

ВИКОРИСТАННЯ ГРАНУЛОЦИТАРНИХ КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИХ ФАКТОРІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПРОТИПУХЛИННОЇ ТЕРАПІЇ



I.A. Крячок, I.B. Титоренко

Адреса:
Титоренко Ірина Борисівна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: ira-tit@yandex.ru

64

Ключові слова: пухлинне захворювання, нейтропенія, поліхіміотерапія, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

З метою підвищення ефективності протипухлинної терапії розробляються і застосовуються все більш агресивні схеми променевого та хіміотерапевтичного лікування. Проте інтенсифікація основної терапії призводить до розвитку виражених ускладнень, які, в свою чергу, перешкоджають її проведенню в оптимальному режимі, знижуючи ефективність і погіршуючи якість життя пацієнтів. Впровадження в клінічну практику рекомбінантних форм гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора дозволило вирішити низку важливих проблем у лікуванні та профілактиці нейтропенії та її ускладнень у пацієнтів із пухлинними захворюваннями.

Хіміотерапія (ХТ) в сучасній онкології поряд з оперативним та променевим лікуванням є одним з найважливіших компонентів терапії. Незважаючи на значні зміни у підходах до терапії пухлинних захворювань, наприклад створення та впровадження в широку практику пухлиноспецифічних моноклональних антитіл, класична ХТ ще довго залишатиметься основою медикаментозного лікування онкологічних хворих. А це означає, що основні побічні ефекти цитотоксичної терапії також довго будуть у центрі уваги. Серед найбільш поширених побічних ефектів застосування цитостатиків відзначають мієлотоксичність, кардіотоксичність, мукозити, алопецію, а також нудоту та блювання. Цитостатичне пошкодження кровотворних клітин кісткового мозку призводить до зменшення кількості лейкоцитів, тромбоцитів й еритроцитів. Найбільш небезпечним при цьому є розвиток нейтропенії, оскільки нейтрофіли являють собою один із головних компонентів природного захисту організму проти інфекції. Цитостатична ХТ здатна викликати нейтропенію різної глибини і тривалості. При використанні стандартних режимів ХТ частота нейтропенії III–IV ступеня, за різними даними, становить від 5 до 79%, в середньому — 30–40% [1].

Нейтропенія, крім безпосередньої загрози для життя та здоров'я пацієнтів, зумовленої ризиком тяжких, а часом і летальних інфекцій, часто є причиною зниження дози ХТ і збільшення інтервалів між курсами ХТ, що значно знижує шанси пацієнта на одужання або тривалу виживаність [2]. Дані літератури свідчать про те, що при потенційно виліковних онкологічних захворюваннях, наприклад злоякісних лімфомах і не поширених формах раку грудної залози

(РГЗ), клінічно значуще зниження доз хіміопрепаратів зустрічається у 20–45% пацієнтів [3–5]. У нашій країні практика зниження доз препаратів або переходу на свідомо малоєфективні програми ХТ при розвитку тяжкої нейтропенії широко розповсюджена. У такій ситуації запобігання тяжкій нейтропенії та вміння боротися з її ускладненнями є виключно важливими клінічними завданнями сучасної онкології.

Раніше проведені дослідження показали, що виконання програми лікування не в повному обсязі призводить до зниження ефективності терапії та підвищення смертності [6]. G. Bonadonna і співавтори продемонстрували цей факт у ретроспективному аналізі 4 великих досліджень, які були присвячені оцінці віддалених результатів проведення ад'ювантної ХТ за схемою CMF у пацієнток з операбельним РГЗ. Медіана спостереження становила 25,4–28,5 року. У рамках цих досліджень ретроспективно оцінили вплив редукції дози на віддалені результати лікування. Загальна виживаність пацієнтів, які отримали принаймні 85% запланованої дози, становила 40% (95% довірчий інтервал (ДІ) 26–55%). У випадку, коли доза становила <85% запланованої, цей показник досяг лише 21% (95% ДІ 14–26%), а у пацієнтів із дозою <65% безрецидивна і загальна виживаність не відрізнялася від такої у нелікованих хворих [7].

Актуальним питанням залишається мієлотоксичність і для пацієнтів похилого віку, у яких проведення ХТ часто супроводжується підвищенням частоти розвитку більш тривалої нейтропенії з важкими клінічними наслідками і високим ризиком розвитку фебрильної нейтропенії (ФН) [8, 9].

Підвищений ризик розвитку інфекції на фоні нейтропенії зумовив виділення

симптомокомплексу — ФН, що потребує застосування системи лікувальних і діагностичних заходів та пильної уваги до хворого, зважаючи на підвищену частоту розвитку тяжких ускладнень. Критерієм діагнозу ФН є лихоманка (однократне підвищення температури тіла $\geq 38,3$ °C або $\geq 38,0$ °C протягом >1 год) при нейтропенії III або IV ступеня (абсолютна кількість нейтрофілів $<1,0$ або $<0,5 \times 10^9/\text{л}$). Більшість хворих із ФН потребують госпіталізації для проведення негайної клінічної оцінки і призначення емпіричної терапії антибіотиками широкого спектра дії, щоб знизити смертність, пов'язану із запізнілим лікуванням серйозних інфекцій, що виникли на фоні нейтропенії [10]. У дослідженнях Н. Kuderer і співавторів було показано, що смертність пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку з ФН, становить майже 10%. Мікробіологічно підтверджені інфекції в період нейтропенії спостерігаються у 8–32% хворих, бактеріємії — у 12–26%, а лихоманка, яка нерідко є єдиною ознакою інфекції, — у 29–50% пацієнтів [3].

Ризик розвитку нейтропенії у кожного пацієнта не завжди легко прогнозувати, так само, як нелегко передбачити її тривалість, глибину, а також ризик розвитку і тяжкість нейтропенічної інфекції. Найважливішими факторами, що визначають вірогідність розвитку

нейтропенії, безумовно, є інтенсивність проведеної ХТ та резерв кістково-мозкового депо пацієнта. Резерв, у свою чергу, значною мірою залежить від віку, попередньої радіотерапії та ХТ й інфільтрації кісткового мозку злоякісними клітинами [8]. Нейтропенія разом з іншими факторами дозволяє розподілити хворого до групи високого чи низького ризику розвитку інфекції відповідно до шкали MASCC, яка з точністю прогнозу, що становить 91%, специфічністю — 68% і чутливістю — 71%, дозволяє виявляти хворих з низьким ризиком розвитку інфекції [2].

Впровадження з 1990 р. в клінічну практику рекомбінантних форм природного білка гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) дозволило вирішити низку важливих проблем у лікуванні та профілактиці ФН [12]. Гемопоетичні фактори росту — це родина генетично детермінованих низькомолекулярних глікопептидів, що регулюють проліферацію та диференціацію гемопоетичних клітин, діючи на їх специфічні мембранні рецептори [12]. До найбільш відомих факторів росту, зареєстрованих для використання у клінічній практиці в усьому світі, відносять колонієстимулюючі фактори (КСФ): Г-КСФ і грануломоноцитарний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ).

В останні 10–15 років накопичено великий досвід використання КСФ у хворих із глибокою нейтропенією та ФН (Мелкова К.Н. и соавт., 2006; Berghmans T. et al., 2002; Clark O.A. et al., 2005; Aapro M.S. et al., 2006; Smith T.J. et al., 2006). Метааналіз перших 8 рандомізованих клінічних досліджень з використанням Г-КСФ у 1144 пацієнтів підтвердив достовірне зниження ризику розвитку ФН (відносний ризик (ВР) 0,38; $p < 0,0001$) та інфекцій (ВР 0,51; $p < 0,001$), скорочення періоду відновлення кількості нейтрофілів (ВР 0,32; 95% ДІ 0,2–0,46; $p < 0,00001$) і часу перебування в стаціонарі (ВР 0,63; 95% ДІ 0,49–0,82; $p = 0,0006$) [14, 15]. Доцільність профілактичного призначення Г-КСФ продемонстрована також у пацієнтів літнього віку, які отримували ХТ, що значно підвищувало шанси на виконання запланованої програми лікування без редукції доз цитостатиків [16, 17].

У світі існує три препарати: неглікозильований Г-КСФ (філграстим), глікозильований Г-КСФ (ленограстим), філграстим, з'єднаний з поліетиленгліколем (пегфілграстим). Першим з препаратів Г-КСФ, доступним для клінічного застосування, став філграстим, отриманий з використанням рекомбінантної технології в культурах *Escherichia coli*. Наразі існує безліч препаратів філграстиму, в тому


BIOFARMA

ФІЛСТИМ®

Філграстим у шприцах

філграстим – 0,3 мг (30 млн МО) або 0,48 мг (48 млн МО) в 1 мл

Корекція нейтропенії на фоні основної терапії

✓ В онкологічних пацієнтів після ХТ та РТ*

✓ У пацієнтів із хронічним гепатитом С*

Коротка інформація щодо безпеки препарату Філстим®

Побічна дія. Біль у кістках і м'язах. Розлад сечовипускання, зниження АТ. Судинні порушення. Описані рідкі випадки розвитку реакцій алергічного типу.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Тяжка вроджена нейтропенія (синдром Костмана) з цитогенетичними порушеннями.

Перед призначенням препарату Філстим, будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для його застосування.*

Посилання: *Інструкція для медичного застосування препарату Філстим®.

Цей матеріал призначено тільки для спеціалістів у галузі охорони здоров'я та лише для поширення і демонстрації під час спеціалізованих заходів.

У разі виникнення питань, пов'язаних із препаратами «БІОФАРМА», звертайтеся:

ТОВ «Фармацевтичний завод БІОФАРМА»
 Бізнес-центр «Горизонт Парк»
 03038, Україна, Київ, вул. Амосова, 4-й поверх
 Тел.: +38 (044) 277-36-10
 Факс: +38 (044) 275-80-24
<http://www.biofarma.ua/>





Р. н. 16/143/00/01/01 мкр 12.03.2015 № 1138

числі й вітчизняних виробників. Через кілька років з'явився другий препарат цього ряду — ленограстим, що являє собою повний глікозильований аналог Г-КСФ людини. Незважаючи на відмінності в молекулярній масі, спорідненості до рецептора Г-КСФ і фармакокінетичних характеристиках, обидва Г-КСФ мають однакову ефективність у всіх клінічних ситуаціях за умови їх застосування у рекомендованих дозах і, відповідно, не мають вирішальних переваг один перед одним. Необхідність щоденного введення цих препаратів зумовлена досить швидким виведенням Г-КСФ нирками. Пегфілграстим — це Г-КСФ пролонгованої дії, який виводиться 1 раз за цикл ХТ. Пролонгована дія пегфілграстиму зумовлена тим, що цей препарат практично не виводиться з сечею, що дозволяє йому довше циркулювати в крові. Кліренс пегфілграстиму здійснюється при його зв'язуванні з рецепторами нейтрофілів, що робить цей процес саморегульованим: у період нейтропенії в крові зберігається висока концентрація пегфілграстиму, що забезпечує його терапевтичний вплив, а в міру збільшення кількості нейтрофілів його концентрація швидко знижується [18, 19].

Профілактичне використання Г-КСФ значною мірою знизило гостроту проблеми постхімотерапевтичної нейтропенії та її впливу на результати лікування онкологічних пацієнтів. Ефективність застосування доведена результатами десятих великих рандомізованих багатоцентрових досліджень. Ефективність всіх трьох препаратів була підтверджена у великому метааналізі, що включає огляд досліджень, опублікованих до 2009 р. [20–22]. Порівнювалися групи пацієнтів, яким проводили різні режими ХТ при лікуванні солідних пухлин і лімфом із застосуванням первинної профілактики Г-КСФ і без них. Також у низці випробувань порівнювали різні препарати Г-КСФ між собою. Загалом було проаналізовано 25 досліджень, у 5 з них оцінювали профілактичне застосування пегфілграстиму [23–25], 10 досліджень проводили з філграстимом і 5 — з ленограстимом [26–30]. Усі досліджувані препарати продемонстрували значуще зниження ризику розвитку ФН. Для пегфілграстиму відносний ризик розвитку становив 0,30 (95% ДІ 0,14–0,65), для філграстиму — 0,57 (95% ДІ 0,48–0,69), для ленограстиму — 0,62 (95% ДІ 0,44–0,88). Метааналіз продемонстрував достовірну ефективність усіх трьох препаратів (пегфілграстиму, філграстиму і ленограстиму) щодо ризику розвитку ФН і доцільність первинної профілактики при проведенні різних схем ХТ у пацієнтів як з солідними пухлинами, так і лімфомами (ВР порівняно з плацебо становив 0,51; 95% ДІ 0,41–0,62). У ряді досліджень представлено дані,

що свідчать про те, що пегфілграстим має зрівняну ефективність і навіть перевершує цей показник інших препаратів з цієї групи. У найбільшому дослідженні оцінювали ефективність введення пегфілграстиму з метою первинної профілактики нейтропенії. У рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження були включені 928 хворих на РГЗ, яким проводили терапію доцетакселом у дозі 100 мг/м² кожні 3 тиж. Цей режим ХТ асоціюється з частотою ФН від 10 до 20%. Пацієнти в одній групі (463 хворих) отримували пегфілграстим, а в групі порівняння (465 хворих) — плацебо. Застосування пегфілграстиму дозволило багаторазово знизити частоту розвитку ФН до 1% порівняно з групою плацебо — 17%. Також було відзначено значно меншу кількість госпіталізацій — 1 і 14% відповідно і застосування внутрішньовенних антибіотиків (2 проти 10%) (p<0,001).

Порівняння пегфілграстиму і філграстиму проводили в 5 клінічних дослідженнях. Автори відзначили, що перевага щодо зниження відносного ризику ФН з достовірною різницею була пов'язана із застосуванням пегфілграстиму. Схожі результати отримано і в іншому ретроспективному дослідженні, у яке було включено 186 хворих із різними солідними пухлинами і немієлоїдними гематологічними новоутвореннями. Відзначено зниження частоти ФН з 24% — у групі пацієнтів, які отримували непегільований Г-КСФ, до 11% — в групі хворих, котрі застосовували пегфілграстим [31]. Результати обох досліджень показали, що пегфілграстим і філграстим із однаковою ефективністю скорочують тривалість агранулоцитозу. При застосуванні пегфілграстиму тривалість агранулоцитозу становила 1,7 дня в дослідженні з розрахунком дози на масу тіла і 1,8 дня — у дослідженні з фіксованою дозою, а для філграстиму — 1,8 і 1,6 дня відповідно. Однак частота ФН становила 11% серед пацієнтів, які отримували пегфілграстим, порівняно з 19% в групі філграстиму. У цьому дослідженні зареєстровано зниження ризику ФН у групі пегфілграстиму на 42%, доказового пояснення якому поки не знайдено, що стало несподіваним результатом вищенаведених досліджень. Клінічну ефективність пегфілграстиму продемонстровано не тільки у хворих, які отримували мієлотоксичну терапію (доцетаксел + доксорубіцин), але і при терапії істотно меншої інтенсивності. У плацебо-контрольованому дослідженні С.Л. Vogel та співавторів показано, що пегфілграстим (фіксована доза 6 мг одноразово на 2-й день після ХТ) достовірно знижує частоту ФН (1 проти 17%), тривалість госпіталізації з приводу ФН (1 проти 14%) і тривалість внутрішньовенної антибактеріальної

терапії (2 проти 10%) у хворих на РГЗ, які отримували монотерапію доцетакселом 100 мг/м² кожні 3 тиж [11].

Опубліковано результати рандомізованого дослідження, в якому вивчали ефективність профілактики ФН у хворих на РГЗ, які отримували мієлотоксичну ад'ювантну терапію доксорубіцином (50 мг/м²), доцетакселом (75 мг/м²) і циклофосфамідом (500 мг/м²), асоційовану з високим ризиком агранулоцитозу і ФН. Для профілактики розвитку інфекції пацієнткам призначали або ципрофлоксацин в 5–14-й дні циклу ХТ, або 6 мг пегфілграстиму на 2-й день циклу, або пегфілграстим + ципрофлоксацин, або стандартний Г-КСФ (філграстим або ленограстим) у 5–10-й дні циклу. Виявилося, що пегфілграстим був більш ефективним, ніж стандартні Г-КСФ (1 проти 5% ФН), і значно ефективнішим у попередженні ФН, ніж один ципрофлоксацин [33, 34].

Другою категорією пацієнтів, у яких Г-КСФ досліджувалися досить широко, були хворі на злоякісні лімфоми. Такі пацієнти отримують більш мієлотоксичні режими ХТ, ніж хворі на РГЗ, і ймовірність розвитку глибокого агранулоцитозу посилюється у них частим пухлинним ураженням кісткового мозку. 162 пацієнти з неходжкінською лімфомою (дослідження С. Gisselbrecht та співавторів), які отримували ХТ за схемою VAPEC-B (доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, етопозид, метотрексат, преднізолон), були рандомізовані на отримання плацебо або Г-КСФ (ленограстим). Протягом 4 курсів лікування медіана тривалості глибокої нейтропенії була в кілька разів нижчою в групі хворих, які отримували КСФ. Це призвело до зниження частоти розвитку інфекції (18,5 проти 34%; p<0,05), тяжкої інфекції (25 проти 49%; p<0,001), тривалості госпіталізації (5,3 дні проти 10 днів; p<0,05) і тривалості антибіотикотерапії (6 проти 11,8 днів; p<0,002) [32].

У кількох дослідженнях показано, що у пацієнтів із лімфомами пегфілграстим у фіксованій дозі 6 мг показав ідентичну філграстиму активність щодо скорочення тривалості глибокого агранулоцитозу як після курсів терапії першої лінії (СНОР), так і після протирецидивної терапії (ESHAP). Водночас різниці в частоті розвитку ФН, на відміну від хворих на РГЗ, у цих дослідженнях не відзначено [35].

Прогноз для пацієнтів із неходжкінськими лімфомами може бути істотно покращено при застосуванні дозоінтенсивних режимів ХТ. Природно, що ризик розвитку тяжкої нейтропенії та нейтропенічної інфекції при такій тактиці істотно зростає, і надійна профілактика нейтропенії потенційно здатна значно поліпшити переносимість такої ХТ. У дослідженні із залученням 31 па-

цієнта з лімфомами проміжного ступеня злоякісності профілактика із застосуванням пегфілграстиму дозволила виконати в строк більше 90% запланованих курсів СНОР + ритуксимаб. Аналогічні результати були отримані щодо дозоінтенсивного режиму ВЕАСОРР-14 у пацієнтів з лімфоною Ходжкіна [35].

До останнього часу залишалося відкритим питання про те, наскільки КСФ, що дозволяють підтримувати заплановану інтенсивність ХТ, поліпшують довготривалі результати лікування. Вплив профілактичного призначення мієлоцитокинів на виживаність оцінювали в багатьох роботах. Метааналіз 25 рандомізованих контрольованих досліджень був проведений Н. Kudereg та співавтори [19]. У ці дослідження сумарно були включені 6058 і 6746 пацієнтів відповідно, які отримували ХТ з первинною профілактикою Г-КСФ або без неї. При середньому терміні спостереження 60 міс 1845 випадків смерті зареєстровано в групі хворих, які отримували Г-КСФ, і 2099 випадків — у контрольній групі. Зниження смертності відзначено у великих дослідженнях ($p=0,05$) і дослідженнях, в яких проводили ХТ із більшою інтенсивністю ($p=0,012$). Абсолютне зниження летальності в групі хворих на РГЗ становило 3,40% (95% ДІ 2,01–4,80%; $p<0,001$). Водночас у низці досліджень було показано підвищення ризику розвитку гострого мієлолейкозу або мієлодиспластичного синдрому у жінок, що отримували ад'ювантну ХТ з приводу РГЗ з підтримкою мієлоцитокинами. Можливо, це пов'язано з призначенням їм більш високих доз цитостатиків порівняно з пацієнтами, що не одержували мієлоцитокинів. У дослідженнях, в яких хворі одержували ХТ зі скороченими інтервалами і Г-КСФ, а сумарна доза цитостатиків відповідала режимам зі стандартними інтервалами без Г-КСФ, не продемонстровано відмінностей у ризику розвитку лейкозу [35], що дозволило зробити висновок про те, що підвищення ризику лейкозів швидше пов'язано з підвищенням сумарної дози цитостатичних препаратів, а не з дією Г-КСФ. У кожному разі абсолютний ризик цього ускладнення є низьким (1,8% — у групі Г-КСФ порівняно з 0,7% — у групі без застосування мієлоцитокинів протягом 48 міс спостереження), а отже, переваги від профілактичного призначення мієлоцитокинів за показниками загальної виживаності в декілька разів перевершують можливість її зниження внаслідок ускладнень.

Широкому застосуванню мієлоцитокинів для профілактики нейтропенії та інфекції після ХТ перешкоджає їхня висока вартість. Для оптимізації призначення КСФ розробляються моделі виявлення груп високого ризику, що дозволяють зробити призначення Г-КСФ цільо-

вим, скоротивши групу профілактики за рахунок виключення пацієнтів із малою вірогідністю розвитку ускладнень зазначеної групи. Відповідно до сучасних рекомендацій, опублікованих експертами Американського товариства клінічних онкологів (American Society of Clinical Oncology — ASCO) і Європейської організації з вивчення і лікування раку (European Organisation for Research and Treatment of Cancer — EORTC), визначено такі показання до профілактичного застосування Г-КСФ в онкологічних хворих із немієлоїдними пухлинами [9, 10]:

1. Застосування режиму ХТ, асоційованого з ризиком ФН (>20%).

2. Індивідуальний ризик ФН (>20%) при режимах ХТ з ризиком ФН (10–20%).

3. Використання інтенсивної ХТ.

До факторів ризику розвитку ФН належать:

- вік старше 65 років;
- ФН в анамнезі;
- поганий клінічний стан та знижене харчування;
- цитопенії, що пов'язані з ураженням кісткового мозку;
- III–IV стадія захворювання;
- супутні захворювання: серцева, ниркова або печінкова дисфункція;
- жіноча стать;
- активна інфекція (рисунк).

В Україні зареєстровано такі показання до призначення Г-КСФ:

1. Нейтропенія, ФН у хворих, які одержують інтенсивну мієлосупресивну цитотоксичну ХТ з приводу злоякісних захворювань (за винятком хронічного мієлолейкозу та мієлодиспластичного синдрому), а також нейтропенія та її клінічні наслідки у хворих, що одержують мієлоаблятивну терапію з наступною аlogenною чи аутологічною трансплантацією кісткового мозку.

2. Мобілізація периферичних стовбурових клітин крові.

3. Тяжка вроджена, періодична або ідіопатична нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) у дітей і дорослих із тяжкими або рецидивуючими інфекціями в анамнезі.

4. Стійка нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) у пацієнтів із розгорнутою стадією ВІЛ-

інфекції для зниження ризику бактеріальних інфекцій у разі неефективності інших методів лікування.

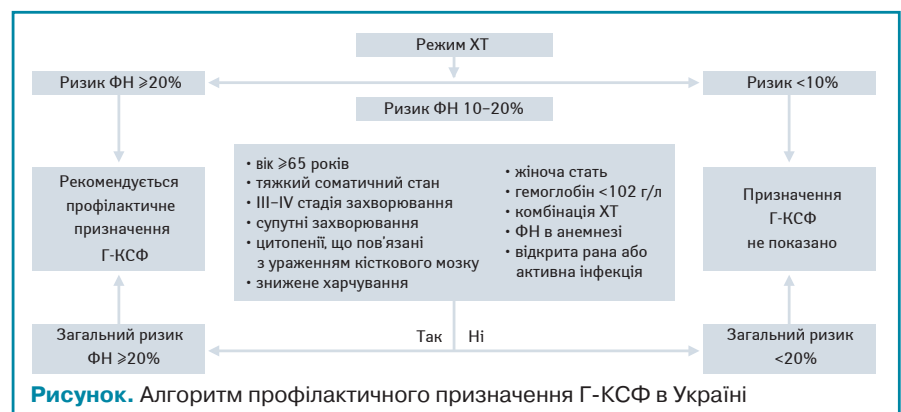
Рекомендовані дози для дорослих становлять 5 мг/кг/добу для Г-КСФ або 150 мг/м²/добу підшкірно для ГМ-КСФ, крім мобілізації стовбурових клітин. Для мобілізації стовбурових клітин застосовують дозу 10 мг/кг/добу підшкірно протягом 5–7 днів. Для зручності використання існує дві форми випуску Г-КСФ — 0,3 МО та 0,48 МО в одному флаконі. Початок терапії — не раніш ніж через 24 год після ХТ. Тривалість лікування КСФ слід продовжувати, доки абсолютна кількість нейтрофілів гранулоцитів не досягне 10 000/мл. Доза пегфілграстиму не залежить від маси та площі тіла, є стандартною і становить 6 мг однократно після курсу поліхіміотерапії.

ВИСНОВКИ

У сучасній онкологічній практиці більшість пацієнтів із солідними пухлинами не отримують КСФ із профілактичною метою. Рекомендується проводити збалансовану клінічну оцінку потенційного ризику/переваг, пов'язаних із ХТ, для визначення ризику розвитку ФН та її ускладнень у конкретного пацієнта і вирішення питання щодо профілактичного застосування КСФ.

Необхідна адаптована (залежно від ризику) стратегія застосування КСФ на підставі призначеного режиму ХТ, факторів, наявних у пацієнта, і мети лікування (радикальне, паліативне). Рутинне профілактичне використання КСФ рекомендується хворим із високим ризиком (>20%) розвитку ФН або пов'язаних із нею ускладнень. Профілактика КСФ зменшує витрати на лікування в результаті запобігання госпіталізації з приводу ФН.

При проміжному ризик розвитку ФН (10–20%) профілактику КСФ слід розглядати залежно від мети лікування і наявності або відсутності переваг. Якщо жодних клінічних показань для використання з профілактичною метою КСФ немає, то враховуються лише економічні міркування. Для хворих



Рисунк. Алгоритм профілактичного призначення Г-КСФ в Україні

із низьким ризиком (<10%) рутинне застосування КСФ для профілактики не рекомендується.

У хворих, що спочатку належали до групи низького ризику розвитку ФН, але мали глибоку нейтропенію або ФН на фоні ХТ, слід розглядати питання про використання КСФ (вторинна профілактика).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lyman G.H., Lyman C.H., Agboola O. (2005) Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*, 10: 427–437.
2. Klastersky J. (1998) Current attitudes for therapy of febrile neutropenia with consideration to cost-effectiveness. *Curr. Opin. Oncol.*, 10(4): 284–290.
3. Kuderer N., Dale D., Crawford J. et al. (2006) Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*, 106: 2258–2266.
4. Shayne M., Crawford J., Dale D. et al. (2006) For the ANC Study Group: predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.*, 100: 255–262.
5. Skipper H.E. (1971) Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. *Cancer*, 28: 1479.
6. Dale D., Crawford J., Lyman G. (2001) Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review. *Proceedings Amer. Society Clin. Oncol.*, 20: 410a. Abstract.
7. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. et al. (2005) 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ*, 330: 217–222.
8. Crivellari D., Bonetti M., Castiglione-Gertsch M. et al. (2000) Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J. Clin. Oncol.*, 18(7): 1412–1422.
9. Dees E.C., O'Reilly S., Goodman S.N. et al. (2000) A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer. Invest.*, 18(6): 521–529.
10. Caggiano V., Weiss R.V., Rickert T.S., Linde-Zwirble W.T. (2005) Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*, 103: 1916–1924.
11. Vogel C.L., Wojtukiewicz M.Z., Carroll R.R. et al. (2005) First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer:

- a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J. Clin. Oncol.*, 23(6): 1178–84.
12. Bronchud M.H., Potter M.R., Morgenstern G. et al. (1988) *In vitro* and *in vivo* analysis of the effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients. *Br. J. Cancer*, 58(1): 64–69.
13. Stoppa A.M., Blaise D., Viens P. et al. (1993) Hematopoietic growth factors. *Presse Med.*, 22(10): 487–490.
14. Lyman G.H., Kuderer N.M., Djulbegovic B. (2002) Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensified cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am. J. Med.*, 112: 406–411.
15. Clark O.A.C., Lyman G., Castro A.A. et al. (2008) Colony-stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia [Review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.].
16. Crawford J., Ozer H., Stoller R. et al. (1991) Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 325(3): 164–170.
17. Balducci L., Yates J. (2000) General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)*, 14(11A): 221–227.
18. Molineux G. (2004) The design and development of pegfilgrastim (PEGmHUG-CSF, Neulasta). *Curr. Pharm. Des.*, 10: 1235–1244.
19. Johnston E., Crawford J., Blackwell S. et al. (2000) Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 18(13): 2522–2528.
20. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. Intern. Med.*, 151: 264–269.
21. Kuderer N., Dale D., Crawford J., Lyman G. (2007) Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J. Clin. Oncol.*, 25: 3158–3171.
22. Pinto L., Liu Z., Doan Q. (2007) Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.*, 23: 2283–2295.
23. Vogel C., Wojtukiewicz M., Carroll R. et al. (2005) First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III Study. *J. Clin. Oncol.*, 23: 1178–1184.
24. Balducci L., Al-Halawani H., Charu V. et al. (2007) Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist*, 12: 1416–1424.
25. Romieu G., Clemens M., Mahlberg R. (2007) Pegfilgrastim supports delivery of FEC-100 chemotherapy in elderly patients with high risk breast cancer:

- a randomized phase 2 trial. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 64: 64–72.
26. Chevallier B., Chollet P., Merrouche Y. et al. (1995) Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 13: 1564–1571.
27. Bui B.N., Chevallier B., Chevreau C. et al. (1995) Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J. Clin. Oncol.*, 13: 2629–2636.
28. Gisselbrecht C., Haioun C., Lepage E. et al. (1997) Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk. Lymphoma*, 25(3–4): 289–300.
29. Gebbia V., Valenza R., Testa A. et al. (1994) A prospective randomized trial of thymopentin versus granulocyte-colony stimulating factor with or without thymopentin in the prevention of febrile episodes in cancer patients undergoing highly cytotoxic chemotherapy. *Anticancer. Res.*, 14: 731–734.
30. Gebbia V., Testa A., Valenza R. et al. (1993) A prospective evaluation of the activity of human granulocyte-colony stimulating factor on the prevention of chemotherapy-related neutropenia in patients with advanced carcinoma. *J. Chemother.*, 5: 186–190.
31. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. 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. *J. Clin. Oncol.*, 25(21): 3158–3167.
32. Balducci L., Yates J. (2000) General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)*, 14(11A): 221–227.
33. Buchner A., Elsasser R., Bias P. et al. (2014) A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of lipegfilgrastim (XM22) in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy. *Breast Cancer Res. Treat.*, 148(1): 107–16.
34. Bondarenko I., Gladkov O.A., Elsaesser R. et al. (2013) Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*, 13: 386.
35. Intratumorchai T., Sutheesophon J., Sutcharitchan P., Swasdikul D. (2000) A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 37(3–4): 351–36.

Использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов при проведении противоопухолевой терапии

И.А. Крячок, И.Б. Титorenко

Национальный институт рака, Киев

Резюме. С целью повышения эффективности противоопухолевой терапии разрабатываются и применяются все более агрессивные схемы лучевого и химиотерапевтического лечения. Однако интенсификация основной терапии приводит к развитию выраженных осложнений, которые, в свою очередь, препятствуют ее проведению в оптимальном режиме, снижая эффективность и ухудшая качество жизни пациентов. Внедрение в клиническую практику рекомбинантных форм гранулоцитарного колониестимулирующего фактора позволило решить ряд важных проблем в лечении и профилактике нейтропении и ее осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями.

Ключевые слова: опухолевое заболевание, полихимиотерапия, нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Granulocyte colony stimulating factor use during anticancer therapy

I.A. Kriachok, I.B. Tytorenko

National Cancer Institut, Kyiv

Summary. With the aim of increasing the effectiveness of anticancer therapy more aggressive radio- and chemotherapy is developing using. However, intensification of primary treatment leads to the development of severe complications, which in turn, head off the implementation of treatment in optimal regimens. This factors are reducing efficiency of therapy and worsen the quality of patient's life. The introduction of the recombinant forms of granulocyte colony-stimulating factors has allowed to solve a lot of problems in the treatment and prevention of neutropenia and its complications in patients suffering from neoplastic diseases.

Key words: tumor disease, chemotherapy, neutropenia, granulocyte colony-stimulating factors.