

Санкт-Петербургский  
клинический центр  
передовых медицинских  
технологий

# Колониестимулирующие факторы В ОНКОЛОГИИ

Д-р мед. наук, проф. Э.И. Подольцева

*Применение КСФ у онкогематологических больных рекомендуется в следующих ситуациях:*

- 1. Ожидаемый эпизод фебрильной нейтропении после химиотерапии составляет >40% у пациентов без предшествующей химиотерапии.*
- 2. Фебрильная нейтропения имела место в предыдущем цикле химиотерапии больного, что привело к нежелательному сокращению доз.*
- 3. Для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток перед их забором.*
- 4. После миелоаблативной химиотерапии и инфузии аутологичного костного мозга.*
- 5. У пожилых больных с острым лимфобластным лейкозом после завершения индукционной химиотерапии.*
- 6. У пациентов, получающих относительно немиелосупрессивные режимы, но с высокой степенью риска развития фебрильной нейтропении из-за пораженного костного мозга или сочетанной патологии.*

Основной проблемой химиотерапии злокачественных новообразований является токсичность. Все цитостатические препараты обладают токсичностью, что обусловлено их недостаточной избирательностью действия в отношении опухолевой ткани. Быстропролиферирующие опухолевые клетки под воздействием противоопухолевых препаратов повреждаются в большей степени, чем нормальные. Однако пролиферативная активность гемопоэтических клеток, также как и большинства опухолевых клеток, – высокая. Поэтому одним из неблагоприятных клинических проявлений цитостатической терапии, представляющих угрозу для жизни больного, является миелотоксичность. Для профилактики и купирования костномозговой недостаточности применяют гемопоэтические факторы роста [26].

Гемопоэтические факторы роста – это большое «семейство» цитокинов, ответственных за регуляцию пролиферации, дифференцировки и функциональные особенности всех ростков гемопоэза. К настоящему времени выделено более 20 таких цитокинов, воздействие некоторых из них оценено в клинических испытаниях последнего десятилетия.

Многие из этих цитокинов играют важную роль не только в гемопоэзе, но и в других биологических процессах, например, в иммуномодуляции, в острых воспалительных реакциях. В то же время часть из этих цитокинов выполняет функции аутокринных или паракринных факторов роста опухоли. Более того, известны также ингибиторы гемопоэза, которые играют важную роль в патогенезе заболеваний. Некоторые из таких цитокинов апробированы в клинических испытаниях в качестве препаратов, снижающих количество активно делящихся гемопоэтических клеток до введения цикло- и фазоспецифичной химиотерапии.

Наиболее известные из гемопоэтических факторов роста, зарегистрированные для использования в клинической практике во всем мире: колониестимулирующие факторы (КСФ) – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и грануломоноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

Показания для назначения Г-КСФ и ГМ-КСФ могут быть различными при использовании стандартных и высоких доз химиопрепаратов.

## СТАНДАРТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

При стандартной химиотерапии возможно первичное применение КСФ для профилактики нейтропении, которая определялась после проведенного первого курса химиотерапии. Вторичное использование КСФ подразумевает назначение препарата во время курса химиотерапии, осложнившегося тяжелой миелосупрессией с целью купирования осложнений и избежания необходимости редуцирования доз цитостатических препаратов. И, наконец, Г-КСФ и ГМ-КСФ используют после курса химиотерапии в лечении фебрильной нейтропении для снижения ее продолжительности и осложнений.

Однако строгих рекомендаций для назначения КСФ при проведении стандартной химиотерапии к настоящему времени не разработано из-за отсутствия результатов рандомизированных клинических испытаний. Поэтому в мире по-разному относятся к назначению Г-КСФ и ГМ-КСФ при проведении химиотерапии в стандартных дозах. Так, в Северной Америке врачи частной практики значительно более широко используют эти препараты по сравнению с государственными учреждениями здравоохранения и академическими институтами, что в большей степени обусловлено финансовыми причинами [4].

## ПЕРВИЧНОЕ ИЛИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СТИМУЛЯТОРОВ ГРАНУЛОПОЭЗА

Из ретроспективного анализа результатов химиотерапии известно, что эффективность ее обратно коррелирует со снижением доз препаратов. Уменьшение доз пре-

паратов в стандартных курсах химиотерапии, как правило, обосновано и обусловлено различными причинами, в том числе и миелосупрессией. Следует помнить, что наиболее применяемые стандартные режимы химиотерапии опухолей разработаны в период до появления гемопоэтических факторов роста в клинической практике и характеризуются безопасностью и хорошей переносимостью большинством больных. Частота тяжелых инфекционных осложнений с летальным исходом чрезвычайно низкая и колеблется от 0 до 3% при таких режимах химиотерапии, как CAF [5], ВЕР [20], M-VAC [17], СНОР [10], CDDP/CTX [1].

Рекомендацией по использованию онкологами Г-КСФ или ГМ-КСФ могут быть индивидуальные показания для пациентов с высоким риском миелосупрессии стандартными дозами цитостатиков с целью избежать редукции режима химиотерапии и снижения эффективности.

К этой группе относятся пациенты с пораженным костным мозгом вследствие опухолевой инфильтрации, предшествующих курсов радио- и/или химиотерапии или поражения конкурирующим заболеванием, а также иммуносупрессированные больные. Так, у пациентов с неходжкинской лимфомой курс СНОР значительно чаще осложняется фебрильной нейтропенией (67%) по сравнению с СНОР+ГМ-КСФ (27%) [14]. С целью предупреждения развития фебрильной нейтропении у больных с неходжкинскими лимфомами после СНОР N. Weiner и соавт. [27] предложили использовать прогностическую модель для идентификации больных с высоким риском нейтропении еще до начала химиотерапии. В результате исследования и проспективного наблюдения за 71 больным ими были выделены основные признаки, достоверно коррелирующие с риском фебрильной нейтропении и ее осложнений: мужской пол, возраст старше 65 лет, поражение костного мозга, поверхность тела, равная или менее 1,8 м<sup>2</sup>, распространенный опухолевый процесс (III–IV стадия). Эти признаки были дополнены еще одним: снижением абсолютного количества нейтрофилов в крови  $\leq 0,25 \times 10^9/\text{л}$  в период первого цикла химиотерапии.

Исследовательская группа лимфом высокой степени злокачественности (High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group) на основании собственной большой базы данных (571 больной) также выделила прогностические факторы для гематологической токсичности химиотерапии [16]. Авторами была установлена корреляция нескольких признаков, ассоциирующихся с лейкопенией, тромбоцитопенией и анемией вследствие токсического воздействия химиопрепаратов: это – высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), низкий индекс Карновского (ослабленное общее состояние) и возраст старше 60 лет.

Отмеченные признаки полезно учитывать в практической деятельности, так как это помогает индивидуально для каждого пациента решать вопрос о профилактическом назначении Г-КСФ и ГМ-КСФ и проводить адекватную химиотерапию без снижения доз цитостатических препаратов и, следовательно, без снижения эффективности лечения.

Известно, что у пожилых больных в результате индукционной стандартной химиотерапии развивается

длительная миелосупрессия, которая ограничивает введение адекватных доз химиопрепаратов. Согласно данным G.Donnely и соавт. [8], применение у пожилых пациентов с неходжкинской лимфомой рекомбинантного Г-КСФ позволило проводить химиотерапию без редуктирования доз и добиться увеличения частоты полных ремиссий и длительной безрецидивной и общей выживаемости. Аналогичные результаты были получены и при лечении больных старше 55 лет с острым нелимфобластным лейкозом с использованием КСФ [13], при этом значительно сократилась продолжительность тяжелой нейтропении, а, следовательно, и частота угрожающих жизни инфекционных осложнений. *Риск инфекционных осложнений, обусловленных миелосупрессией вследствие противоопухолевой терапии, связан с глубиной и продолжительностью нейтропении.* Рандомизированные исследования продемонстрировали 50% снижение частоты фебрильной нейтропении при введении КСФ в комбинации с химиотерапией у больных с мелкоклеточным раком легкого [6], что, как правило, уменьшало частоту тяжелых инфекционных осложнений [23].

### **ВТОРИЧНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КСФ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭПИЗОД ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ**

Эффективность вторичной профилактики фебрильной нейтропении Г-КСФ у пациентов с мелкоклеточным раком легкого подтверждена результатами плацебо-контролируемого исследования [6].

В этом исследовании пациенты с фебрильной нейтропенией в анамнезе получали Г-КСФ в следующем цикле химиотерапии. Больные в плацебо-группе, получавшие Г-КСФ во втором цикле химиотерапии, имели более короткий период нейтропении и меньшую частоту фебрильной нейтропении. Те больные, которые продолжали получать плацебо во втором цикле, имели такой же уровень фебрильной нейтропении, как и во время первого цикла, в то время как частота фебрильной нейтропении была ниже.

Снижение риска осложнений фебрильной нейтропении во время второго цикла, по-видимому, обусловлено уменьшением опухолевой массы, как в костном мозге, так и экстрамедуллярно, и улучшением общесоматического статуса пациентов.

Вторичное использование КСФ может предполагаться в тех случаях, когда длительная фебрильная нейтропения обуславливает значительную редукцию доз или задержку начала химиотерапии, что может отразиться на результатах химиотерапии.

### **ПРИМЕНЕНИЕ КОЛОНИСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ С ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЬЮ**

К настоящему времени известен ряд исследований по применению КСФ в комбинации с антибиотиками у больных с фебрильной нейтропенией [3, 18, 19].

Полученные результаты не подтверждают сложившееся представление о необходимости добавления КСФ к антибактериальной терапии. Однако некоторые пациенты с прогностическими признаками клинического ухудшения все же нуждаются в назначении КСФ. Эти прогностические факторы включают пневмонию, гипо-

тензию, полиорганную недостаточность, грибковую инфекцию и ожидаемый длительный период тяжелой нейтропении. Применение КСФ вместе с антибиотиками у этих больных возможно по конкретным показаниям.

В некоторых клинических исследованиях было также изучено использование КСФ у больных с афебрильной нейтропенией [11, 12]. Несмотря на то, что продолжительность нейтропении III–IV степени была укорочена при применении КСФ, существенного различия в других важных клинических параметрах – сроках госпитализации, продолжительности антибактериальной терапии, количестве положительных микробиологических высевов из крови – в группах больных с КСФ и плацебо не было получено. Таким образом, использование КСФ у таких больных не может быть обязательной рекомендацией.

### **ПРИМЕНЕНИЕ КСФ ПРИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИЛИ ИНТЕНСИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

При проведении высокодозных химиотерапевтических режимов, не требующих трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, обязательно применение КСФ у пациентов с высокой вероятностью (>40%) глубокой нейтропении (III–IV степени).

Многочисленные режимы высокодозной химиотерапии носят миелоаблативный характер и требуют поддержки гемопоэтическими стволовыми клетками. При этом применение КСФ после трансплантации аутологичного костного мозга, как показано многочисленными исследованиями, приводит к укорочению продолжительности нейтропении, а у некоторых больных и к снижению длительности антибактериальной терапии и сроков госпитализации [15, 21, 22].

Кроме того, КСФ успешно используются для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови как при аутологичной, так и при аллогенной трансплантации. Введение Г-КСФ или ГМ-КСФ в течение 4–7 дней позволяет получить достаточное для одной или двух трансплантаций количество гемопоэтических стволовых клеток периферической крови. При аутологичной трансплантации забор гемопоэтических стволовых клеток периферической крови может быть выполнен через 7–12 дней после завершения химиотерапии с последующей стимуляцией КСФ. В таком

случае проведенная до забора химиотерапия позволяет повысить содержание гемопоэтических стволовых клеток в крови и снизить риск их контаминации опухолевыми клетками.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови способствует более быстрому восстановлению нейтрофилов и тромбоцитов по сравнению с трансплантацией костного мозга [9], что положительно сказывается на стоимости лечения [24].

Введение КСФ после инфузии гемопоэтических стволовых клеток периферической крови приводит к еще большему укорочению периода нейтропении, но существенно не снижает продолжительность антибактериальной терапии или периода госпитализации больных.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Основные рекомендации для применения КСФ у онкологических больных были определены еще в 1994 г. в Guidelines of American Society of Clinical Oncology [2] и были обновлены в 1996 г. [25]. С этого времени не было опубликовано новых данных, которые бы упразднили или изменили эти рекомендации. Более того, последние рекомендации группы экспертов из EORTC [7] по использованию КСФ поддерживают ранее обозначенные по основным позициям и поэтому могут быть рекомендованы практическим врачам.

Применение КСФ у онкогематологических больных рекомендуется в следующих ситуациях:

1. Ожидаемый эпизод фебрильной нейтропении после химиотерапии составляет >40% у пациентов без предшествующей химиотерапии.
2. Фебрильная нейтропения имела место в предыдущем цикле химиотерапии больного, что привело к нежелательному сокращению доз.
3. Для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток перед их забором.
4. После миелоаблативной химиотерапии и инфузии аутологичного костного мозга.
5. У пожилых больных с острым нелимфобластным лейкозом после завершения индукционной химиотерапии.
6. У пациентов, получающих относительно немиелосупрессивные режимы, но с высокой степенью риска развития фебрильной нейтропении из-за пораженного костного мозга или сочетанной патологии.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Alberts D.S., Green S., Hannigan E.V. et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV Ovarian cancer//*J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 706–717.
2. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines// 1994. – Vol. 12. – P. 2471–2508.
3. Anaissie E., Vartivarian S., Bodey G.P., et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte macrophage colony stimulating factor (E. coli derived) in cancer patients with neutropenia//*Amer. J. Med.* – 1996. – Vol. 100. – P. 17–23.
4. Bennett C.L., Smith T.J., Weeks J.C. et al. Use of hematopoietic colony-stimulating factors: the American society of clinical oncology survey// *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 2511–2520.

5. Budman D.R., Korzun A.H., Aisner J. et al. A feasibility study of intensive CAF as outpatient adjuvant therapy for stage II breast cancer in cooperative group: CALGB 8443// *Cancer. Invest.* – 1990. – Vol. 8. – P. 571–575.
6. Crawford J.E., Ozer H., Stooler R. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer (4-metHuG-CSF)// *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 164–170.
7. Croockewit A.J., Bronchud M.H., Aapro M.S. et al. A European perspective on hematopoietic growth factors in *Haemato-Oncology: Report of an expert meeting of the EORTC// Europ. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 33. – P. 1732–1746.
8. Donnelly G.B., Glassman J., Long C. et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) may improve disease outcome in elderly patients with large cell lymphoma (LCL) treated with CHOP// *Blood.* – 1998. – Vol. 92, N10. – Abstr. 2564. – P. 622a.
9. Faucher C., le Corrolier A.G., Blaise D. et al. Comparison of G-CSF primed peripheral blood progenitor cells and bone marrow auto transplantation: clinical assessment and cost effectiveness// *Bone Marrow Transplant.* – 1994. – Vol. 14. – P. 895–901.
10. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphomas// *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 1002–1006.
11. Galanis E., Hartmann L.C., Habermann T.M. et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy induced afebrile neutropenia// *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1776–1780.
12. Gerhartz H.H., Stern A.C., Wolf-Horung B. et al. Intervention treatment of established neutropenia with human recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) in patients undergoing cancer chemotherapy// *Leuk. Res.* – 1993. – Vol. 17. – P. 175–185.
13. Heil G., Hoelzer D., Sanz M.A. et al. A randomized, double blind, placebo controlled, phase III study of Filgrastim in remission induction and early consolidation therapy for adults with de-novo acute myeloid leukemia// *Blood.* – 1994. – Vol. 86. – P. 1053.
14. Kaplan L.D., Kahn J.O., Crowe F. et al. Clinical and virological effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients receiving chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial// *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 929–940.
15. Kennedy M.J., Davis J., Passos-Coelho J. et al. Administration of human recombinant granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) accelerates granulocyte recovery following high dose chemotherapy and autologous marrow transplantation with 4-hydroperoxy cyclophosphamide-purged marrow in women with metastatic breast cancer// *Cancer Res.* – 1993. – Vol. 53. – P. 5424–5428.
16. Kloess M., Wunderlich A., Pfreundschuh M. et al. Prognostic factors for hematotoxicity of CHOP-like multicycle chemotherapy in aggressive NHL// *Blood.* – 1998. – Vol. 92, N:10. – Abstr. 362. – P. 89a.
17. Locher P.J., Einhorn L.H., Elson P.J. et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study// *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 1066–1073.
18. Maher D.W., Lieschke G.I., Green M. et al. Filgrastim in patients with chemotherapy induced febrile neutropenia: a double blind, placebo controlled trial// *Ann. Int. Med.* – 1994. – Vol. 121. – P. 492–501.
19. Mayordomo J.L., Rivera F., Diaz-Puente M.T. et al. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony stimulating factors// *J. Nat. Cancer Inst.* – 1995. – Vol. 87. – P. 807–808.
20. Nichols C.R., Williams S.D., Loehrer P.J. et al. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor risk germ cell tumors. A Southeastern Cancer Study Group and Southwestern Oncology Study Group protocol// *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 1163–1172.
21. Schmitz N., Dreger P., Zander A.R. et al. Results of randomized, controlled, multi-center study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation// *Bone Marrow Transplant.* – 1995. – Vol. 15. – P. 261–266.
22. Toeh G.K.H., Tan P.H.C., Goh Y.T. Granulocyte colony-stimulating factor significantly influences neutrophil recovery and duration of hospitalization in bone marrow transplantation// *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 1994. – Vol. 23. – P. 823–827.
23. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy// *Europ. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 29A. – P. 319–324.
24. Uyl-de Groot C.A., Richel D.J., Rutten F.F.H. Peripheral blood progenitor cells transplantation mobilized by r-metHuG-CSF (filgrastim): a less costly alternative to autologous bone marrow transplantation// *Europ. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 30A. – P. 1631–1635.
25. Update of recommendations for the use of hemopoietic colony stimulating factors: evidence based clinical practice guidelines// *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1957–1960.
26. Wagstaff J. The use of haematopoietic growth factors// *Educational book of 23<sup>rd</sup> ESMO congress, 1998.* – P. 115–120.
27. Weiner N., Fridman M., Steinberg D, Sparks J. et al. A model to predict chemotherapy related neutropenic events in intermediate and high grade lymphoma (IHL) patients (PTS)// *Blood.* – 1998. – Vol. 92, N10. – Abstr. 2564. – P. 622a.