilościach w wątrobie oraz interleukiny (IL). W ostatnich latach uzyskano rekombinowane preparaty czynników wzrostu: G-CSF, GM-CSF, IL-2, IL-3, erytropoetyny, które znalazły zastosowanie w leczeniu niektórych postaci niedokrwistości i granulocytopenii, w osłonie intensywnej chemioterapii nowotworów układu krwiotwórczego i guzów litych oraz w pobudzaniu regeneracji szpiku po przeszczepie [6]. Obecnie duże kliniczne znaczenie mają czynniki pobudzające granulopoezę, stymulujące kolonie granulocytowe – G-CSF. Stoso-

wane są 2 postacie: lenograstim – preparat Grancyte® i filgrastim – preparat Neupogen®. Ich działanie biologiczne polega na stymulacji granulopoezy i zwiększeniu liczby granulocytów i komórek prekursorowych we krwi oraz pobudzaniu aktywności granulocytów. G-CSF w postaci iniekcji podskórnych lub dożylnych jest stosowany u chorych w czasie chemioterapii z powodu chorób nowotworowych, w celu skrócenia czasu neutropenii i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej; u chorych poddanych leczeniu mieloablacyjnemu z następowym przeszczepieniem szpiku kostnego w celu skrócenia czasu trwania i następstw neutropenii. Wskazany jest również do mobilizacji autologicznych komórek progenitorowych do krwi obwodowej oraz u chorych na ciężką, wrodzoną lub idiopatyczną neutropenię – ma zwiększyć liczbę granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej i skrócić trwanie zakażeń.

Liczne badania kliniczne dowiodły również, że pozajelitowe podanie krwiotwórczych czynników wzrostu, takich jak: G-CSF i GM-CSF, zdecydowanie skraca czas trwania i nasilenie zapalenia błony śluzowej jamy ustnej [7–10]. Ten pożądaný efekt jest najprawdopodobniej związany z rekonstrukcją hematopoezy [11]. Od kilku lat są prowadzone badania nad miejscowym zastosowaniem G-CSF i GM-CSF. Wyniki obserwacji klinicznych są sprzeczne. Obserwacje kliniczne Cartee et al. [12] oraz Hejna et al. [13] wykazały, że miejscowe zastosowanie czynników wzrostu granulocytów zmniejsza nasilenie i czas trwania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Lieschke et al. [11] udowodnił, że miejscowa aplikacja G-CSF skraca czas trwania neutropenii i zwiększa miejscową chemotaksję neutrofilów w zmienionej błonie śluzowej, poprzedzając wzrost liczby granulocytów we krwi. Inni badacze uzyskali tylko niewielkie ustąpienie ciężkiego zapalenia błony śluzowej po aplikacji miejscowej czynnika wzrostu granulocytów [14], a badania Lilie et al. [15] i Cartee et al. [12] nie wykazały znaczącego wpływu czynnika wzrostu na ograniczenie zmian. Sprzeczne doniesienia oraz dyskusja tocząca się wokół zastosowania G-CSF oraz bezsilność wobec braku skuteczności preparatów dotychczas stosowanych w profilaktyce i leczeniu zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u chorych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych skłoniła do podjęcia tych badań.

Celem pracy była ocena działania miejscowo podawanego G-CSF u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy ustnej (*mucositis*) na liczbę granulocytów obojętnochłonnych w ślinie i we krwi obwodowej po autologicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Material i metody

Badaniem objęto 16 chorych w wieku 19–68 lat (średnia wieku 43,5 lat), w tym 9 mężczyzn i 7 kobiet hospitalizowanych w Klinice Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych AM w Warszawie od września 2003 r. do maja 2004 r. Wśród badanych chorych było 8 osób z rozpoznaniem szpiczakiem mnogim, 2 osoby – z ostrą białaczką szpikową, 1 osoba – z ostrą białaczką limfoblastyczną, 2 osoby z chłoniakiem Hodgkina, 1 osoba – z ziarnicą złośliwą, 1 osoba – z amyloidozą pierwotną oraz 1 chory – rakiem pęcherzyka żółciowego. U wszystkich chorych przeprowadzono autotransplantację krwiotwórczych komórek macierzystych. Przed zabiegiem przeszczepienia zastosowano zgodnie ze wskazaniami różne schematy leczenia mieloablacyjnego. W 5 przypadkach szpiczaka mnogiego zastosowano chemioterapię kondycjonującą według schematu MEL 200 (melfalan 200 mg/m²/dobę) w dniu –1, w dwóch przypadkach MEL 150 (melfalan 150 mg/m²/dobę w dniu –1) i w jednym przypadku MEL 100 (melfalan 100 mg/m²/dobę w dniu –1). Chorych na ostrą białaczkę szpikową przygotowano według schematu BuCy2: busulfan 4 mg/kg/dobę w dniach od –7 do –4, cyklofosfamid 60 mg/kg/dobę w dniach –3 i –2. Pacjentom z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina podano chemioterapię według schematu BEAM: karmustyna 300 mg/m²/dobę w dniu –6, etopozyt 250–380 mg/dobę w dniach od –5 do –2, arabinozyd cytozyny 200–400 mg/m²/dobę w dniach od –5 do –2, melfalan – 140 mg/m²/dobę w dniu –1. U chorego z ostrą białaczką limfoblastyczną zastosowano napromienianie całego ciała (TBI) w dawce całkowitej 1200 cGy oraz etopozyt – 30 mg/kg w dniu –3 i cyklofosfamid – 60 mg/kg w dniu –2. Chory z rozpoznaniem chłoniakiem ziarnicznym otrzymał chemioterapię według schematu BEAM, a u pacjenta z rakiem pęcherzyka żółciowego zastosowano kondycjonowanie ICE: ifosfamid 2,5 g/m²/dobę w dniach od –4 do –1, karboplatyna w dniach od –4 do –1, etopozyt 300 mg/m²/dobę w dniach od –4 do –1. Pacjent chory na amyloidozę pierwotną otrzymał chemioterapię według schematu MEL 100.

W ramach przygotowania przedtransplantacyjnego u każdego z chorych przeprowadzono sianę jamy ustnej. Profilaktycznie od pierwszego dnia terapii mieloablacyjnej pacjenci stosowali miejscowo nystatynę w zawieszynie, płukali jamę ustną roztworem wody utlenionej i sporadycznie 0,12% roztworem chlorheksydyny. Niektórzy z badanych chorych otrzymali krwiotwórczy czynnik wzrostu (G-CSF) w iniekcjach podskórnych w dawce 5 µ/kg (tab. 1).

W badaniach nad wpływem miejscowo poda-

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna grupy G-CSF i grupy kontrolnej

Table 1. Clinical characteristics of G-CSF group and control group

	Grupa G-CSF (G-CSF group)	Grupa kontrolna (Control group)
Wiek – średnia (Age – mean)	40,25	46,87
Płeć – kobiety : mężczyźni (Sex – female : male)	2 : 6	5 : 3
Rozpoznanie (Diagnosis)	szpiczak mnogi	4
	ostra białaczka	0
	limfoblastyczna	
	ostra białaczka szpikowa	0
	chłoniak Hodgkina	1
	ziarnica złośliwa	1
	amyloidozą pierwotną	1
	rak pęcherzyka żółciowego	1
Kondycjonowanie – chemioterapia (Chemo-therapy)	BEAM	2
	BUCY 2	0
	TBI, etopozyt	0
	MEL 200	1
	MEL 150	2
	MEL 100	2
	ICE	1
G-CSF iniekcje podskórne	6	4

wanego czynnika wzrostu zastosowano G-CSF (filgrastim) – preparat Neupogen® firmy Amgen. Lek w postaci płukanki do jamy ustnej przygotowywano codziennie *ex tempore*. W tym celu rozpuszczano jedną ampułkostrzykawkę Neupogenu (300 µg) w 2% roztworze wodnym metylocelulozy, która miała konsystencję żelu.

Po uzyskaniu zgody od wszystkich pacjentów na proponowane badania, chorzy zostali losowo podzieleni na dwie grupy: grupę G-CSF i grupę kontrolną (placebo). Charakterystykę kliniczną grup zawiera tabela 1. Pacjenci z grupy G-CSF otrzymywali lek – roztwór neupogenu w 2% wodnym roztworze metylocelulozy (dzienna dawka 300 µg Neupogenu rozpuszczonego w 45 ml metylocelulozy), a chorzy z grupy kontrolnej (placebo) stosowali tylko żel (2% wodny roztwór metylocelulozy). Nie było różnicy w smaku i wyglądzie żelu zawierającego G-CSF. Wszystkim pacjentom zalecono pobieranie do jamy ustnej 15 ml żelu 3 razy dziennie – o godz. 9⁰⁰, 15⁰⁰, 21⁰⁰, utrzymanie go przez jedną minutę, a następnie wypłucie. Po zastosowaniu leku zalecono, by nie przyjmowali niczego doustnie przez następną godzinę. Podawanie badanego preparatu rozpoczęto dzień po przeszczepieniu komórek macierzystych (dzień +1) i kontynuowano do dnia +10. Sześciu

chorych z grupy G-CSF i czterech chorych z grupy kontrolnej otrzymało ponadto G-CSF pozajelitowo w dniach od +5 do +15. Codziennie pobierano również krew obwodową w celu oznaczenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w krwi obwodowej.

W kolejnych dniach po przeszczepieniu komórek macierzystych oznaczono liczbę neutrofili w ślinie wszystkich badanych chorych. Każdy chory o 7 godzinie (przed toaletą jamy ustnej i jedzeniem) i o 11 godzinie nabierał 5 ml roztworu soli fizjologicznej do jamy ustnej, mieszał ze śliną i wypływał do oznaczonego pojemnika. W Pracowni Morfologii Krwi oznaczano liczbę granulocytów obojętnochłonnych w ślinie w badaniu z 7 godziny przed i po odwirowaniu oraz z 11 godziny przed i po odwirowaniu. Analizę przeprowadzono w czytniku hematologicznym CELL-DYN 1700 firmy ABBOT.

Liczbę neutrofili we krwi obwodowej oznaczano codziennie w Pracowni Morfologii Krwi. Każdego dnia lekarz stomatolog przeprowadzał szczegółowe badanie kliniczne stanu błony śluzowej jamy ustnej. Rejestrowano choroby i zmiany patologiczne na błonie śluzowej jamy ustnej. Do oceny stopnia zapalenia błony śluzowej w kolejnych dniach po przeszczepieniu zastosowano skalę toksyczności WHO: stopień 0 – bez zmian; stopień 1 – mało bolesne owrzodzenia, rumień, umiarkowana suchość; stopień 2 – bolesne owrzodzenia, rumień, obrzęk, chory może połykać; stopień 3 – rumień, bolesne owrzodzenia z zaburzeniem połykania lub chory wymaga dożylnego nawodnienia lub żywienia pozajelitowego; stopień 4 – ciężkie owrzodzenia wymagające profilaktycznej intubacji lub powodujące aspiracyjne zapalenie płuc. Codziennie badani chorzy określali subiektywne odczucie bólu w skali 0–10.

Zebrane wyniki poddano analizie statystycznej. Różnice między średnimi badano testem *t*-Studenta. Współczynnik dla modelu panelowego, random effect, szacowano metodą GLS (uogólniona metoda najmniejszych kwadratów). We wszystkich testach przyjęto poziom istotności 0,05.

Projekt badawczy został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną AM w Warszawie, a zgodę na proponowane badania uzyskano od wszystkich chorych.

Wyniki

Średnie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej w grupie G-CSF i w grupie kontrolnej w kolejnych dniach obserwacji przedstawiono na rycinie 1. Wykres obrazuje brak istotnych różnic w średniej liczbie neutrofili dla obu grup.

Rycina 2 obrazuje średnie wartości liczby granulocytów obojętnochłonnych w ślinie w kolejnych dniach obserwacji (ślina z 7 godz. po odwirowaniu przed odczytem). Różnica nie jest statystycznie istotna, ale dla grupy G-CSF liczba neutrofili jest wyższa poza dniem 3 i 9.

Stopień uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej u chorych po autoprzeszczepieniu komórek krwiotwórczych w kolejnych dniach obserwacji poddano ocenie skali toksyczności WHO. Na rycinie 3 przedstawiono średnie wartości stopnia uszkodzenia błony śluzowej w kolejnych dniach obserwacji w grupie G-CSF i kontrolnej. W obu grupach średnia wartość nie przekroczyła stopnia 1. Zmiany patologiczne na błonie śluzowej zarejestrowano wcześniej w grupie G-CSF (+5 dzień), a w grupie placebo w 7 dniu po autoprzeszczepieniu. W grupie chorych przyjmujących Neupogen wartość stopnia toksyczności wzrastała do +9 dnia, osiągając wartość 0,75, a w grupie kontrolnej od dnia +7 do +10 utrzymywała się na tym samym niskim poziomie równym 0,25.

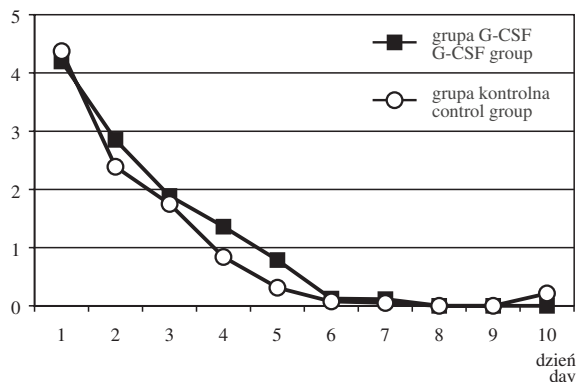
Subiektywną ocenę wpływu badanego leku na błonę śluzową jamy ustnej przedstawiono na rycinie 4, która obrazuje średnie wartości skali bólu dla obu badanych grup w kolejnych dniach obserwacji. W grupie G-CSF odnotowano wzrost bólu o jeden stopień w dniu +4. Tendencja wzrostowa utrzymywała się do dnia +9. W grupie placebo poziom bólu podniósł się o jeden punkt w dniu +7 i utrzymywał się na tym poziomie w ósmej dobie po przeszczepieniu. W obu grupach poziom bólu zaczął obniżać się w następnych dobach.

Przeprowadzona analiza regresji liniowej wykazała, że po uwzględnieniu wpływu czasu związek między skalą bólu i skalą WHO jest statystycznie istotny ($p = 0,0006$) w obu badanych grupach (tab. 2).

Omówienie

Leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest przyczyną zapalenia błony śluzowej (*mucositis*). Uszkodzona błona śluzowa jest przyczyną dolegliwości bólowych i wymusza zastosowanie żywienia pozajelitowego, podania narkotycznych leków przeciwbólowych oraz staje się potencjalnym miejscem wniknięcia zakażeń zagrażających życiu. Dlatego niezwykle ważne staje się opracowanie metod zapobiegania i leczenia tych zmian. Dotychczas stosowane metody leczenia miały na celu działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze oraz przeciwbólowe i przeciwzapalne [14, 16, 17]. Od kilku lat trwają badania nad wpływem hematopoetycznych czynników

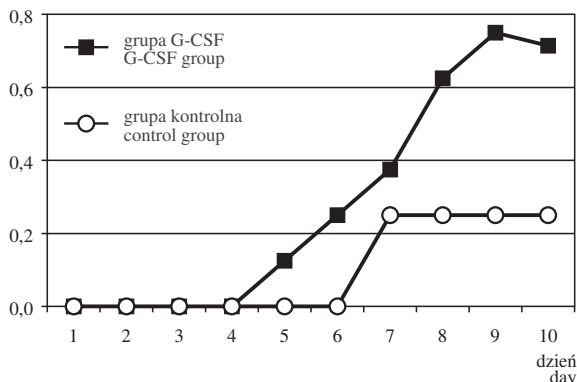
liczba granulocytów $\times 10^9/l$
neutrophils $\times 10^9/l$



Ryc. 1. Średnie liczby granulocytów we krwi obwodowej

Fig. 1. Clinical characteristics of the G-CSF and control groups

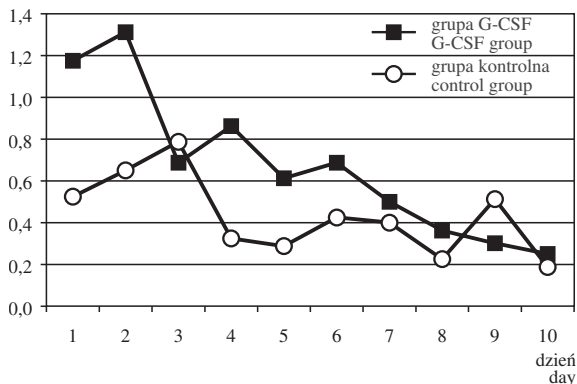
stopień
score



Ryc. 3. Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w kolejnych dniach obserwacji wg skali WHO w grupie G-CSF i kontrolnej

Fig. 3. The WHO score in G-CSF and control group

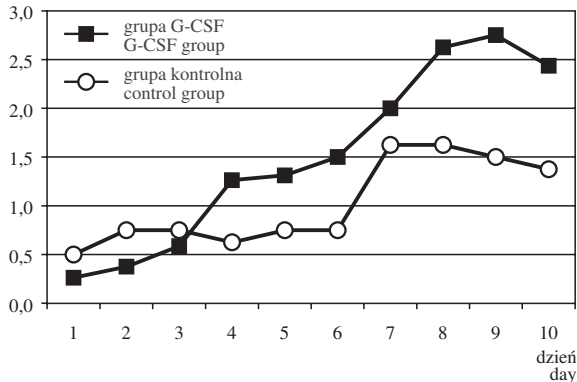
liczba granulocytów w ślinie $\times 10^9/l$
neutrophils $\times 10^9/l$



Ryc. 2. Średnie liczby granulocytów w ślinie w kolejnych dniach z 7 godz. po wirowaniu w grupie w grupie G-CSF i kontrolnej

Fig. 2. Neutrophil levels in saliva at 7 a.m. after centrifuging in G-CSF and control groups

punkty
score



Ryc. 4. Nasilenie bólu w jamie ustnej w kolejnych dniach obserwacji w grupie G-CSF i kontrolnej

Fig. 4. The subjective pain score in G-CSF and control groups

Tabela. 2. Regresja liniowa skali bólu względem skali WHO i czasu

Table 2. Linear regression of pain score in relation to the WHO score and time

Parametr (Parameter)	Wartość współczynnika (Value of correlation)	Błąd standardowy (Standard error)	Istotność statystyczna (p-level)
Stała (Constant)	0,67	0,19	< 0,001
Czas (Time)	0,03	0,03	ns.
Skala WHO (WHO scale)	2,12	0,17	< 0,000001

ns. – nieznamienne statystycznie.

ns. – not significant.

wzrostu stosowanych miejscowo i ogólnie w zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej wywołanej radio- i/lub chemioterapią. Obecnie największe kliniczne znaczenie mają czynniki pobudzające gra-

nulopoezę – G-CSF. Ich działanie polega na stymulacji granulopoezy i zwiększaniu liczby granulocytów i komórek prekursorowych we krwi oraz pobudzaniu aktywności granulocytów. Liczne ba-

dania kliniczne dowiodły, że pozajelitowe podawanie krwiotwórczych czynników wzrostu, takich jak: G-CSF i GM-CSF, zdecydowanie skraca czas i zmniejsza nasilenie zapalenia błony śluzowej [12, 18]. Ten efekt jest związany z rekonstrukcją hematopoezy [11]. Od kilku lat trwają próby zastosowania miejscowego G-CSF i GM-CSF. Obserwacje kliniczne Hejna et al. oraz Karthaus et al. [13, 14] wykazały, że miejscowe zastosowanie czynników wzrostu dla granulocytów zmniejsza nasilenie i czas trwania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, niezależnie od ogólnego działania G-CSF.

W przeprowadzonych badaniach własnych nad wpływem G-CSF na liczbę granulocytów w ślinie u pacjentów przyjmujących miejscowo Neupogen nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w stosunku do grupy kontrolnej, ale w grupie G-CSF liczba neutrofili była wyższa w większości dni obserwacji. Nie obserwowano różnic w liczbie neutrofili we krwi obwodowej w obu badanych grupach. Te wstępne obserwacje sugerują, że G-CSF wywiera wpływ na miejscowe gromadzenie granulocytów. Należy również podkreślić, że chorzy, którzy otrzymywali G-CSF miejscowo i ogólnie otrzymali większe dawki melfalanu (4 chorych MEL 200). Chorzy, którzy nie otrzymali G-CSF parenteralnie mieli zastosowaną mniejszą dawkę leku melfalan (MEL 150 – 2 chorych i MEL 100 – 2 chorych). Różnice stosowanego leczenia – chemioterapii kondycjonującej – mogą mieć wpływ na wyniki badań. Badania Lieschke [11] wykazały, że G-CSF skraca czas neutropenii i zwiększa miejscową chemotaksję neutrofili w zmienionej błonie śluzowej, poprzedzając wzrost liczby granulocytów. W badaniach własnych obiektywną, kliniczną ocenę stanu błony śluzowej w badanej grupie chorych przeprowadzono z użyciem skali toksyczności WHO. Ten wskaźnik stanu klinicznego dobrze korelował z subiektywną oceną bólu pacjentów. W grupie chorych leczonych miejscowo G-CSF średnia wartość punktu skali WHO była nieco wyższa niż w grupie kontrolnej. Analiza poziomu bólu wykazała podobną tendencję. Podobne wartości obiektywnej (skala WHO) i subiektywnej (skala bólu) oceny zapalenia błony śluzowej jamy ustnej uzyskali Lilie et al. [15], oceniający miejscowe zastosowanie GM-CSF u 36 chorych po przeszczepie-

niu krwiotwórczych komórek macierzystych. Ich badania nie wykazały znaczącego wpływu czynnika wzrostu na ograniczenie zapalenia błony śluzowej.

Cartee et al. [12] w badaniach z użyciem placebo nie stwierdzili znaczącego wpływu leku na osłabienie zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Zastosowali wprawdzie połączony czynnik granulocytowo-makrofagowy (GM-CSF) w 0,1% roztworze albumin u 45 chorych po chemioterapii. Pacjentom po leczeniu mieloablacyjnym podawano 4 razy dziennie przez 21 dni płukankę GM-CSF w 0,1% roztworze albumin lub placebo (0,1% roztwór albumin). Autorzy nie stwierdzili ograniczenia zapalenia błony śluzowej w żadnej z badanych grup [12]. W celu uzyskania lepszego kontaktu między G-CSF a błoną śluzową jamy ustnej, a tym samym w celu uzyskania jak najlepszego efektu terapeutycznego, zastosowany w badaniu własnym czynnik wzrostu rozpuszczano w 2% wodnym roztworze metylocelulozy. Metoda ta była również stosowana przez innych autorów [14], którzy uzyskali nieznaczłą poprawę ciężkiego uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej; być może było to związane z rozpoczęciem leczenia zmian na błonie śluzowej czynnikiem wzrostu po 10 dniach od zastosowania chemioterapii, kiedy zapalenie błony śluzowej było już obecne.

Przeprowadzone badania własne nie wykazały znaczącego wpływu miejscowo zastosowanego G-CSF na pulę granulocytów tkankowych i we krwi obwodowej, chociaż średnie wartości liczby tych komórek były wyższe niż w grupie placebo. Badania te nie są do końca zgodne z doniesieniami innych autorów o pozytywnym działaniu G-CSF na błonę śluzową jamy ustnej u osób po przeszczepieniu szpiku [12, 13]. Uzyskane wyniki kliniczne zmniejszenia stopnia nasilenia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej były mniejsze niż zakładali autorzy. Przeprowadzone badania nie upoważniają jednak do wyciągnięcia ostatecznych wniosków. Badania były prowadzone w małej grupie chorych i zbyt krótko, dlatego należy je traktować jako doniesienia wstępne, bowiem badania są kontynuowane. Być może dalsze obserwacje większej liczby pacjentów oraz wydłużony czas obserwacji, rodzaj przeszczepu, (auto- czy allo-) mogą wpłynąć na całokształt prowadzonych badań.

Piśmiennictwo

- [1] SONIS S. T., SONIS A. L., LIEBERMAN A.: Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J. Am. Dent. Assoc.* 1978, 97, 468–472.
- [2] AYASH L. J., ELIAS A., WHEELER C.: Double dose-intensive chemotherapy with autologous marrow and peripheral blood progenitor cell support for metastatic breast cancer: a feasibility study. *J. Clin. Oncol.* 1994, 12, 27–44.
- [3] HUGHES W. T., ARMSTRONG D., BODEY G. P.: From the Infections Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J. Infect. Dis.* 1990, 161, 381–396.

- [4] BEIGMANN O. J.: Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J. Clin. Microbiol.* 1988, 26, 2105–2109.
- [5] BLEJEVENS N. M.: Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant.* 2000, 25, 1269–1278.
- [6] HOŁOWIECKI J.: Przeszczepianie szpiku i komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej w nowotworach. *Onkol. Klin.* 2001, 1, 343–347.
- [7] KANNAN V., BAPSY P. P., ANANTHA N., DOVAL D. C., VAITHIANATHAN H.: Efficacy and safety of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997, 37, 1005–1010.
- [8] KATANO M., NAKAMURA M., MATSUO T., IYAMA A., HISATSUGU T.: Effect of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on chemotherapy-induced oral mucositis. *Surg. Today* 1995, 25, 202–206.
- [9] ROSSO M., BLASI G., GHERLONE E., ROSSO R.: Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on prevention of mucositis in head and neck cancer patients treated with chemo- and radiotherapy. *J. Chemother.* 1997, 9, 382–385.
- [10] SPADINGER B. G., HODGES E., RUBY E., STANLEY R., COCCIA P.: Effect of granulocyte macrophage colony stimulating factor on oral mucositis after haematopoietic stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 1994, 12, 1917–1922.
- [11] LIESCHKE G. J., RAMENGHI U. O., O'CONNOR M. P., SHERIDAN W., SZER J., MORSTYN G.: Studies of oral neutrophils levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. *Br. J. Haematol.* 1992, 82, 589–595.
- [12] CARTEE L., RETROS W. P., ROSNER G. L., GILBERT C., MOORE S., AFFRONTI M. L., HOKE J. A., HUSSEIN A. M., ROSS M., RUBIN P.: Evaluation of GM-CSF mouthwash for prevention of chemotherapy-induced mucositis: a randomized, double-blind, dose-ranging study. *Cytokine* 1995, 7, 471–477.
- [13] HEJNA M., KOSTLER W. J., RADERER M., STEGER G. G., BRODOWICZ T., SCHEITHAUER W., WILTSCHKE C., ZIELIŃSKI C. C.: Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomized trial. *Eur. J. Cancer* 2001, 37, 1971–1975.
- [14] KARTHAUS M., ROSENTHAL C., GANSER A.: Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis – are there new strategies? *Bone Marrow Transplant.* 1999, 24, 1095–1108.
- [15] LILIE H., THOMAS B. L. M., OERS R. H. J., EK-POST M., SJAMSOEDIN S. A. S., DIJK-OVERTOOM M. L., TIMMER J. G., BORNE A. E. G. K.: Effect of locally applied GM-CSF on oral mucositis after stem cell transplantation: a prospective placebo-controlled double-blind study. *Ann. Hematol.* 2001, 80, 150–154.
- [16] KOSTLER J. W., HEJNA M., WENZEL C., ZIELIŃSKI C. C.: Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *Cancer J. Clin.* 2001, 51, 290–315.
- [17] SYMONDS R. P.: Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *Br. J. Cancer* 1998, 77, 1689–1695.
- [18] KARTHAUS M., ROSENTHAL C., HUEBNER G., PAUL H., ELSEER C., HERTENSTEIN B., KRAUTER J., SCHARMANN T., GESSLER R. G., HEIL G., GANSER A.: Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis: a randomised placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant.* 1998, 22, 781–785.

Adres do korespondencji:

Anna Grzegorzczak-Jaźwińska
Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS AM
ul. Miodowa 18
00-246 Warszawa
tel./fax: +48 22 831 21 36
e-mail: isam@polbox.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.07.2004 r.

Po recenzji: 2.08.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 30.08.2004 r.

Received: 14.07.2004

Revised: 2.08.2004

Accepted: 30.08.2004