

Городская больница № 31,
Санкт-Петербург

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ

М.Б. Белогурова

Одним из основных осложнений химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей является миелосупрессия. Идея использования в клинической практике различных ростовых факторов, таких, например, как миелоидные КСФ и эритропоэтин преследует цель уменьшить опасные последствия миелосупрессии.

Гемопоз – это непрерывный процесс пролиферации и дифференцировки стволовых гемопоэтических клеток и клеток-предшественниц разных линий в форменные элементы периферической крови. Этот процесс регулируется действием различных ростовых факторов (РФ), которые могут быть разделены на «ранние», действующие на ранних этапах кроветворения [интерлейкин-3 (ИЛ-3), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-11 (ИЛ-11), фактор стволовой клетки, и flt3-лиганд, и «поздние», действующие преимущественно на клетки-предшественницы конкретной гемопоэтической линии [гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и эритропоэтин (ЭПО)].

В норме гомеостаз поддерживает число эритроцитов, тромбоцитов, зрелых миелоидных и моноцитарных клеток в пределах нормальных возрастных границ. Уменьшение количественного содержания этих клеток (например, в результате химиотерапии) компенсаторно активирует физиологические механизмы для восстановления нормальных значений. В обычных условиях жизнедеятельности уровень гемопоэтических факторов в сыворотке крови довольно низок, но их содержание может резко повышаться в ответ на специфические стимулы, такие как стрессы различного происхождения (в том числе инфекции), или при значительном снижении количества клеток, регулируемых конкретным РФ. Сывороточный уровень Г-КСФ контролируется скоростью его образования и распада. Липополисахариды, продуцируемые рядом патогенных бактерий, увеличивают уровень продукции РФ и Г-КСФ в том числе. В то время как нормальная концентрация Г-КСФ в сыворотке составляет 25 пг/мл, у больных с тяжелыми инфекциями и у пациентов после ТПСК его уровень может достигать 1000 пг/мл и выше. Напротив, при высоком уровне нейтрофилов увеличивается распад фактора роста.

В настоящее время известно более 20 РФ, но в клинической практике достаточно широко пока используются четыре: Г-КСФ, ГМ-КСФ, ЭПО и ИЛ-2.

Одним из основных осложнений химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей является миелосупрессия. Идея использования в клинической практике различных РФ, таких, например, как миелоидные КСФ и эритропоэтин, преследует цель уменьшить опасные последствия миелосупрессии.

Миелоидные факторы

Г-КСФ – это белок, состоящий из 207 аминокислот. Он синтезируется моноцитами, фибробластами, клетками мезотелия и эндотелия. Г-КСФ стимулирует колониобразование и ускоряет созревание гранулоцитов и индуцирует их выброс из костного мозга в периферическую кровь; воздействуя на зрелые гранулоциты путем увеличения экспрессии хемотаксических рецепторов, увеличивает их фагоцитарную и цитотоксическую активности, вызывает массивный выброс в периферическую кровь ранних полипотентных предшественников гемопоза (стволовых клеток). Г-КСФ обладает синергизмом действия с ГМ-КСФ и ИЛ-3.

ГМ-КСФ – гликозилированный белок, состоящий из 127 аминокислот. Синтез ГМ-КСФ осуществляется лимфоцитами (как В так и Т), моноцитами, тучными, мезотелиальными и эндотелиальными клетками, фибробластами. ГМ-КСФ стимулирует пролиферацию и дифференцировку гранулоцитов и моноцитов, усиливает фагоцитарную и цитотоксическую активность гранулоцитов и эозинофилов, также увеличивает продукцию тромбоцитов, индуцирует синтез фактора некроза

опухоли (ФНО-альфа), ИЛ-1 и ИЛ-6. Обладает синергизмом с Г-КСФ и ЭПО.

Больные с нейтропенией предрасположены к возникновению инфекций в связи с отсутствием гранулоцитов, нарушением целостности и защитных свойств естественных барьеров (кожи, слизистых оболочек) в сочетании с контаминацией микроорганизмами. Частота и тяжесть развивающихся инфекционных осложнений прямо пропорциональны длительности и степени нейтропении. Меры профилактики фебрильной нейтропении (ФН) остаются весьма ограниченными. Так, в ряде клиник используют антибиотики с профилактической целью, но польза такого подхода убедительно не документирована. Более того, существуют серьезные опасения относительно возникновения резистентной госпитальной флоры в процессе профилактического использования антибиотиков. Несмотря на пользу применения РФ в ряде клинических ситуаций, их высокая стоимость должна учитываться при рутинном назначении в практике. В 1994 г. Американским обществом клинической онкологии (ASCO) были разработаны рекомендации по клиническому применению КСФ. Эти рекомендации были дважды пересмотрены в 1996 и 2000 г. и в настоящем виде содержат основные принципы использования КСФ (23) (см. табл. 2).

Анализ стоимости лечения ФН с использованием КСФ показал, что с экономической точки зрения применение КСФ оправдано, если риск ожидаемой нейтропении превышает 40%. Известно, что при стандартных схемах ПХТ, применяемых при большинстве злокачественных опухолей у взрослых больных, ФН регистрируется в 15% случаев. Делаются попытки определить прогностические факторы, которые бы позволили выявить тех больных, у которых наиболее вероятно разовьется ФН. Так, в одной работе показано, что развитие ранней лимфопении (< 700 в 1 мм^3) достоверно свидетельствует о высоком риске развития ФН [4].

1. КСФ при первичной профилактике у больных после ПХТ. Различные исследования свидетельствуют о том, что профилактическое назначение Г-КСФ и ГМ-КСФ у больных, получающих интенсивную ХТ, сокращает длительность нейтропении, снижает степень лихорадки, уменьшает потребность в антибиотиках и укорачивает период необходимой госпитализации в сравнении с больными, не получавшими КСФ после ХТ [19, 20, 28]. Особенно ярко это было показано в одном рандомизированном исследовании (РИ) у детей, получавших интенсивную ПХТ: использование Г-КСФ укорачивает период нейтропении (4,8 против 16,5 дней), сокращает длительность комбинированной антибактериальной терапии (13 против 95 дней) в сравнении с такими же больными, но получавшими плацебо [25]. Однако в большинстве РИ у больных, получавших стандартные режимы ПХТ, не было найдено существенных преимуществ применения КСФ в плане статистически достоверного укорочения периода нейтропении и снижения частоты инфекций [26].

Таблица 1

Факторы риска развития фебрильной нейтропении или инфекций при назначении стандартных (немелосупрессивных) режимов ХТ

Риск развития фебрильной нейтропении	<ol style="list-style-type: none"> 1. Предшествующая нейтропения, связанная с основным заболеванием 2. Предшествующая интенсивная ХТ 3. Предшествующее облучение, особенно костей таза или других областей, содержащих большое количество костного мозга 4. ФН в анамнезе после подобной или менее интенсивной ХТ
Риск развития инфекций	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неудовлетворительное соматическое состояние 2. Далеко зашедшие стадии рака 3. Сниженный иммунитет 4. Наличие открытых ран или любой тканевой инфекции

Первичное назначение КСФ может быть полезным больным с высоким риском развития ФН ($\geq 40\%$) или развития инфекций вследствие угнетения костного мозга основным процессом, либо вследствие сопутствующих заболеваний и неблагоприятного преморбидного фона (табл. 1).

Таким образом, окончательное решение о первичном профилактическом применении КСФ принимает лечащий врач в зависимости от индивидуальной ситуации.

В литературе также обсуждался вопрос влияния КСФ на уровень тромбоцитов. По опубликованным данным, в настоящее время не отмечено отрицательного влияния Г-КСФ на число тромбоцитов, тогда как ГМ-КСФ может усугубить тромбоцитопению.

Иными словами, опубликованные на сегодняшний день данные позволяют говорить о том, что первичная профилактика ФН у пациентов, получающих стандартную ХТ (большинство первично-диагностированных больных), не оправдана ни с клинической, ни с экономической точек зрения.

2. КСФ при вторичной профилактике у больных, получающих химиотерапию и имевших в анамнезе эпизоды ФН. Рекомендации ASCO 1996 г. содержали свидетельства полезности назначения КСФ больным, имевшим ФН после первого цикла ХТ, поскольку были получены данные (в основном, опирающиеся на результаты одного РИ у больных с мелкоклеточным раком легкого [8]) о положительном действии КСФ в плане предотвращения ФН. В рекомендациях 2000 г. говорится, что при большинстве злокачественных опухолей у взрослых больных (за исключением, например, высокочувствительных к ХТ герминогенных опухолей) при использовании стандартных режимов ПХТ и развитии ФН после первого блока ХТ первым шагом для профилактики ФН может стать снижение интенсивности режима ХТ. В настоящее время нет опубликованных данных, свидетельствующих о том, что сохранение интенсивности режима ПХТ и проведение вторичной профилактики ФН улучшило безрецидивную или общую выживаемость больных. Если врач считает необходимым проводить ПХТ в полных предписанных дозах и полагает, что такой подход улуч-

шит результат лечения, то применение КСФ в таких случаях поможет достижению этой цели.

3. КСФ как средства лечения постцитостатической нейтропении. *А. Нелихорадящие больные в состоянии нейтропении.* Данные большого РИ у взрослых больных показали, что, несмотря на то, что назначение КСФ нелихорадящим пациентам в состоянии глубокой постцитостатической нейтропении статистически достоверно укорачивало длительность периода нейтропении (2 против 4 сут), это обстоятельство никак не влияло ни на продолжительность госпитализации, ни на длительность парентерального использования антибиотиков. Число микробиологически документированных инфекций также не уменьшилось [14]. На основании этих данных ASCO не рекомендует рутинное использование КСФ у нелихорадящих больных при развившейся постцитостатической нейтропении [23].

В. Лихорадящие больные в состоянии нейтропении. Поскольку такие больные всегда получают антибиотики и, как правило, с положительным ответом на лечение, трудно оценить непосредственный клинический эффект использования КСФ в этих случаях. На сегодняшний день опубликованы результаты восьми проспективных РИ, оценивающих эффективность КСФ в качестве дополнения к антибактериальной терапии у больных с ФН. В большинстве публикаций показано, что не было найдено никакого положительного влияния КСФ на течение ФН [включая уровень смертности от инфекций, несмотря на укорочение периода нейтропении в группе больных, получавших КСФ (3 против 4 сут) и общую выживаемость], если РФ назначались при уже развившейся нейтропении [12, 21, 26]. Таким образом, коллективные результаты применения КСФ у больных в состоянии ФН как дополнение к внутривенным (в/в) антибиотикам указывают на то, что рутинное применение КСФ у больных с неосложненной ФН не оправдано. Неосложненная ФН определяется как лихорадка продолжительностью менее 10 сут без признаков тяжелых инфекций и органной дисфункции. Однако у больных с высоким риском развития жизненно опасных инфекционных осложнений применение КСФ может быть полезным. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: глубокая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов < 100 кл в 1 мл), отсутствие ремиссии опухоли, пневмония, гипотензия, сепсис с полиорганной недостаточностью, инвазивный микоз, возраст старше 65 лет, ранняя постцитостатическая лимфопения.

4. КСФ при повышении интенсивности химиотерапии. Эффективность ХТ ряда опухолей в большой степени зависит от дозировки химиопрепаратов. Лучший ответ достигается у тех больных, которые получали полные предписанные программой дозы. Применение КСФ способствовало назначению полных доз цитостатиков в назначенные сроки [1]. Другая стратегия в повышении интенсивности ХТ состоит в назначении блоков ХТ с сокращенными интервалами между ними благодаря использованию РФ. Такой подход оправдал себя в лечении

детского острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [30]. РИ у взрослых больных не показали преимуществ в общей или безрецидивной выживаемости при использовании миелоидных КСФ в качестве вторичной профилактики ФН и поддержании предписанных доз химиопрепаратов. Поэтому рекомендации ASCO содержат подход: за исключением курабельных опухолей или заболеваний, при которых существуют убедительные данные о преимуществах интенсивной ХТ, при возникновении фебрильной или очень длительной нейтропении, рекомендовано снижение доз химиопрепаратов при проведении последующих курсов ПХТ.

5. КСФ при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТПСК) костного мозга и периферической крови. *А. Аутологичная (аутоТПСК).* Известны результаты многих РИ, которые проводились у больных после аутоТПСК костного мозга с использованием КСФ [2, 19]. В целом, восстановление количества гранулоцитов происходило значительно быстрее у больных, получавших КСФ. Так, например, длительность нейтропении IV степени сокращалась в среднем с 20 до 13 сут [24]. ASCO рекомендует использовать КСФ у больных после аутоТПСК с целью укорочения периода нейтропении [23].

В. Аллогенная ТПСК. Как и после аутоТПСК, использование КСФ у больных после аллогенной трансплантации костного мозга тоже ускоряет восстановление числа нейтрофилов [19]. При применении КСФ не было отмечено отрицательного их влияния на тяжесть реакции «трансплантат против хозяина», отторжения трансплантата или возникновения рецидива. Базируясь на этих данных, ASCO предполагает потенциальный положительный эффект от применения КСФ у больных после аллогенной ТПСК, но в настоящее время не рекомендует это как рутинную процедуру. Один из аспектов применения КСФ у трансплантационных больных – это возможное положительное влияние их на приживление нейтрофилов, особенно у больных с высоким риском неприживания трансплантата. К таким относятся больные после неродственной идентичной с Т-деплецией ТКМ, после HLA-C mismatch трансплантации, после *in vitro* очистки костного мозга посредством ХТ, или те, кто получил недостаточное количество гемопоэтических клеток на килограмм массы тела (например, при трансплантации пуповинной крови). Поэтому в рекомендациях ASCO значится использование КСФ у больных после аллогенной ТПСК в случаях позднего или некачественного приживания нейтрофилов.

7. КСФ при мобилизации стволовых клеток периферической крови. Поскольку лишь очень небольшое количество СК в норме циркулирует в периферической крови, то без стимуляции (мобилизации) либо химиопрепаратами (например, циклофосфаном), либо КСФ, необходимо проводить большое количество процедур афереза, чтобы получить достаточное количество клеток. Как Г-КСФ, так и ГМ-КСФ увеличивают содержание СК в крови, причем пик их количества наблюдается

на 4–8-й дни после назначения КСФ в режиме монотерапии, тогда как при назначении одновременно ХТ и КСФ максимальное число CD34⁺-клеток отмечается сразу после выхода больного из состояния цитопении. Большинство авторов считают, что число СК, мобилизованных после КСФ, больше, чем при применении только ХТ, более того, ГПСК, полученные путем мобилизации КСФ, стимулируют быстрое восстановление гемопоэза [2, 19]. ASCO рекомендует использование КСФ для мобилизации СК в дозе 10 мкг/кг/сут.

8. КСФ у больных острыми лейкозами. ОМЛ. Несколько РИ было проведено с целью оценить роль КСФ при использовании их после индукционной ХТ у больных с ОМЛ. Большинство авторов отметили скорейшее восстановление нейтрофилов, укорочение длительности использования в/в антибиотиков и сроков необходимой госпитализации. Не было отмечено влияния КСФ на потребность в трансфузиях тромбоцитов и эритроцитов. Использование КСФ также не повлияло на частоту полных ремиссий, равно как и не было отмечено стимуляции лейкозных клеток и увеличения лекарственной резистентности [15, 29].

Использование КСФ после завершения консолидационного курса ХТ у больных с ОМЛ показало значительное сокращение длительности глубокой нейтропении [15], что соответственно сократило необходимость применения в/в антибиотиков. Таким образом, у больных ОМЛ ASCO рекомендует использование КСФ после проведения индукционных и консолидационных курсов ПХТ, особенно у больных старше 55 лет.

ОЛЛ. Особенностью протоколов лечения ОЛЛ является практически постоянное использование стероидных гормонов или антиметаболитов на фоне основных курсов ХТ или между ними. Поэтому в этих исследованиях КСФ применялись вместе со стероидами или антиметаболитами. Все авторы отмечают укорочение периода нейтропении (как после первого, так и после второго индукционных курсов ХТ). Ни в одном исследовании не отмечено влияния КСФ на безрецидивную или общую выживаемость больных с ОЛЛ [17]. Базируясь на полученных данных, ASCO рекомендует использование КСФ после индукционного и первого постремиссионного курсов ХТ у больных с ОЛЛ. КСФ могут применяться в сочетании с кортикостероидными гормонами и 6-меркаптопурином без опасения увеличения миелосупрессии.

Несколько РИ было проведено у больных с рецидивами ОМЛ и ОЛЛ. В них авторы демонстрируют быстрейшее восстановление нейтрофилов у больных, получавших КСФ. Однако полученных данных недостаточно для конкретных рекомендаций. Нужно иметь в виду потенциальную опасность стимуляции лейкоэмического роста у больных с рефрактерными ОМЛ.

9. КСФ при одновременном проведении ХТ и лучевой терапии (ЛТ). Сочетание ХТ и ЛТ применяется в терапии некоторых злокачественных опухолей, таких как рак пищевода и рак легких. В ряде исследований, применявших КСФ при ЛТ, был показан положительный

эффект их использования для уменьшения глубины и длительности нейтропении, но влияния на исход заболевания КСФ не оказывали. Однако для использования КСФ при комбинированном химиолучевом лечении существуют серьезные опасения, основанные на опубликованных данных большого РИ у больных мелкоклеточным раком легкого, получавших одновременно облучение грудной клетки и цисплатин с эпозидом [5]. В исследовании было выявлено значительное увеличение частоты тромбоцитопении в группе больных, получавших ГМ-КСФ, а также большее число смертей от легочных осложнений облучения в этой группе пациентов. Таким образом, отмечено неблагоприятное сочетание облучения средостения с КСФ, поэтому ASCO рекомендует избегать рутинного применения КСФ в подобных клинических ситуациях.

10. КСФ в детской практике. Существует ряд существенных отличий в лечении детских и взрослых опухолей. В силу другой биологической природы (большая химиочувствительность и курабельность) большинство опухолей детского возраста лечится с использованием более интенсивных и, следовательно, более миелосупрессивных программ. Поэтому ФН в детской практике встречается гораздо чаще. По данным обзора, предпринятым исследователями Детской онкологической группы (POG) [25], первичное профилактическое использование КСФ применяется чаще у детей, чем у взрослых, поскольку ожидаемая длительность предстоящей нейтропении, как правило, составляет более 7 суток. Тактика использования КСФ в качестве вторичной профилактики практически идентична таковой у взрослых больных, однако, политика снижения доз химиопрепаратов в качестве альтернативы применения КСФ крайне редко выбирается детскими онкологами. Т.е. детские онкологи чаще, чем их взрослые коллеги, используют КСФ в качестве первичной и вторичной профилактики ФН и особенно в случаях присоединения тяжелых инфекций.

11. КСФ в качестве противоопухолевой терапии. Применение ГМ-КСФ до или во время ХТ при лечении ОМЛ. В исследованиях *in vitro* было показано, что миелоидные лейкоэмические клетки имеют рецепторы к ГМ-КСФ и их пролиферация и дифференцировка поддерживаются путем экспозиции с ГМ-КСФ [2]. Была проведена попытка увеличить эффект ХТ путем перевода лейкоэмических клеток в более химиочувствительную фазу клеточного цикла при помощи ГМ-КСФ. Результаты РИ у 114 больных с ОМЛ, где в одной группе больных использовали ГМ-КСФ за сутки до начала ПХТ, показали тенденцию к увеличению безрецидивной выживаемости в этой группе, однако значительного влияния на общую выживаемость это не оказало [11].

12. ГМ-КСФ в качестве вспомогательного средства при вакцинотерапии. Согласно проведенным исследованиям, ГМ-КСФ способен повышать иммуногенность противоопухолевых вакцин на основе его роли как медиатора пролиферации, созревания и миграции дендритных клеток, а также как индуктора первичного и вто-

ричного Т-клеточного ответов [6]. ГМ-КСФ применялся у больных с меланомой и множественной миеломой с удовлетворительными результатами.

13. ГМ-КСФ в качестве вспомогательного средства при иммунотерапии. Было показано, что ГМ-КСФ немного повышает цитотоксическую активность моноцитов и лимфоцитов периферической крови и повышает антитело-зависимую клеточную цитотоксичность. В ряде исследований получены обнадеживающие результаты у больных с метастатическим раком почки (использование одного ГМ-КСФ или в сочетании с интерлейкином-2), у больных с меланомой (сочетание ГМ-КСФ и R24) – мышинное моноклональное антитело, которое связывает комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность опухолевых клеток меланомы. Некоторые положительные результаты были получены при использовании ГМ-КСФ в сочетании с анти-CD-2 моноклональным антителом у детей с рецидивами нейробластомы.

14. КСФ при гематологических и предопухолевых заболеваниях. КСФ достаточно успешно применяются при лечении гематологических заболеваний, таких как апластическая анемия (АА), врожденные нейтропении (синдромы Костмана, Швахмана-Даймонда, циклическая нейтропения).

Практическое использование КСФ. Токсичность. Дозы. Пути введения

Токсичность

Г-КСФ. Самое частое побочное действие – костные боли, регистрируемые у 15–40% больных, получавших Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут и более. Боли возникают либо сразу после инъекции, либо в период восстановления нейтрофилов и связаны с чрезмерной пролиферативной активностью костного мозга. Купируются боли обычными анальгетиками. Иногда регистрируется спленомегалия, как правило, бессимптомная, но в редких случаях возникновения инфарктов – болезненная. Описаны следующие крайне редкие осложнения применения Г-КСФ: васкулиты, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), остеопения, гломерулонефрит, сыпи, миелофиброз, транзиторная инверсия 5q хромосомы с повышением числа бластов в костном мозге и анафилактические реакции (хотя анти-Г-КСФ-антител до сих пор обнаружено не было).

ГМ-КСФ. При использовании доз 0,3 – 10 мкг/кг/сут описаны осложнения: лихорадка, озноб, летаргия, миалгия, костные боли, анорексия, колебания массы тела, генерализованный кожный зуд, покраснение и эритематозная реакция вокруг места подкожной инъекции [19]. Через 3 ч после первого введения ГМ-КСФ (чаще после в/в введения) может последовать характерная реакция в виде тахикардии, прилива крови, гипотензии, костно-мышечных болей, диспноэ, тошноты и рвоты. Больные с такой первой реакцией имеют риск повторения ее при дальнейшем назначении ГМ-КСФ. Большая токсичность ГМ-КСФ в сравнении с Г-КСФ связана с тем, что ГМ-КСФ стимулирует более широкий спектр клеток с последую-

щей индукцией различных цитокинов или медиаторов воспаления, таких как лейкотриены. Однако в РИ при лечении ФН не отмечено тяжелых побочных действий обоих РФ, лишь было отмечено достоверное увеличение температурных реакций при использовании ГМ-КСФ.

Потенциальная опасность индуцирования злокачественных процессов

Опасения возникли в связи с применением КСФ у больных с ОМЛ. In vitro ГМ-КСФ стимулирует пролиферацию лейкемических бластов и, таким образом, может привести in vivo к возникновению рецидива ОМЛ. В большинстве исследований не зафиксировано неблагоприятной стимуляции лейкемического роста при использовании РФ. Однако в одном исследовании у больных, получавших ГМ-КСФ, отмечено значительное увеличение резидуальных лейкозных клеток и сниженную безрецидивную выживаемость в сравнении с группой больных, не получавших ГМ-КСФ. В ряде работ, посвященных лечению АА с использованием КСФ, описывается возникновение у некоторых больных ОМЛ и МДС. Однако оценка злокачественного потенциала КСФ у больных с АА затруднена, поскольку риск развития ОМЛ или МДС у таких больных на 20% выше и без КСФ в связи получением иммуносупрессивной терапии (циклоsporин, антилимфоцитарный глобулин). Есть ряд сообщений о развитии МДС и ОМЛ у больных с синдромом Костмана, длительно получавших Г-КСФ. Поскольку исторический риск развития злокачественных процессов на фоне синдрома Костмана неизвестен (до эры КСФ подавляющее большинство таких детей умирало от инфекций в раннем детстве), трудно оценить реальный риск возникновения лейкоза при использовании Г-КСФ. При лечении циклической нейтропении не зарегистрировано ни одного случая злокачественной трансформации.

Дозировка и пути введения

Г-КСФ. Оптимальная доза Г-КСФ для всех клинических ситуаций неизвестна. Считается, что доза 5 мкг/кг/сут эффективна и достаточна для профилактики ФН, в том числе и при трансплантации ПСК. Было показано, что дозы, превышающие 5 мкг/кг/сут, не приводят к значительному повышению эффективности. В ряде исследований показано, что дозы 2 мкг/кг и 5 мкг/кг равно эффективны для сокращения длительности нейтропении после ХТ. Предпочтительным является подкожный (п/к) путь введения препарата. Дозы 10 мкг/кг и выше (если Г-КСФ применяется один), как правило, используются только при мобилизации стволовых гемопоэтических клеток периферической крови.

ГМ-КСФ. Оптимальной считается доза 250 мкг/м² при п/к введении.

Начало и продолжительность курса КСФ

Фирмы-производители в инструкциях по применению рекомендуют начинать Г-КСФ не ранее, чем 24 ч

спустя после завершения ХТ, и продолжать введения до уровня нейтрофилов, по крайней мере, $10,0 \times 10^9$. Г-КСФ не должен вводиться за 24 ч до начала следующего курса ХТ. Для больных после ТППСК производители рекомендуют применять КСФ в суточной дозе от 5 до 10 мкг/кг до достижения уровня нейтрофилов более $1,0 \times 10^9$ в течение 3 последовательных дней. ГМ-КСФ рекомендовано начинать в день инфузии ГПСК и не ранее, чем через 24 ч после последней ХТ, и не ранее, чем через 12 ч после последнего сеанса ЛТ до увеличения количества нейтрофилов до $1,5 \times 10^9$ /мл в течение 3 последовательных дней. В случае значительного увеличения числа нейтрофилов ($>20 \times 10^9$ /мл) доза препарата должна быть редуцирована, либо он должен быть отменен. Однако, согласно последним публикациям, оптимальное время начала и продолжительности лечения находится в стадии изучения. Хорошие результаты достигнуты при назначении КСФ в течение первых 5 сут после ТППСК. При задержке или неприживлении трансплантата рекомендуется использование ГМ-КСФ в дозе 250 мкг/м^2 /сут в течение 14 дней с последующим перерывом в 7 дней. Рекомендуется до 3 таких курсов ГМ-КСФ с увеличением дозы до 500 мкг/м^2 /сут.

В рекомендациях ASCO 1996 г. общепринятой тактикой считалось оптимальным начинать введение КСФ через 24–72 ч после завершения курса ХТ и продолжать их введение в течение всего периода нейтропении до достижения абсолютного числа нейтрофилов $10\,000$ в 1 мл^3 . В рекомендациях 2000 г. столь определенные правила отсутствуют, поскольку исследования в этом направлении продолжают. После операции ТППСК рекомендуется начинать применение КСФ в течение первых 5 сут после процедуры.

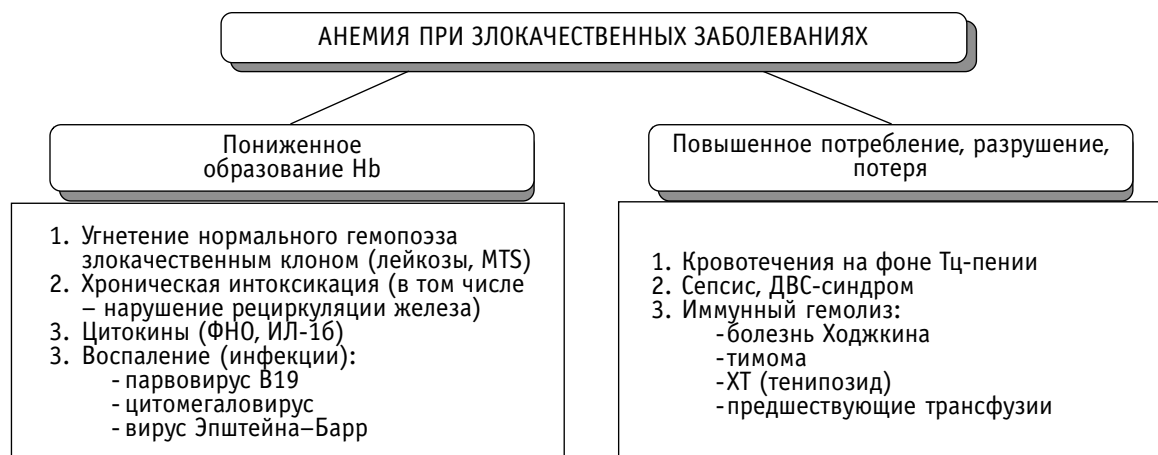
Эритропоэтин

ЭПО – гликопротеин, состоящий из 193 аминокислот и сиаловой кислоты с молекулярной массой 14–39 кДа. Ген его расположен на 7-й хромосоме. ЭПО синтезируется клетками почек и в небольшом количестве купферовскими клетками печени. Действие ЭПО осуществляется на ранних этапах эритропоэза (бурстобразующих единиц эритропоэза и колониеобразующих единиц эритропоэза) и далее – на уровне проэритробласта, эритробласта и ретикулоцита. Чувствительность этих клеток к ЭПО пропорциональна степени их зрелости. Он также стимулирует ранний выход ретикулоцитов в периферическую кровь. Обладает синергизмом с ГМ-КСФ и ИЛ-3.

Таблица 2

Краткое резюме рекомендаций Американского общества клинических онкологов (2000 г.) по применению гематопоэтических КСФ

Клиническая ситуация	Рекомендации и тактика
1. Первичная профилактика	Для нелеченных больных, впервые получающих стандартные режимы химиотерапии, назначение КСФ не рекомендовано (особые обстоятельства обсуждаются в тексте)
2. Вторичная профилактика	
3. Лечение нейтропении	В случае тяжелой предшествующей нейтропении при лечении большинства опухолей, за исключением курабельных (например, герминогенных), первый шаг – снижение интенсивности проводимой ХТ
А. Нелихорадящие больные	
Б. Лихорадящие больные	Рутинное назначение КСФ не рекомендуется
4. При повышении интенсивности ХТ	При неосложненной ФН не рекомендованы КСФ. Больным высокого риска (см. текст) – могут быть назначены
5. При трансплантации ГПСК	Согласно протоколу клинического исследования
6. Для больных с острыми лейкозами и МДС	КСФ рекомендованы для мобилизации и после инфузии ГПСК
А. ОМЛ	
В. МДС	КСФ могут быть рекомендованы после индукционных курсов ХТ и консолидации
С. ОЛЛ	
Д. Рецидивы лейкозов	КСФ рекомендованы в случаях тяжелой нейтропении и частых инфекций
7. У больных, получающих ХТ и ЛТ	КСФ рекомендовано применять после первых дней ХТ или после первого постремиссионного курса ХТ. Можно сочетать с кортикостероидами и антиметаболитами
8. У детей	Применение КСФ с осторожностью, особенно у больных с рецидивами (рефрактерными) ОМЛ
9. Дозы и пути введения КСФ	КСФ не должны применяться у больных, получающих одновременно ХТ и ЛТ, особенно в случае облучения средостения. При ЛТ в случае длительной глубокой нейтропении, задерживающей облучение, возможно применение КСФ
10. Сроки и продолжительность применения КСФ	В основном – как у взрослых. Необходимы дальнейшие исследования у детей, получающих ПХТ и ТППСК
	У взрослых: суточная доза Г-КСФ – 5 мкг/кг, ГМ-КСФ – 250 мкг/м^2 .
	При мобилизации ГПСК – 10 мкг/кг/сут. Предпочтительно п/к введение
	Время и продолжительность лечения все еще изучаются. После ТППСК – начало применения КСФ – до 5 сут после процедуры



У онкологических больных очень часто наблюдается анемия, причины возникновения которой разнообразны (рисунок). Этиология включает, в том числе и неадекватную продукцию ЭПО в ответ на низкий уровень гемоглобина [22]. Цитотоксическая терапия далее ухудшает эритропоэтиновый ответ на анемию [7].

Еще в конце 80-х годов прошлого столетия было показано, что рекомбинантный человеческий ЭПО эффективен при анемии у детей и взрослых с хронической почечной недостаточностью, а также при лечении анемии недоношенных. В конце 90-х годов ЭПО начали применять в онкологической практике. У взрослых больных в серии двойных слепых плацебо-контролируемых РИ было показано, что применение подкожно ЭПО в дозе 100–300 ЕД/кг 3 раза в неделю в большинстве случаев приводило к увеличению содержания гемоглобина от 10 до 20 г/л у больных, получавших умеренно интенсивную химиотерапию и лучевую терапию [9, 13, 18]. Повышение уровня гемоглобина способствует улучшению качества жизни взрослых больных. РИ у больных, подвергавшихся аллоТТПСК, показали, что назначение ЭПО может способствовать приживлению эритроидного ростка [3, 16], однако эффект все же был умеренный и стоимость ЭПО многократно превышала стоимость гемотрансфузий. При проведении аутоТКМ не было найдено преимуществ применения ЭПО, поскольку не отмечено снижения потребности в гемотрансфузиях или времени восстановления эритропоэза в группе больных, получавших ЭПО [10].

Литература

1. *Antman K.S., Griffin J.D., Elias A. et al.* Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 319. – P. 593-598.
2. *Armitage J.O.* Emerging application of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *Blood.* – 1998. – Vol. 92. – P. 4491-4508.
3. *Biggs J.C., Atkinson K.A., Booker V. et al.* Prospective randomized double-blind trial of the in vivo use of recombinant human erythropoietin in bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors. The Australian Bone Marrow Transplantation Study Group // *Bone Marrow Transplant.* – 1995. – Vol. 15. – P. 129-134.
4. *Blay J.Y., Chawin F., Le Cesne A. et al.* Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 636-643.
5. *Bunn P.A.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 // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 1632-1641.

Эффективность терапии зависит от адекватно подобранной дозы индивидуальной схемы лечения. Дозу препарата следует увеличивать не чаще, чем 1 раз в месяц. Перед началом терапии ЭПО следует провести коррекцию дефицита железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂, а также определить уровень ЭПО в крови. При концентрации ЭПО менее 200 МЕ/мл, начальная доза препарата составляет 150 МЕ/кг. При содержании эндогенного ЭПО более 200 МЕ/мл препарат назначать не рекомендуется. При отсутствии эффекта возможно увеличение дозы до 300 МЕ/кг через 8 нед от начала лечения. Дальнейшее увеличение дозы считается нецелесообразным. Нормальный уровень эффективности лечения – прирост гематокрита от 0,5% до 2% за 2 нед.

Токсичность и особые условия

Побочные действия: повышение количества тромбоцитов (редко), аллергические реакции (сыпь, зуд). ЭПО не рекомендуется применять у больных со злокачественной гипертонией, повышенной чувствительностью к сывороточному альбумину и при миелоидных лейкозах.

Учитывая относительно медленный эффект ЭПО, при возможности адекватных и безопасных гемотрансфузий, его полезность при проведении высокоинтенсивной химиотерапии является очень умеренной. Однако у особой категории больных, как, например, свидетели Иеговы, ЭПО может играть существенную роль для проведения сопроводительной терапии при злокачественных заболеваниях.

6. *Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D. et al.* CM-CSF and TNF-alpha cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells // *Nature*. – 1992. – Vol. 360. – P. 258-261.
7. *Corazza F, Beguin Y, Bergmann P. et al.* Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietin activity and not with inadequate erythropoietin production // *Blood*. – 1998. – Vol. 92. – P. 1793-1798.
8. *Crawford J, Ozer H, Stoller R. et al.* Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 164-170.
9. *Dunphy FR, Harrison BR, Dunleavy TL. et al.* Erythropoietin reduces anaemia dna transfusions: a randomized trial with or without erythropoietin during chemotherapy // *Cancer*. – 1999. – Vol. 86. – P. 1362-1367.
10. *Educhi K.* Management of chemotherapy-induced anemia // *Curr. Opin. Oncol.* – 1995. – Vol. 7. – P. 316-319.
11. *Geller RB.* Use of cytokines in the treatment of acute myelocitic leukemia: a critical review // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1371-1382.
12. *Gerbartz HH, Engelbard M, Meusers P. et al.* Randomized, double-blind placebo-controlled, phase II study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodhkin's lymphoma // *Blood*. – 1993. – Vol. 82. – P. 2329-2339.
13. *Groopman JE, Itri LM.* Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 1616-1634.
14. *Hartman LC, Tschetter LK, Habermann TM. et al.* Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 776-1780.
15. *Heil G, Hoelzer D, Sanz MA. et al.* The International Acute Myeloid Leukemia Studi Group: A randomized, double-blind, place-bo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia // *Blood*. – 1997. – Vol. 90. – P. 4710-4718.
16. *Klaesson S, Ringden O, Ljungman P. et al.* Reduced blood transfusions requirements after allogeneic bone marrow transplantation: results of a randomized double-blind study with high-dose erythropoietin // *Bone Marrow Transplant.* – 1994. – Vol. 13. – P. 397-402.
17. *Laver J, Amylon M, Desai S. et al.* Effects of r-metHuG-CSF in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced stade lymphoblastic lymphoma of childhood: A Pediatric Oncology Group Pilot study // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 522-526.
18. *Leon P, Jimenez M, Barona P. et al.* Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in children with solid malignant tumors // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1998. – Vol. 30. – P. 110-116.
19. *Lieschke GJ, Burgess AW.* Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327 (Pt. 2). – P. 99-106.
20. *Lifton R, Bennet JM.* Clinical use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in neutropenia associated with malignancy // *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.* – 1996. – Vol. 10. – P. 825-839.
21. *Maber DW, Lieschke GJ, Green M. et al.* Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121. – P. 492-501.
22. *Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S. et al.* Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1689-1692.
23. *Ozer H, Armitage JO, Bennet CL. et al.* 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colonystimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 3558-3585.
24. *Parsons SK, Mayer DK, Alexander SW. et al.* Growth factor practice patterns among pediatric oncologists: of a 1998 Pediatric Oncology Group // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2000. – Vol. 22. – P. 227-241.
25. *Pui C, Boyett JM, Hughes WT. et al.* Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1781-1787.
26. *Riikonen P, Riihala J, Salonavaara M. et al.* Prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor after conventional chemotherapy in children with cancer // *Stem. Cells*. – 1995. – Vol. 13. – P. 289-294.
27. *Rubino C, Laplanche Patte C. et al.* Cost-minimization analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with non-Hodgkin's lymphoma // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 750-755.
28. *Soda H, Oka M, Fukuda M. et al.* Optimal schedule for administering granulocyte colony-stimulating factor in chemotherapy-induced neutropenia in non-small-cell lung cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 38. – P. 9-12.
29. *Welte K, Dale D.* Pathophysiology and treatment of severe chronic neutropenia // *Ann. Hematol.* – 1996. – Vol. 72. – P. 158-165.
30. *Witz F, Sadoun A, Perrin M.-C. et al.* A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia and elderly patients // *Blood*. – 1998. – Vol. 91. – P. 2722-2730.
31. *Woods WG, Kobrinsky N, Buckley J. et al.* Intensively timed induction therapy followed by autologous or allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: a Children's Cancer Group pilot study // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 1448-1457.

Поступила в редакцию 05.08.2003 г.