



ФГБУ «Федеральный  
научно-клинический  
центр детской  
гематологии,  
онкологии  
и иммунологии  
им. Д. Рогачева»

# Профилактика нейтропении при химиотерапии рака молочной железы

Д.м.н., проф. В.В. ПТУШКИН

*Рак молочной железы (РМЖ) – самая распространенная форма рака у женщин в промышленно развитых странах.*

*На ранних стадиях этого заболевания успешно используется хирургическое вмешательство с сохранением молочной железы, местная лучевая терапия и системная адъювантная химиотерапия, которая позволяет снизить ежегодный риск рецидива и смерти. Однако проведению адекватной химиотерапии РМЖ могут препятствовать побочные эффекты, в первую очередь нейтропения. Она является причиной снижения дозоинтенсивности химиотерапии, что, в свою очередь, приводит к ухудшению результатов лечения раннего РМЖ. В ряде исследований показано, что уменьшить риск осложнений и способствовать проведению химиотерапии в запланированных дозах может профилактическое назначение гранулоцитарного/гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Г/ГМ-КСФ). Изучение действия миелоцитокинов привело к созданию новых форм этих препаратов с замедленным выведением, удобных для амбулаторного применения.*

**Р**ак молочной железы (РМЖ) – самая распространенная форма рака у женщин в промышленно развитых странах. В США ежегодно отмечается более 190 000 новых случаев и 40 000 смертей от РМЖ [1]. В Российской Федерации заболеваемость на 2010 г. составила 57 200 новых случаев при стандартизованных показателях заболеваемости 42 и смертности 17,4 случая на 100 000 населения [2]. Суммарно данная форма рака в РФ составляет 21% от всех онкологических заболеваний. Немаловажным фактором является тенденция роста заболеваемости РМЖ и повышение медианы возраста заболевших (61 год). У большинства больных в РФ (63,2% в 2010 г.) рак был диагностирован на I–II стадиях. Стандартным подходом к лечению ранних стадий РМЖ в настоящее время



является хирургическое вмешательство с сохранением молочной железы, местная лучевая терапия и системная адъювантная химиотерапия. По данным метаанализа Trialists' Collaborative Group (Объединенная группа исследователей), проведение адъювантной химиотерапии позволяет снизить ежегодный риск рецидива и смерти на 23,5 и 14,3% соответственно, причем этот эффект отмечается среди пациентов в возрасте до 70 лет [3]. Несмотря на доказанную пользу адъювантной химиотерапии, сохраняются вопросы, связанные с эффективностью и токсичностью ее различных режимов. В частности, пока не вполне ясно, в какой степени интенсивность лечения влияет на показатели выживаемости. Результаты проведенных клинических исследований подтверждают, что важно придерживаться полной запланированной дозоинтенсивности в адъювантной химиотерапии раннего РМЖ. Значительная доказательная база свидетельствует о том, что существует порог относительной интенсивности дозы (отношение реальной дозы цитостатиков, полученных в единицу времени, к расчетной идеальной дозе), снижение которого существенно ухудшает или даже полностью нивелирует клинический эффект [4–7]. Таким образом, сокращение относительной дозоинтенсивности (ОДИ) может поставить под угрозу результаты химиотерапии. Многие врачи стараются придерживаться критерия, принятого G. Bonadonna и соавт., показавшими, что ОДИ менее 85% от запланированной ведет к значимому снижению результатов лечения раннего РМЖ [8]. В одном из масштабных исследований был проведен анализ реальных доз химиопрепаратов, полученных более чем 20 000 пациентов с ранним РМЖ, в практике онкологов США [9]. Основная цель исследования заключалась в оценке ОДИ с определением доли больных, получивших менее 85%. Вторая цель авторов заклю-

чалась в выявлении факторов, влияющих на снижение ОДИ, которые могли бы в последующем быть скорректированы. Данные были собраны ретроспективно на всей территории США путем общенационального опроса среди 1243 онкологов. Средний возраст участниц исследования составил 52 года (от 11 до 90 лет), причем возраст 17% пациенток на момент постановки диагноза превышал 65 лет. Большинство больных (96%) получили одну из пяти общих схем химиотерапии: АС (Адриамицин + циклофосфамид) 14, СМФ (циклофосфамид + фторурацил + митоксантрон), 21- и 28-дневные схемы и САФ (циклофосфамид + Адриамицин + фторурацил), 21- и 28-дневные схемы. Результаты исследования показали, что большинство больных получали заниженные дозы. Средний показатель и медиана ОДИ составили 0,794 и 0,819 соответственно. У 41% больных, получивших сниженные дозы, решение об уменьшении дозоинтенсивности было принято до начала лечения, а у оставшейся части больных (59%) снижение было незапланированным и связано с последующим сокращением дозы и задержкой в проведении очередного курса. Снижение дозы  $\geq 15\%$  наблюдалось у 37% пациенток, у 25% пациенток были выявлены задержки в лечении  $\geq 7$  дней, в результате чего 56% всех больных получали лечение, интенсивность которого составляла менее 85% от плановой. При этом две трети пациенток старше 65 лет получили опасно сниженные дозы цитостатиков [9]. Если плановое снижение ОДИ чаще отмечалось у пациенток, получавших 28-дневные курсы САФ либо СМФ, то запланированное количество циклов лечения сокращалось чаще у тех, кто получал схемы САФ. Доля больных с ОДИ менее 85% среди получавших разные режимы АС составила 65%. Пожилые пациентки и пациентки с избыточной массой тела значительно чаще получали ОДИ менее 85% по сравнению с моло-

Исследования показали, что Г-КСФ снижает длительность и глубину нейтропении после химиотерапии. Важность этого эффекта определяется тем, что нейтропения существенно повышает риск инфекции.

дыми и больными без ожирения ( $p < 0,0001$ ). Первичная профилактика с применением колоние-стимулирующего фактора (КСФ) статистически значимо ассоциировалась с повышением ОДИ ( $p = 0,001$ ).

Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что почти у двух третей пациенток имело место существенное снижение ОДИ. Подобные наблюдения вызывают озабоченность в связи с накоплением доказательств, подтверждающих важность введения полной стандартной дозы цитостатиков в группе пациентов с химиочувствительными и потенциально излечимыми злокачественными опухолями, к которым и относится ранний РМЖ. Так, С. Mayers и соавт. [10] показали тенденцию к улучшению результатов лечения у пациенток, получавших СМФ, при развитии более глубокой миелосупрессии во время лечения.

В другом крупном клиническом исследовании у пациентов с операбельным РМЖ D.R. Budman и соавт. после 9-летнего наблюдения обнаружили, что выживаемость без признаков заболевания и общая выживаемость были выше у пациентов, получивших режим САФ с большей дозоинтенсивностью [11]. Особую озабоченность вызывает наблюдаемое снижение ОДИ у пожилых пациентов. Преклонный возраст связан с увеличением частоты нейтропении [12, 13], которая, в свою очередь, приводит к более тяжелым клиническим последствиям, таким как инфекции. В ряде исследований было показано, что



До недавнего времени в клинической практике использовались два препарата Г-КСФ: филграстим и ленограстим. Сейчас появилась новая форма миелоцитокина с замедленным выведением. В этом препарате филграстим соединен с полиэтиленгликолем (пэгфилграстим).

пожилые женщины с РМЖ чаще имеют снижение ОДИ [8], при этом они так же, как и более молодые, выигрывают в показателях выживаемости при проведении адъювантной химиотерапии [14]. Это делает особенно актуальным применение стратегий, направленных на поддержание стандартной интенсивности дозы в данной группе пациентов, таких как применение КСФ. В обсуждаемом исследовании КСФ в целом получали 26,4% пациентов. Несмотря на повышенный риск нейтропении у пожилых пациентов [15], возраст практически не повлиял на использование КСФ. Частота назначения миелоидных факторов составила 26,1% у пациентов моложе 65 лет и 27,8% – у пациентов  $\geq 65$  лет. Рандомизированные клинические исследования показали, что профилактическое назначение гранулоцитарного/гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Г/ГМ-КСФ) может снизить риск возникновения нейтропении [16] и способствовать проведению химиотерапии в запланированных дозах. Этот факт тем более важен, что в последние годы значительно чаще стали применяться режимы адъювантной химиотерапии РМЖ, включающие таксаны и трастузумаб – моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста на мембране клеток РМЖ. Эти режимы могут оказывать более выраженное миелосупрессивное действие по сравнению с традиционными режимами CAF и AC. В своей работе R.L. Bretzel и соавт.

показали, что максимальное снижение ОДИ химиотерапии характерно для режимов с доцетакселом и паклитакселом (доцетаксел/циклофосфамид/трастузумаб, AC-паклитаксел/трастузумаб), а также для режимов с укороченными интервалами между введениями (AC 14, AC-паклитаксел) [17]. Самыми частыми причинами снижения доз препаратов и увеличения интервалов между курсами были нейтропения и плохая приверженность лечению пациентов. Значительное снижение дозоинтенсивности в исследовании отмечено у каждого восьмого больного. Авторы отмечают, что успеха при поддержании плановой дозоинтенсивности им удалось добиться, проводя скрининг факторов риска нейтропении и инфекции перед химиотерапией с целью раннего назначения миелоцитокинов.

Применение миелоцитокинов (Г/ГМ-КСФ) стало широко использоваться при химиотерапии с начала 1990-х гг. после появления рекомбинантных форм этих природных белков [18]. Применение ГМ-КСФ не превосходило по результатам применение Г-КСФ, но было существенно токсичнее, что привело практически к полному исчезновению этого препарата из клинической практики. Исследования показали, что Г-КСФ снижает длительность и глубину нейтропении после химиотерапии. Важность этого эффекта определяется тем, что нейтропения существенно повышает риск инфекции. Инфекция, развившаяся на фоне снижения числа циркулирующих нейтрофилов, чрезвычайно опасна. По данным J. Klastersky, смертность от нее составляет около 10%. При этом начальная инфекция приводит к гибели 2% больных, а прогрессирование опухоли, сопровождающееся последующими инфекционными эпизодами, определяет летальность еще 8% пациентов [19]. Как следствие, чтобы избежать опасных побочных действий лечения, врачи-химиотерапевты склонны снижать

дозы химиопрепаратов. Таким образом, профилактическое применение Г-КСФ позволяет не только значительно сократить период нейтропении, но и уменьшить частоту инфекционных эпизодов.

В нескольких контролируемых исследованиях эффект миелоцитокинов был оценен у пациентов с РМЖ, получающих химиотерапию. В одном из них больные с отчетно-инфильтративной формой РМЖ получали в качестве неoadъювантной химиотерапии курсы FEC повышенной интенсивности (5-фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин 140 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup>). Половина из 120 больных получала Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг, а половина – плацебо [20]. Миелоцитокин значительно снизил количество микробиологически доказанной инфекции, длительность госпитализации в связи с инфекцией (3,7 и 8,3 дня соответственно,  $p=0,003$ ) и длительность назначения антибиотиков (8,7 и 15,4 дня,  $p=0,003$ ). Аналогичные данные были получены и в других исследованиях.

До недавнего времени в клинической практике использовались два препарата Г-КСФ: филграстим (негликозилированный Г-КСФ) и ленограстим (гликозилированный Г-КСФ). При их назначении применяется ежедневное подкожное введение в дозе 5 мкг/кг, начиная через сутки после окончания введения цитостатиков до восстановления уровня нейтрофилов более  $1,5-2,0 \times 10^9/л$ . Потребность в ежедневном введении определяется достаточно быстрым выведением Г-КСФ почками. Сейчас появилась новая форма миелоцитокина с замедленным выведением. В этом препарате филграстим соединен с полиэтиленгликолем (пэгфилграстим). Пэгфилграстим практически не выводится с мочой, что позволяет ему дольше циркулировать в крови. Клиренс (удаление) пэгфилграстима (существует при его связывании с рецепторами нейтрофилов, что делает этот процесс саморегулирующимся:



в период нейтропении в крови сохраняются высокие концентрации пэгфилграстима, обеспечивающие его терапевтическое воздействие, а по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает [21]. Данный препарат успел пройти широкий круг клинических испытаний и показал свою высокую эффективность. Оценке эффективности и безопасности пэгфилграстима было посвящено самое большое до настоящего времени контролируемое исследование первичной профилактики нейтропении после химиотерапии. В данном рандомизированном исследовании 928 больных РМЖ, получающих терапию доцетакселом в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели, были распределены в группу терапии пэгфилграстимом (463 больных) и группу плацебо (465 больных) [22]. Применение пэгфилграстима позволило многократно снизить частоту развития фебрильной нейтропении (1 против 17% в группе плацебо), госпитализации (1 против 14%) и использования внутривенных антибиотиков (2 против 10%). Все различия достигали уровня статистической значимости ( $p < 0,001$ ). В нескольких рандомизированных исследованиях было также показано, что пэгфилграстим, как минимум, не менее эффективен, чем филграстим [23]. Более того, появляются и некоторые данные, позволяющие надеяться на то, что пэгфилграстим может оказаться даже более эффективен, чем предыдущие препараты этой группы. В ретроспективном исследовании G. von Minckwitz [24] сравнивалась эффективность пэгфилграстима ± ципрофлоксацин с другими часто используемыми методами профилактики фебрильной нейтропении (ципрофлоксацин или непегилированные Г-КСФ) у 1256 больных локализованным РМЖ, получавших адъювантную терапию с использованием режима ТАС (доксорубицин, циклофосфамид и доцетаксел каждые 3 недели). Частота развития фебрильной нейтропе-

нии у пациентов, получавших пэгфилграстим с или без ципрофлоксацина (5% и 7% соответственно), оказалась статистически значимо ниже ( $p < 0,01$ ), чем у больных, получавших ципрофлоксацин (22%) или короткодействующие Г-КСФ (18%) [25]. Схожие результаты (снижение частоты фебрильной нейтропении с 24% в группе непегилированного Г-КСФ до 11% в группе пэгфилграстима) были получены и в другом ретроспективном исследовании, включившем 186 больных различными солидными опухолями и немиелоидными гематологическими новообразованиями [26]. Длительно действующие препараты Г-КСФ также очень удобны для амбулаторного применения, так как не требуется дополнительно проводить 10–12 инъекций Г-КСФ короткого действия на дому. Применение Г-КСФ для первичной профилактики нейтропении при адъювантной химиотерапии раннего РМЖ имеет определенные ограничения. В ряде исследований было показано увеличение риска развития острого миелолейкоза (ОМЛ) или миелодиспластического синдрома (МДС) у женщин, получающих миелоцитокины. Исследователи объяснили этот факт назначением более высоких доз цитостатиков по сравнению с пациентками, не получающими миелоцитокины. Это предположение подтверждается результатами долгосрочных наблюдений за больными, получавшими химиотерапию с укороченными интервалами и Г-КСФ (дозоплотностные режимы), при которой суммарная доза цитостатиков соответствовала дозе в группе со стандартными интервалами без Г-КСФ; при этом не было показано различий в риске развития лейкоза между группами. Таким образом, можно сделать вывод, что увеличение риска лейкоза связано с повышением суммарной дозы цитостатиков, а не с назначением Г-КСФ. При этом абсолютный риск этих осложнений был низким (1,8% в группе Г-КСФ по сравнению

с 0,7% в группе без Г-КСФ в течение 48 месяцев наблюдения) [27]. В объемном анализе выживаемости и долговременной токсичности применения Г-КСФ были рассмотрены результаты 25 рандомизированных контролируемых исследований, включивших более 12 000 пациентов [28]. В этих исследованиях 6058 и 6746 пациентов были распределены в группы для проведения химиотерапии с или без первичной профилактики Г-КСФ соответственно. При среднем сроке наблюдения в 60 месяцев у 22 пациентов контрольной группы и 43 пациентов, получавших Г-КСФ, были выявлены ОМЛ/МДС; отношение рисков 1,92 (95% доверительный интервал (ДИ), 1,19–3,07;  $p = 0,007$ ) и абсолютное увеличение риска на 0,41% (95% ДИ, 0,10–0,72%,  $p = 0,009$ ). В 1845 случаях группы Г-КСФ и в 2099 случаях группы контроля за время наблюдения отмечены летальные исходы: отношение рисков 0,897 (95% ДИ, 0,857–0,938;  $p < 0,001$ ) и абсолютное сокращение летальности 3,40% (95% ДИ, 2,01–4,80%;  $p < 0,001$ ) соответственно. Больше снижение смертности было отмечено как для более крупных исследований ( $p = 0,05$ ), так и для исследований, применявших режимы химиотерапии большей интенсивности ( $p = 0,012$ ). Авторы делают вывод о повышении риска ОМЛ/МДС при увеличении дозоинтенсивности (абсолютное увеличение 0,41%), но это сопровождается существенным снижением смертности от всех причин (3,4%) у пациентов, получающих химиотерапию с поддержкой Г-КСФ. Широкому применению миелоцитокинов для профилактики нейтропении и инфекции после химиотерапии препятствует их высокая стоимость. Есть несколько путей решения этой проблемы. С одной стороны, разрабатываются модели выявления групп высокого риска, позволяющие сделать назначение Г-КСФ целевым, сократив группу профилактики за счет исключения пациентов с малой вероятностью развития осложнений данной группы. В одном из

ОНКОЛОГИЯ





исследований Г-КСФ было предложено назначать больным РМЖ после адъювантной химиотерапии в том случае, если при первом курсе (АС, САФ, СМФ) было отмечено снижение количества нейтрофилов крови менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Больным, не входящим в группу высокого риска (без глубокого снижения нейтрофилов при первом курсе), Г-КСФ назначался только в случае развития инфекции или отсрочки введения цитостатиков вследствие нейтропении. Это позволило на 50% увеличить долю больных, получивших лечение с интенсивностью более 85%, по сравнению с контрольными данными крупных популяционных исследований [28]. Госпитализация вследствие фебрильной нейтропении потребовалась в 7,1% контрольных случаев и лишь в 2,7% группы филграс-тима (0,9% – низкий риск и 3,9% – высокий риск).

Другим направлением политики сокращения стоимости миелоцитокинов и повышения их доступности является создание биоаналогов, которые были бы дешевле оригинальных рекомбинантных белковых молекул. Однако биоаналоги, как и оригинальные молекулы, продуцируются живыми клетками, что создает серьезные трудности в достижении их идентичности. Строго говоря, это практически невозможно. Крайне сложная структура молекулы белка, связанная в целом ряде случаев с дополнительными молекулами полисахаридов, на пути производства встречается с различающимися подходами клонирования, трансфекции, наработки, элюции и последующей очистки продукта.

Для того чтобы исключить риск недостаточной эффективности или повышения токсичности лечения этими препаратами, в Европейском союзе приняты специальные правила регистрации данной категории лекарственных средств. Разработанные ЕМЕА (European Medicines Evaluation Agency – Европейское агентство лекарственных средств), они

Лишь 2 препарата Г-КСФ после серьезной проверки, включившей клинические испытания с участием сотен пациентов (в том числе с РМЖ) в режиме рандомизированных контролируемых исследований, оказались допущены к клиническому применению. При этом компании-производители («Сандоз», «Тева») добровольно взяли на себя обязательства по дополнительному мониторингу эффективности и безопасности использования своего продукта после вывода на рынок.

включают регламенты по применяемым методикам для определения качества биопродукта, подробное описание требований к доклиническим и клиническим исследованиям в зависимости от его специфических свойств, а также требования по фармаконадзору [29]. В России в настоящее время не существует специальных правил, регулирующих обращение препаратов данной категории. В то же время именно в Российской Федерации существует высокая потребность в наиболее рациональном использовании ограниченных материальных ресурсов, направленных на лекарственное обеспечение онкологических больных. В качестве доказательства этой потребности можно привести пример Г-КСФ. Определение условного показателя, характеризующего «применяемость» препарата, свидетельствует о том, что в России его получают не более 6–10% потенциально нуждающихся пациентов, что в 7–10 раз ниже, чем в Европе и США. Во многом это обусловлено экономическими причинами, и в такой ситуации роль биоаналогов возрастает. В Российской Федерации зарегистрировано более 10 препаратов рекомбинантного Г-КСФ, что создает предпосылки для удешевления лечения. Тем не менее вызывает тревогу отсутствие специальной регуляторной базы по их регистрации и мониторингу осложнений. Фактически

мы верим производителям на слово. Непростой клинический опыт применения биопрепаратов свидетельствует о том, что это опасный путь. Многие биопрепараты (например, тромбопоэтин), даже успешно пройдя период многолетнего первичного клинического изучения, оказались при последующем наблюдении иммуногенными, способствуя развитию опасных для жизни осложнений. Небольшое изменение технологии производства (замена стабилизатора готовой лекарственной формы) эпоэтина альфа привело к резкому росту частоты парциальной красноклеточной аплазии у пациентов на гемодиализе. Эти факты побудили европейские регуляторные органы очень строго подойти к требованиям по регистрации биоаналогов. Лишь 2 препарата Г-КСФ после серьезной проверки, включившей клинические испытания с участием сотен пациентов (в том числе с РМЖ) в режиме рандомизированных контролируемых исследований, оказались допущены к клиническому применению. При этом компании-производители («Сандоз», «Тева») добровольно взяли на себя обязательства по дополнительному мониторингу эффективности и безопасности использования своего продукта после вывода на рынок. Только такая практика может гарантировать больным защиту от потенциально неэффективного или опасного лечения. 🙄