

Fatores de Crescimento em Oncologia Clínica

Grow Factors in Clinical Oncology

André Augusto Jr. Gemeinder de Moraes *

Resumo

Esta sumarizada revisão sobre a utilidade clínica dos Fatores de Crescimento Hematológicos (CSF) na oncologia não pretende prestar-se a nada além de uma rápida referência ao oncologista clínico na aplicação comprovada e recomendada destes importantes fármacos biológicos que revolucionaram boa parte da nossa prática diária, conferindo melhoria substancial na atenção aos pacientes com câncer, expostos aos riscos das citopenias e suas conseqüências, não somente na recuperação hematopoiética, mas possibilitando, muitas vezes, a ciclagem da quimioterapia a períodos considerados ideais. A descoberta de importantes substâncias biológicas (interleucinas e Fatores de crescimento hematopoiético - CSF), de ação microcompartimental fundamental na maturação de precursores iniciais da células hematopoiéticas nas linhagens mielóide, eritróide e megacariocítica, além do reconhecimento de patamares específicos de ação de cada uma destas substâncias, e suas interações, aliadas à tecnologia de recombinação gênica possibilitaram a produção em escala "industrial" destes agentes modificadores da resposta biológica, resultando sua experimentação e avaliação de sua utilização clínica. A utilização destes CSF's no cuidado de pacientes submetidos a tratamentos agressivos possibilitou a redução dos riscos temidos das citopenias, permitindo a utilização mais segura de regimes reconhecidamente tóxicos à hematopoiese, reduzindo a ocorrência de neutropenia febril e sepse, além de minimizar a hospitalização e a necessidade de antibioticoterapia, contribuindo para a melhoria dos índices terapêuticos, além de resultar em economia direta de recursos hospitalares e medicamentosos.

Palavras-chave

Fator Estimulador de Colônias, Fatores de Crescimento Hematopoiético, Farmacoeconomia.

Abstract

This review on the clinical usefulness of the Hematopoietic Growth Factors - Colony Stimulating Factors (CSF) in oncology does intend to be useful as a fast reference to the medical oncologist in the proven and recommended application of these important biological medications that had revolutionized good part of daily oncology practice. Substantial improvement in the attention to the cancer patients, displayed to the risks of deep cytopenias and its consequences, not only in the hematopoietic recovery, but making possible, many times, to perform chemotherapy in the ideal regimens and intervals.

The discovery of important biological substances (interleukins and Colony Stimulating Factors - CSF), of basic micro-environmental action over the maturation of the initial precursors of the hematopoietic cells in the ancestries myeloid, erithroid and megacariocytic series. The recognition of specific pathways of action of each one of these substances, and its interactions, allied to the gene recombination technology, made possible the "industrial" production of these biologic modifiers, its experimentation and its clinical use evaluation.

The use of this CSF's in the management of patients underwent to aggressive treatments made possible the reduction of the feared risks of deep cytopenias, allowing the safe use of regimes admittedly toxic to hematopoiesis, reducing neutropenic fever and sepsis, besides minimizing the hospitalization and the use of antibiotics, contributing for the improvement of the therapeutical indexes, resulting in direct economy of hospital and pharmaceutical resources.

Key words

Colony Stimulating Factors (CSF), Hematopoietic Growth Factors, pharmacoeconomy.

* Médico Oncologista Clínico. Centro de Oncologia Campinas.

INTRODUÇÃO

A tecnologia de recombinação gênica permitiu a aplicação de conhecimentos biológicos específicos na produção, ou ainda melhor dizendo, na reprodução de substâncias em concentrações farmacológicas capazes de modificar a resposta biológica natural e potencializa-la e assim alcançarmos repostas moduladas de tecidos específicos muito importantes na prática atual de terapias.

Na área oncológica esta tecnologia interferiu diretamente nas possibilidades de aplicarmos tratamentos anteriormente proibitivos em pacientes graves, aumentando assim a eficiência da nossa prática e sobretudo a segurança destas práticas.

Estas substâncias, por si só, representaram o surgimento de uma nova fase no tratamento oncológico. Inicialmente descobertas no sobrenadante de culturas de linfócitos, as assim chamadas linfocinas, foram sendo separadas e estudadas mais detalhadamente. Definiram-se algumas em seus papéis fisiológicos e farmacológicos de forma a se estabelecerem suas utilidades clínicas e sua incorporação à prática foi sendo aprimorada, e atualmente já fazem parte da rotina clínica.

Revisões periódicas têm sido publicadas sobre este assunto e hoje já é público o acesso livre a publicações das mais importantes sociedades científicas da oncologia mundial sobre sua utilização adequada e avaliada pela experimentação clínica controlada.

Podemos reconhecer uma gama crescente de linfocinas já descobertas, algumas em uso clínico e outras em experimentação avançada, que listamos na tabela abaixo :

Tabela 1

Fator de crescimento	Localização gênica nos cromossomos	Linhagem alvo
G-CSF	17q11-22	Neutrófilos
GM-CSF	5q 31.1	Granulócitos e macrófagos
TPO	3q26-27	Megacariócitos
EPO	7q11-22	Eritróide
M-CSF	1p13-21	Macrófagos/osteoclasto
IL-1	2q12-21	Multilinhagens
IL-2	4q26-28	Células T
IL-3	5q31.1	Multilinhagens
IL-4	5q31.1	"T", "B" e "NK"
IL-6	7p21	Multilinhagens
IL-11	19q13.3-13.4	Megacariócitos
IL-12	3p12-13.2, 5q31-33	"NK" "T"
S-CSF	12q14.3	Multilinhagens
PIXY 321		GM-CSF + IL-3

Modif. JM Vose, JO Armitage 1995: 1023-1035

PROPRIEDADES DOS FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOIÉTICO

G-CSF: Glicoproteína de 174 aminoácidos sintetizada por transcrição gênica do cromossomo 17q11-21(1), que induz à proliferação e diferenciação da linhagem de neutrófilos. Regulador da produção, maturação e função de Granulócitos (2). A deleção do gene produziu, em ratos, severa neutropenia, sem afetar outras linhagens. Depleção em ratos e em cães provocou profunda neutropenia (3) Normalmente, concentrações entre 20 e 100 pg/ml de G-CSF podem ser detectados no plasma de indivíduos normais, dependendo fundamentalmente da contagem de neutrófilos e da presença de estímulos inflamatórios. Por

exemplo, na vigência de infecções bacterianas pode-se detectar aumentos da ordem de 20 a 30 vezes nos níveis normais de G-CSF sérico. A méis-vida plasmática de G-CSF varia de 1.3 a 4.2 horas, porém apresenta redução destes períodos conforme observa-se a elevação do número de neutrófilos, sugerindo algum papel no seu metabolismo pelos próprios neutrófilos. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al.(4) - Linfomas não-Hodgkin de alto grau; Gebbia V, Testa A, Valenza R, et al.(5) - Tumores diversos - em ambos os trabalhos randomizados comprovaram a redução da taxa de febre neutropênica e infecção, assim como ATB e internações. Nenhum estudo, apesar do conhecimento de receptores de G-CSF em células neoplásicas, demonstrou influência do G-CSF na sobrevida, mortalidade pela neoplasia ou respostas.

a. Preparações Recombinantes

- rHuG-CSF é produzida em *E.coli.* As duas formulações disponíveis, filgrastim e lenograstim, produzem aumento dos neutrófilos circulantes, expansão do compartimento mielóide medular, diferenciação acelerada das células precursoras em neutrófilos maduros e também ativação dos neutrófilos maduros, evidenciada pelas alterações morfológicas como corpúsculos de Dohle e granulações tóxicas nos neutrófilos.

b. Doses Recomendadas

- 5µg/Kg/dia por via subcutânea é a dose recomendada pelas revisões sistematizadas realizadas pela ASCO e ESMO, para todas as situações clínicas, com exceção à mobilização de células progenitoras de medula óssea para resgate medular autólogo onde se permitem doses de 10 µg/Kg/dia. (6).

- Pode-se iniciar a aplicação de G-CSF entre 24 e 72 horas após o término da quimioterapia e interromper a medicação uma vez que a contagem alcance 10.000 neutrófilos/ml ou mais.

- Após a interrupção da medicação espera-se uma queda na contagem de neutrófilos de aproximadamente 50% por dia nos 4 a 5 dias subseqüentes até seu retorno a níveis basais.

c. Efeitos Adversos

- Geralmente são leves a moderados, primariamente consistindo de dor óssea. Cintilografias ósseas após a administração do medicamento podem mostrar aumento na captação do radiofármaco em lesões metastáticas ou ainda no esqueleto axial.

- Há descrição de falência de múltiplos órgãos após 480 µg de rHuG-CSF em paciente com anemia falciforme em tratamento adjuvante para câncer de mama. Postulou-se na publicação que a aderência aumentada de neutrófilos ao endotélio haveria aumento da oclusão vascular da microcirculação, da mesma forma que se observa nas crises de falcização.

- Com a utilização prolongada pode ocorrer esplenomegalia benigna, secundária à hematopoiese extramedular.

GM-CSF: Glicoproteína de 127 aminoácidos sintetizada por seqüência gênica localizada no cromossomo 5q31 (7), que estimula o crescimento e a expansão de colônias de monócitos e granulócitos. Ensaios funcionais de neutrófilos e macrófagos a introdução de GM-CSF resultou em aumentada atividade tumoricida, produção de superóxidos, atividade fagocítica e produção de linfocinas(incluindo G-CSF), atividade quimiotática e adesão celular. Diferentemente do que se observa nos ratos com deleção do gene para G-CSF, não se observa após a deleção para GM-CSF anormalidades nas contagens celulares, porém há o desenvolvimento de proteinose alveolar e pneumonia, demonstrando função regulatória da resposta inflamatória local e não promoção de diferenciação e

crescimento celular(8). Durante infecção ativa não se observa elevação de GM-CSF no soro, indicando sua produção e ação locais.

a. Preparações Recombinantes

- Há 3 preparações disponíveis de rHuGM-CSF. Uma produzida em bactéria (molgramostina), uma em células de ovário de hamster chinês e uma produzida por culturas de fungos. Tais formulações produzem elevações das contagens de neutrófilos, bastonetes, eosinófilos, monócitos e reticulócitos.

b. Doses Recomendadas

- 250µg/m²/dia por via subcutânea é a dose recomendada pelas revisões sistematizadas realizadas pela ASCO e ESMO, para todas as situações clínicas, com exceção à mobilização de células progenitoras de medula óssea para resgate medular autólogo, pois doses mais elevadas podem resultar melhor rendimento (6).

- Via Intravenosa pode ser utilizada e é segura.

- Pode-se iniciar a aplicação de GM-CSF entre 24 e 72 horas após o término da quimioterapia e interromper a medicação uma vez que a contagem alcance 10.000 neutrófilos/ml ou mais (6).

c. Efeitos Adversos

- Administração IV pode resultar neutropenia transitória imediata, devido à adesão endotelial.
- Dispnéia, mialgia, febre e fadiga têm sido descritas após a administração de GM-CSF. Raramente, seguindo altas doses pode-se observar retenção hídrica, ganho de peso, pericardite, pleurite e síndrome de extravasamento capilar. (9)
- Nos transplantes de medula óssea, a comparação da utilização de GM-CSF com G-CSF, isoladamente ou em combinação mostraram maior incidência de febre com GM-CSF.

APLICAÇÕES CLÍNICAS DOS CSF

1. Profilaxia Primária - Administração antes da Quimioterapia

a. Embora a administração de CSF demonstre a redução da ocorrência de neutropenias febris em 50%, não se demonstrou a melhora dos resultados da quimioterapia pela não redução de doses ou aplicação de QT nos períodos adequados, que teoricamente a aplicação de CSF proporcionaria.

b. Porém, naquelas situações em que a expectativa de ocorrência de neutropenias febris alcance índices de 40% ou maiores, a aplicação de CSF é justificável dada a redução de custos de hospitalização e antibioticoterapia decorrentes desta prática.

c. São muito poucos regimes em primeira linha que resultam em neutropenias febris.

d. Nos pacientes recebendo quimioterapia agressiva, com neutropenia preexistente devido à doença, quimioterapia extensiva prévia, irradiação pélvica prévia, neutropenia febril decorrente de regimes de tratamento prévios similares ou condições que aumentem os riscos de infecção severa (baixo performance status, comorbidades múltiplas, infecção ativa) podem se beneficiar de profilaxia primária com CSF.

2. Profilaxia Secundária

a. No tratamento de tumores curáveis a utilização de CSF no sentido de permitir a manutenção de doses e intervalos se justifica.

b. Reduções de doses devem ser consideradas após a ocorrência de neutropenia febril

3. Neutropenia Afebril

a. Não se justifica a utilização de CSF em episódios afebris.

b. Grande estudo com pacientes portadores de diferentes tipos de neoplasias malignas randomizados a receber CSF ao diagnóstico de neutropenias, não resultou em melhores índices de hospitalização ou antibioticoterapia, ou ainda no número de infecções diagnosticadas. (10)

4. Neutropenia Febril

a. Na neutropenia febril não complicada (febre a menos de 10 dias, sem evidência de pneumonia, celulite, abscesso, sinusite, hipotensão, falência de múltiplos órgãos, infecção fúngica ou doença neoplásica descontrolada) a adição de CSF à antibioticoterapia não acrescentou benefício.

b. Deve ser considerado o uso de CSF nos casos de pacientes com fatores preditores de pior curso clínico, como por exemplo, contagem de neutrófilos inferior a 100/ml, neutropenia febril complicada, idade superior a 65 anos, linfopenia pós tratamento.

5. Transplante de Medula Óssea

a. CSF podem ser utilizados para mobilização e para acelerar a enxertia

b. CSF aumentam a concentração de progenitores de medula óssea circulantes em 10 vezes. Após a aplicação de Ciclofosfamida pode aumentar em até 100 vezes a concentração de células precursoras

6. LMA

a. Não há evidência de benefício na evolução ou na sobrevida dos pacientes com LMA recebendo CSF após indução com quimioterapia, apesar de acelerar a recuperação medular.

7. LLA

a. Todos os estudos demonstram a redução da duração da neutropenia em pacientes submetidos a indução de remissão.

b. Não há evidência de impacto benéfico na utilização de CSF

8. Síndromes Mielodisplásicas

a. CSF aumentam a contagem de neutrófilos na SMD, embora não haja dados suportando a utilização continuada de CSF, além de haver uma pequena chance deste uso aumentar o risco de leucemia aguda.

b. Estudo randomizado comparando G-CSF X tratamento suportivo mostrou índices similares de LMA entre os dois grupos, porém inesperado decréscimo na sobrevida global do grupo com anemia refratária com excesso de blastos que recebeu G-CSF. Assim, CSF deve ser utilizado de forma

intermitente em pacientes com SMD com neutropenia severa ou infecções recorrentes.

9. Radio e quimioterapia concorrentes

a. Estudo do SWOG (11) com 230 pacientes recebendo Radio ou quimioterapia para Carcinoma indiferenciado de células pequenas, foram randomizados a receber GM-CSF ou placebo, tendo-se observado significativo aumento dos índices de trombocitopenia no grupo que recebeu GM-CSF. Também observou-se aumento dos óbitos por toxicidade, principalmente toxicidade pulmonar, além de maior de necessidade de antibióticos e internações hospitalares. Desta forma, CSF devem ser evitados em pacientes recebendo quimio-radioterapia concomitante, particularmente com radiação mediastinal.

b. Dados de Petros WP et col. (12) corroboram os dados de Bunn e contraindicam a utilização simultânea de CSF com Radio e Quimioterapia.

II - OUTROS FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOIÉTICO DE USO CLÍNICO HABITUAL

1. Fator de Crescimento Eritróide - Eritropoietina - EPO:

Seqüência gênica localizada no cromossomo 7 codifica proteína de 193 aminoácidos que é produzida nos rins em resposta à hipóxia, dependendo da porção heme da hemoglobina para sua transcrição. A ação microcompartimental da EPO é semelhante à dos CSF, ligando-se a receptores celulares, estimulando por sua vez a formação de unidades formadoras de colônias de eritrócitos. Normalmente as concentrações plasmáticas encontram-se entre 4 e 30 U/L, podendo alcançar concentrações até 1000 vezes maior nos casos de queda do hematócrito abaixo de 35%.

a. Preparações Recombinantes:

i. São duas as preparações disponíveis, ambas produzidas em células ovarianas de hamster - eritropoietina alfa e beta - que produzem recrutamento da série eritróide medular.

b. Doses Recomendadas

i. Vários regimes e doses diferentes foram testados sem que haja comparações adequadas de efetividade, não havendo dados demonstrando superioridade de uma dose ou regime sobre outro. Doses iniciais de 100 U/Kg aumentadas a 300 U/Kg 3 x/semana até se alcançar respostas hematológicas. Entretanto diversos regimes têm sido testados, com doses variando desde 5000 U/dia até 40.000 U/ semana, todos mostrando respostas adequadas.

ii. As vias subcutânea ou intravenosa são seguras.

iii. Importante notar que suplementação de ferro nos pacientes deficientes é fundamental para o sucesso terapêutico com EPO.

iv. Respostas tardias podem ser observadas - até 9 semanas.

c. Indicações Clínicas

i. Anemia relacionada ao câncer

1. Anemia freqüentemente multifatorial, devida a perda sangüínea, infiltração medular, quimioterapia, radioterapia, anemia das doenças crônicas, deficiências dietéticas e hemólise.

2. Em pacientes com redução desproporcional dos níveis de EPO em relação ao grau de anemia, a reposição de EPO tem mostrado efetividade na

redução das necessidades transfusionais e melhorado a qualidade de vida.

3. Nos casos de anemia secundária ao tratamento de situações diversas, desde as Síndromes mielodisplásicas aso tumores sólidos, dos transplantes à radioterapia, índices de resposta de 50% ao uso de EPO têm sido obtidos. (6).

ii. Anemia induzida por Quimioterapia

1. Alguns estudos randomizados em pacientes recebendo cisplatina ou outros agentes, demonstraram redução das necessidades transfusionais e melhora no hematócrito. Tratamento com rHuEPO em pacientes submetidos à quimioterapia que ainda não apresentavam anemia pode reduzir o risco de anemia e a necessidade de futuras transfusões. (13).

2. Na tabela abaixo estão dados resumidos relatados por Estrin e colaboradores comparando a ocorrência de anemia induzida por quimioterapia e a necessidade transfusional em 100 pacientes com drogas diferentes.

Tabela 2

	Doxo n = 14	CDDP n = 29	VP-16 n = 11	5-FU n = 18	Ifo n = 7	TAX n = 15	Todos n = 100
Iib tx	7.2	7.8	7.9	7.7	7.4	7.7	7.9
N tx	1.6	2.5	3.1	2.7	1.4	2.6	2.3
Total tx	3.3	5.2	6.9	6.6	2.6	5.6	5.1
Iib basal	11.7	11.5	11.3	11.2	12.7	11.4	11.2
M queda Hb	4.5	3.7	3.6	3.5	5.3	3.7	3.3
Md dias livres tx	71	77	76	45	71	103	73

(Ref 14.)

iii. Síndromes Mielodisplásicas

1. EPO tem apresentado índices de resposta muito desapontadores nas SMD, da ordem de 15- 25%.

iv. Transplante de Medula Óssea

1. Não há recomendação para o uso de EPO em qualquer modalidade de TMO. Estudos randomizados não demonstraram qualquer redução nas necessidades transfusionais nestes pacientes.

d. Efeitos Adversos

i. Em pacientes com Insuficiência Renal, com hipervolemia, elevações da pressão arterial diastólica e convulsões foram observadas em 4% dos pacientes com a utilização de EPO.

ii. Em pacientes com normovolemia, coma anemia induzida por quimioterapia, estes efeitos não foram observados.

iii. Deficiência de ferro é comum por causa do consumo das reservas.

2. Fator de Crescimento de Plaquetas

a. Trombopoietina - TPO: Após a descoberta do receptor de fator de crescimento de megacariócitos, em 1994, a clonagem do gene codificador do seu ligante levou ao desenvolvimento da Trombopoietina - TPO - um polipeptídeo de 353 aminoácidos com 46% de similaridade na seqüência da EPO na porção amino terminal e na porção carboxil terminal sem qualquer homologia a outras proteínas conhecidas. A porção amino

terminal é a responsável pela ligação ao receptor enquanto a porção carboxil terminal aumenta sua biodisponibilidade. Níveis de TPO podem ser detectados no soro e variam inversamente ao número de plaquetas. Curiosamente, as plaquetas por sua vez são capazes de ligar-se ao TPO, o que sugere que as transfusões intermitentes em pacientes trombocitopênicos possa bloquear a resposta a TPO (15)

b. TPO Recombinante

i. Duas formas de rHuTPO estão em uso terapêutico experimental, uma forma integral da molécula e outra PEGilada .

ii. In vitro, rHuTPO aumenta o número e o tamanho dos megacariócitos, estimula a poliploidia nuclear e a endomitose, aumentando a expressão de marcadores plaquetários (CD 41 e CD 61), atuando em sinergia com outros fatores de crescimento para estimular o crescimento de todos os tipos de progenitores sanguíneos.

iii. rHuTPO também sensibiliza plaquetas a agentes agregantes como ADP ou colágeno, teoricamente aumentando o risco de trombose.

c. Dose recomendada

i. Dosagens para uso clínico ainda não estão definidas.

ii. Meia-vida de rHuTPO é mais longa do que a dos outros fatores de crescimento em até 30 horas e a forma PEG pode aumentar este período em até 10 vezes.

iii. Pode ser necessária sua utilização mais precocemente, imediatamente após a quimioterapia, considerando-se que a redução dos megacariócitos é bastante rápida por ação da quimioterapia sem que isto seja observado nas plaquetas maduras. (15)

iv. Dada a ligação de TPO a plaquetas maduras, sua presença pode prevenir a resposta adequada à TPO endógena até que o total de plaquetas diminua por redução dos precursores megacariocíticos. Entretanto, como a TPO não afeta a liberação das plaquetas e sim a produção megacariocítica, provavelmente a TPO não seria efetiva antes do dano aos megacariócitos causado pela quimioterapia. (15)

d. Indicações Clínicas: Estudos ainda em curso estão avaliando a utilidade de TPO em trombocitopenia induzida pela quimioterapia e também em TMO.

i. Trombocitopenia induzida por quimioterapia: Estudos atuais observa-se a recuperação da contagem de plaquetas mais precocemente, entretanto sem impacto na necessidade transfusional. Estes estudos são difíceis de serem analisados dada a escassez de regimes de tratamento que produzam trombocitopenias significativas.

ii. TMO: Dados iniciais sugerem que TPO pode minimizar a necessidade de transfusões no TMO alogênico, porém sem impacto nos autólogos.

iii. Doações de Plaquetas: Uma aplicação bastante interessante é a utilização de TPO em doadores por aférese, aumentando o rendimento das coletas de doadores únicos, podendo repercutir na minimização de exposição a proteínas alogênicas em pacientes transplantados, reduzindo o número de doadores necessários.

e. Efeitos Adversos

i. São leves e poucos porém os estudos excluíram

pacientes com história de risco para fenômenos tromboembólicos.

3. Fator de Crescimento de Plaquetas - Oprelvekin : IL-11 :

Agente multifuncional que promove ao crescimento de megacariócitos e aumento das contagens plaquetárias. Primeiros estudos demonstravam redução da necessidade de Tx de plaquetas (16). Estudos em TMO falharam em demonstrar benefício (17). Redução do dano à mucosa intestinal induzido por QT/ RT, em modelos animais (18). Aprovado para utilização em pacientes com Trombocitopenias associadas à QT.

a. Formulação Recombinante :

i. rHuIL-11, oprelvekin é produzido por tecnologia recombinante em culturas de *E.coli* .

ii. A proteína tem massa molecular de aproximadamente 19000d, não glicosilada, um polipeptídeo de 177 aminoácidos.

b. Dose Recomendada: a dose usual de IL-11 após quimioterapia é 50 µg/kg/d. (16)

c. Indicações Clínicas:

i. Aplicação de IL-11 em situações onde a plaquetopenia secundária à quimioterapia torne-se impeditiva à continuidade do tratamento em intervalos ideais, principalmente em patologias tratadas com intuito curativo

ii. Sua utilização não deve ser indicada para a recuperação plaquetária mas, imediatamente após a quimioterapia , por períodos mínimos de 7 dias e mantida durante o intervalo entre os ciclos.

d. Efeitos Adversos :

i. Os principais EA observados com a aplicação de IL-11 são anemia leve, artralgia, dispnéia, edema e taquicardia.

ii. A tolerância, entretanto, é boa para a maioria dos pacientes.

iii. Edema foi observado em estudos iniciais com doses inferiores provavelmente associado ao uso mais prolongado da medicação.

III - OUTRAS CITOCINAS EM ESTUDO E DESENVOLVIMENTO

1. M-CSF : Fator de Crescimento de Colônias de Monócitos:

a. Estimula o crescimento e a citotoxicidade de macrófagos e também desempenha papel no metabolismo ósseo, desenvolvimento dentário e função placentária.

b. Estudos de Fase I/II estão em andamento, com aplicações no tratamento de infecções fúngicas ou no incremento da função lítica de células neoplásicas dos monócitos.

2. Interleucina 3:

a. Ativa em multilinhagens atuando na hematopoiese, promovendo a diferenciação de todas as linhagens.

b. Pode ser útil na mobilização de células precursoras medulares, facilitação da enxertia, incremento na recuperação medular após quimioterapia.

3. Stem cell Factor:

- a. Isoladamente tem pouca atividade, porém mostra resultados promissores em combinação com outros CSF
- b. Estudos focados em mobilização de células precursoras medulares.

4. Interleucina 6:

- a. Envolvida na regulação do crescimento anormal no mieloma múltiplo, também desempenha importante papel na ativação de osteoclastos nesta doença.
- b. Aplicações atuais focam na recuperação plaquetária e estudos em combinação com outros CSF estão em andamento.

5. PIXY 321:

- a. Citocina sintética de fusão entre IL-3 e GM-CSF
- b. Agente multilinhagem afetando em menor intensidade a contagem neutrofílica porém com maior duração de ação em comparação ao GM-CSF
- c. A combinação pode traduzir maior benefício nas citopenias induzidas por quimioterapia do que CSF isoladamente
- d. Reações no sítio de injeção podem ocorrer.

CONCLUSÕES

Certamente a introdução na prática clínica oncológica dos CSF, notadamente G-CSF e GM-CSF, trouxeram novas possibilidades e maior segurança na aplicação da quimioterapia, principalmente naquelas patologias onde os regimes de tratamento produzem citopenias mais intensas e mais prolongadas, além de facilitar procedimentos como a mobilização de células progenitoras medulares para transplantes de medula e também acelerar a enxertia após a reinfusão destas células. Estes são avanços que impactam diretamente na segurança dos procedimentos, na redução da necessidade de hospitalizações e de antibióticos, com maiores impactos nos custos terapêuticos.

A experiência acumulada na utilização dos CSF, EPO e IL-11, norteiam sua aplicação clínica propiciando assim sua indicação custo-efetiva a cada situação clínica, otimizando recursos tão escassos e tão importantes na prática médica oncológica.

Para maior aprofundamento no assunto o leitor deve referir-se às publicações das Sociedades Européia e Americana de Oncologia Clínica que em suas revisões e atualizações orientam a utilização dos CSF na prática clínica (18,19,20).

REFERÊNCIAS

1. Nagata, S; Tsuchiya, M; Asano S et al - "Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor". *Nature* 1986;319:415
2. Metcalf, D. "The Molecular Control of Hematopoiesis: Progress and Problems with Gene Manipulation". *Stem Cells*, Sep 1998; 16: 314 - 321.
3. Lieschke GJ, Grail D, Hodgson G et al. "Mice lacking granulocyte colony-stimulating factor have chronic neutropenia, granulocyte and macrophage progenitor cell deficiency, and impaired neutrophil mobilization". *Blood*, Sep 1994; 84: 1737 - 1746.
4. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al. "Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial". *Blood*, Sep 1992; 80: 1430 - 1436.
5. Gebbia V, Testa A, Valenza R, et al. *J Chemother* 1993;5:186
6. 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines *J Clin Oncol*, Vol. 18, Issue 20 (October 15), 2000: 3558-3585
7. Yang YC, Kovacic S, Kriz R et al. "The human genes for GM-CSF and IL 3 are closely linked in tandem on chromosome 5". *Blood*, Apr 1988; 71: 958 - 961.
8. Stanley E., Lieschke GJ, Grail D, et al. "Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulation Factor-Deficient Mice Show no Major Perturbation of Hematopoiesis but Develop a Characteristic Pulmonary Pathology". *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:5592-5596
9. Antman K. S., Griffin J. D., Elias A. et col. " Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression". *N Engl J Med* 1988; 319:593-598.
10. Hartmann L. C., Tschetter L. K., Habermann T. M. "Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Severe Chemotherapy-Induced Afebrile Neutropenia". *N Engl J Med* 1997; 336:1776-1780
11. Bunn P Jr, Crowley J, Kelly K, et al. "Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group" [published erratum appears in *J Clin Oncol* 1995 Nov;13(11):2860] *JCO* Jul 1 1995: 1632-1641
12. Petros WP et col. *Curr Opin Hematol* 1997;4:213
13. Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R et al. "Randomized phase III trial evaluating the role of erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anemia". *JCO* Jul 1 1997: 2715-2721
14. Estrin JT, Schocket L, Kregenow R, Henry DH. *The Oncologist* 1999; 4: 318-324
15. Kaushansky K. " Drug Therapy: Thrombopoietin". *N Engl J Med* 1998; 339:746-754
16. Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA, et al. " Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin". *J Clin Oncol* 1997;15: 3368-3377
17. Vredenburgh JJ., Hussein A, Fisher D, et col . "A randomized trial of recombinant human interleukin-11 following autologous bone marrow transplantation with peripheral blood progenitor cell support in patients with breast cancer" *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4:134-141.
18. JM Vose, JO Armitage. "Clinical applications of hematopoietic growth factors". *J Clin Oncol* 1995;13:1023-1035
19. Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *JCO*, Vol. 14, Issue 6 (June), 1996: 1957-1960

20. Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology Surveys Regarding ASCO Clinical Practice Guidelines. JCO, Vol. 17, Issue 11 (November), 1999: 3676-3681
21. Use of Epoetin in Patients with Cancer: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. JCO, Vol. 20, Issue 19 (October 1), 2002: 4083-4107