
ОБЗОРЫ

УДК: 616.155.34–085.277.3+615.28

РОЛЬ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Г.В. Варлан¹, И.Н. Петухова²

*Городская клиническая больница № 33, г. Москва¹
ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва²
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, 24, email: irinapet@list.ru*

В литературном обзоре представлены современные данные об эффективности применения колониестимулирующих факторов с целью профилактики и лечения глубокой и фебрильной нейтропении. Обосновывается позиция более широкого использования колониестимулирующих факторов, начиная с режимов химиотерапии, при которых частота глубокой нейтропении составляет более 20 %.

Ключевые слова: колониестимулирующие факторы, фебрильная нейтропения, химиотерапия.

ROLE OF GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR IN PREVENTION
AND TREATMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA

G.V. Varlan¹, I.N. Petukhova²

Municipal Hospital №33, Moscow¹

N.N. Blokhin Russian Cancer Center; RAMS, Moscow²

24, Kashirskoye Shosse, Moscow-115478, Russia, e-mail: irinapet@list.ru

This review presents the recent data on efficacy of using colony-stimulating factors to prevent and treat deep and febrile neutropenia. Position to use colony-stimulating factors more widely starting with chemotherapy regimens, in which the incidence of deep neutropenia is 20 %, is proved.

Key words: colony-stimulating factor, febrile neutropenia, chemotherapy.

Фебрильная нейтропения (ФН) – симптомокомплекс, требующий применения ряда лечебных и диагностических мероприятий, а также пристального внимания к больному ввиду повышенного риска развития тяжелых осложнений и смертельного исхода. Несомненно, основным контингентом больных, страдающих ФН в процессе проведения химиотерапии, являются пациенты с онкогематологическими заболеваниями. Однако значительное число больных страдает солидными злокачественными опухолями (рак молочной железы, рак легкого, рак желудка и др.). Использование в их лечении современных миелосупрессивных схем химиотерапии, с высоким риском развития

фебрильной нейтропении способствует тому, что терапия ФН у данной категории пациентов является актуальной проблемой современной онкологии. Значение ФН заключается, с одной стороны, в ограничении планируемой интенсивности противоопухолевой химиотерапии, что может сказываться на эффективности лечения, а, с другой стороны, в возможности развития у больного бактериемии, органной инфекции и даже летального исхода.

В настоящее время основными методами профилактики и лечения ФН являются использование антимикробных препаратов и колониестимулирующих факторов (КСФ). Однако в настоящее время нет четкого определения, что и

в каких ситуациях является предпочтительным и какие существуют показания для совместного использования колониестимулирующих факторов у больных солидными опухолями, имеющими относительно низкий риск развития инфекции на фоне нейтропении. Нейтрофилы являются центральным компонентом защиты макроорганизма против бактериальных и грибковых инфекций. Любые изменения функциональной активности или количества нейтрофилов повышают риск развития инфекции [21].

Нейтропения ≤ 500 кл/мм³ в течение 7–10 дней и более (тяжелая и продолжительная нейтропения) считается основным фактором риска развития первичной инфекции, ее рецидивов или вторичной инфекции, несмотря на проводимую антибиотикотерапию. Больные с ФН, попадающие в эту группу, считаются больными с высоким риском тяжелой инфекции. Больные, у которых нейтропения длится менее 7–10 дней, считаются больными группы низкого риска развития серьезных инфекционных осложнений. К низкому риску относят ФН при наличии признаков восстановления костного мозга в виде постоянно растущего числа нейтрофилов. Возможность рецидивов лихорадки после эмпирической терапии пациентов группы низкого риска составляет <1 % в сравнении с 38 % рецидивов лихорадки при нейтропении продолжительностью более 2 нед. Кроме того, 95 % больных с нейтропенией длительностью менее 1 нед отвечают на первоначальный выбор эмпирической антибиотикотерапии без необходимости смены лечения, в то время как 2/3 больных с длительностью нейтропении более 2 нед могут потребовать модификации терапии [21].

Количественное определение риска развития нейтропении и ФН при проведении конкретного химиотерапевтического режима затруднительно, так как гематологическая токсичность часто недооценивается и не всегда сообщается в рандомизированных клинических исследованиях. Кроме того, в них нередко используются различные критерии оценки, а сообщаемая частота их развития при используемых режимах широко варьирует.

По данным национального проспективного канцер-регистра США, более половины эпизодов нейтропении и ФН при различных

химиотерапевтических режимах возникало во время первого цикла химиотерапии [14]. Более низкий риск нейтропении и ФН был связан со снижением интенсивности химиотерапии или использованием КСФ при последующих циклах после первоначального эпизода ФН. При отсутствии профилактического использования КСФ и сохранении интенсивности введения химиопрепаратов частота выраженной нейтропении и ФН является практически постоянной при проведении всех циклов химиотерапии, при этом примерно одна треть пациентов испытывают два или более эпизода ФН. В исследовании, проведенном у небольшого числа больных мелкоклеточным раком легкого, получающих комбинированную химиотерапию в отсутствие КСФ (после эпизодов ФН производилась редукция доз на 25 %), риск развития ФН в течение 6 последовательных циклов терапии составлял 17,9; 17,6; 16,1; 40,0; 21,4 и 36,4 % (в среднем – 22,1 %) [9].

Большинство больных с ФН требуют госпитализации для проведения немедленной клинической оценки и назначения эмпирической терапии антибиотиками широкого спектра действия, чтобы снизить смертность, связанную с запоздалым лечением серьезных инфекций у больных с нейтропенией. Результаты оценки 60000 онкологических пациентов, которые ежегодно госпитализируются в США в связи с ФН, показали, что смертность от ФН в стационаре варьирует от 7 до 11 % [7, 26].

Затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФН, увеличивают общую стоимость лечения онкологических больных. Прямые медицинские затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФН, в США составляют от 10000 до 20000 \$ на одну госпитализацию [7, 26]. При этом 74 % от всех дней госпитализации и приблизительно 80 % от всей расчетной стоимости лечения приходится на одну треть больных, длительность госпитализации которых по поводу ФН была наибольшей (≥ 10 дней) [26, 34]. Причем эти затраты не включают оплату труда медицинских работников и немедицинские прямые затраты на оплату больничных листов, сиделок [12, 32].

В результате проведения инвазивных диагностических и лечебных процедур, госпи-

тализации и необходимости придерживаться определенных рекомендаций с целью уменьшения риска развития инфекции качество жизни больных, госпитализируемых по поводу ФН, снижается. Больные с ФН могут также опасаться развития инфекции, отсутствия эффекта лечения и летального исхода [31]. Совсем недавно была разработана анкета качества жизни (КЖ) для больных с нейтропенией, показавшая отрицательную зависимость между величиной надир абсолютного числа нейтрофилов и параметрами КЖ [18, 31, 37, 39].

Кроме того, на фоне фебрильной лихорадки отмечалось появление или усугубление других имеющихся у больного симптомов [18, 20, 36]. Так, совокупные результаты трех клинических исследований у больных раком молочной железы II–IV стадии показали, что ФН сочетается с более частым возникновением, большей длительностью и выраженностью других видов химиотерапевтической токсичности, в том числе дегидратации, анорексии, астении и рвоты [20].

Одним из наиболее серьезных последствий нейтропении является ее влияние на интенсивность проводимой химиотерапии. На модели животных было показано, что 20 % редукция дозы имела результатом 50 % уменьшение частоты противоопухолевого эффекта. Таким образом, ФН может приводить к уменьшению числа полных ремиссий и ухудшению общих результатов лечения больных [41]. Несмотря на то, что проведение параллели с человеком не всегда возможно, необходимо учитывать, что химиотерапия следует четкой зависимости доза–эффект.

Результаты 20-летнего наблюдения больных, получавших адъювантную химиотерапию (АХТ) циклофосфамидом, метотрексатом, 5-фторурацилом (СМФ) при ранних стадиях рака молочной железы, продемонстрировали, что больные, получившие свыше 85 % запланированной интенсивности доз химиотерапии, имели лучшую безрецидивную (42 % против 26 %) и общую выживаемость (40 % против 21 %) в сравнении с больными, получившими меньшую интенсивность доз [4]. Фактически больные, получившие <65 % от стандартной интенсивности доз, имели безрецидивную и общую выживаемость, сходную с таковой у не-

леченых пациентов. Обзор всех проспективных рандомизированных клинических исследований АХТ показал, что больные ранним раком молочной железы (РМЖ), получавшие АХТ, в сравнении с больными, не получавшими АХТ, имели достоверно меньшую частоту рецидивов в течение 15 лет наблюдения, а также достоверно меньшую смертность от рака и смертность от всех причин [16]. Применявшиеся с адъювантной целью комбинированные режимы химиотерапии, содержащие препараты из группы антрациклинов, уменьшают ежегодную смертность от рака молочной железы у женщин моложе 50 лет на 38 % и у женщин старше 50 лет на 20 % [16].

Были выполнены два рандомизированных клинических исследования адъювантной химиотерапии у больных ранним РМЖ с использованием различной интенсивности доз. В исследовании CALGB 8541 рандомизировали больных на три группы для получения АХТ циклофосфамидом, доксорубицином, 5-фторурацилом (CAF) в режимах различной интенсивности (1,0; 0,67 и 0,50). При медиане наблюдения 9 лет больные с низкой относительной интенсивностью дозирования имели достоверно худшие результаты безрецидивной ($p < 0,0001$) и общей выживаемости ($p = 0,004$), чем больные, получавшие среднюю и полную интенсивность дозирования, соответственно [6]. Рандомизированное контролируемое исследование, выполненное Французской исследовательской группой по адъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы, продемонстрировало, что результаты режима FEC 100 (5-фторурацил, эпирубицин 100 мг/м² и циклофосфан) превосходили таковые для FEC 50 (эпирубицин 50 мг/м²) в отношении 10-летней безрецидивной (50,7 % против 45 %, $p = 0,036$) и общей выживаемости (54,8 % против 50 %, $p = 0,038$) [16].

Результаты недавно проведенной рандомизированной II фазы клинических испытаний у пожилых больных, страдавших мелкоклеточным раком легкого, показали, что у больных, получавших полные дозы платины и этопозиды на фоне профилактического введения КСФ, 1-годовая выживаемость составила 39 % в сравнении с 18 % у больных, которые получали редуцированные дозы без введения КСФ [5].

Было показано, что при раннем РМЖ и неходжкинских лимфомах плотно-дозовые режимы с короткими интервалами между введениями препаратов, требующие поддержки КСФ и позволяющие увеличить относительную интенсивность доз на 50 %, способствуют увеличению выживаемости в сравнении со стандартными режимами [10, 40].

В исследовании у 20000 больных, страдавших ранним раком молочной железы и получивших 1200 различных вариантов химиотерапии, к сожалению, более половины больных получали менее 85 % стандартной интенсивности дозового режима [29]. Две трети редуций дозы были запланированы с самого начала лечения, в то время как оставшиеся случаи редуции доз были связаны с токсичностью. При этом в среднем пациентка получала 79 % полной интенсивности доз химиотерапии. Основными причинами плановой редуции интенсивности дозы являлись возраст, ожирение и сопутствующие заболевания [23].

Несмотря на то, что общая выживаемость не является целью исследований по поддерживающей терапии, в настоящее время накапливаются данные, основанные на рандомизированных клинических исследованиях о том, что миелоидные факторы роста, назначенные с профилактической или лечебной целью, могут снижать риск смертности в результате инфекции [3, 8].

Гематопэтические факторы роста в качестве дополнения к антимикробной терапии больных с фебрильной нейтропенией изучались в ряде рандомизированных контролируемых исследований. Было показано, что гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) снижает риск развития ФН при широком спектре злокачественных опухолей и различных режимах миелосупрессивной химиотерапии, при которых различна степень риска развития ФН. В ключевых исследованиях у больных мелко-клеточным раком легкого при использовании Г-КСФ в качестве дополнения к химиотерапии, вызывающей глубокую миелосупрессию, этот препарат достоверно снижал частоту, длительность и тяжесть нейтропении, риск развития ФН и инфекции, а также длительность госпитализации по поводу ФН и внутривенного использования антибиотиков в сравнении с плацебо [13,

43]. Мета-анализ 8 первых рандомизированных клинических исследований, проведенных у 1144 пациентов, подтвердил, что использование КСФ достоверно снижало риск развития ФН ($OR=0,38$, $p<0,0001$) и документированной инфекции ($OR=0,51$, $p<0,001$) [33].

Timmer-Bonte et al. [42] выполнили исследование, в котором после лечения комбинацией циклофосфана, доксорубина и этопозида с 4 по 13-й дни с профилактической целью использовали антибиотики (ципрофлоксацин + рокситромицин) в сочетании с Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/день или без него. Больные, получавшие Г-КСФ, испытывали меньшее число эпизодов ФН во время 1-го цикла химиотерапии (24 % против 10 %, $p=0,01$) и меньшее число эпизодов ФН в целом (32 % против 18 %, $p=0,01$). Следует отметить, что 2/3 эпизодов ФН возникали в течение первого цикла химиотерапии. Скромное, но достоверное увеличение относительной интенсивности доз наблюдалось при использовании КСФ, однако исследование было недостаточно мощным, чтобы показать влияние Г-КСФ на развитие инфекций (6 % против 3 %) и противоопухолевый эффект. Также не были опубличены данные выживаемости.

Сравнительные рандомизированные клинические исследования у больных раком молочной железы, леченных доксорубином и доцетакселом, показали, что однократная инъекция Г-КСФ пролонгированного действия – пегфилграстима (100 мкг/кг или 6 мг фиксированная доза), по меньшей мере, равноэффективна ежедневным инъекциям непродолжительного Г-КСФ – филграстима (5 мкг/кг/день) в уменьшении частоты возникновения, длительности и тяжести ХОН и частоты ФН [22, 24]. В сравнимых клинических условиях без поддержки Г-КСФ этот режим сопровождался ФН в 38 % случаев [35]. Объединив результаты ключевых исследований пегфилграстима ($n=448$), предположили, что риск развития ФН достоверно ниже при использовании пегфилграстима в сравнении с филграстимом (относительный риск = 0,561, 95% ДИ 0,35–0,89).

Чтобы изучить эффективность пегфилграстима в режимах с более низким риском развития осложнений, связанных с нейтропенией, было выполнено большое ($n=928$) рандомизирован-

ное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пегфилграстима, выполненное у больных раком молочной железы, леченных доцетакселом в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед [44]. Ранее в клинических исследованиях этот режим ассоциировался с частотой ФН от 10 % до 20 % [1, 8]. В сравнении с возникновением ФН в группе плацебо (17 %) больные в группе пегфилграстима испытывали достоверно меньшее число эпизодов ФН (1 %, $p < 0,001$), а также меньшее число госпитализаций (1 % против 14 %) и снижение использования антимикробных препаратов (2 % против 10 %) ($p < 0,001$ для всех сравнений).

Клиническая эффективность Г-КСФ недавно подтверждена в обновленном мета-анализе 14 рандомизированных клинических исследований, касающемся первичной профилактики Г-КСФ у 3091 взрослого онкологического больного, получавшего системную химиотерапию [25]. Обзор включает 10 исследований филграстима, 3 исследования ленограстима (гликозилированный Г-КСФ, доступный только в Европе) и одно исследование пегфилграстима. Из 14 исследований 8 проведены у больных различными солидными опухолями, 6 – при НХЛ. Данный мета-анализ показал, что больные, рандомизированные для получения Г-КСФ, испытывали достоверно меньшее число эпизодов ФН (316, 20 %), чем в контроле (576, 37 %, $p < 0,0001$) [25]. Достоверное уменьшение риска развития ФН наблюдалось в исследованиях НХЛ и солидных опухолей как в исследованиях у пожилых больных, так и у больных всех возрастных групп, и при применении всех форм Г-КСФ. Уменьшение относительного риска, связанное с пегфилграстимом, было достоверно выше, чем при использовании филграстима и ленограстима. Следует отметить, что доказательства эффективности КСФ, представленные в рандомизированных клинических исследованиях, основаны на их использовании в качестве первичной профилактики (ежедневное – за исключением пегфилграстима введение КСФ в течение 1–3 дней после химиотерапии до восстановления нейтрофилов). Кроме того, по данным этого мета-анализа, смертность от инфекционных осложнений среди больных, рандомизированных для получения Г-КСФ, была

меньшей (21, 1,7 %) в сравнении с контролем (40, 3,3 %, $p = 0,001$) [25].

В мета-анализе, выполненном Cochrane Collaboration, КСФ использовали с лечебной целью (после госпитализации по поводу ФН) на фоне лечения антибиотиками у больных с установленным диагнозом ФН. Clark et al. [11] также показали достоверное уменьшение смертности в связи с инфекциями с 5,7 % в контрольной группе до 3,1 % у больных, получавших КСФ (ОР=0,51, 95 % ДИ 0,26–1,00; $p = 0,05$).

При наличии клинических показаний к использованию миелоидных факторов роста часто основываются не на уменьшении риска развития ФН или смертности от инфекции или поддержании интенсивности доз, а решение принимается на основании экономических соображений. К сожалению, лишь в 2 из 14 рандомизированных клинических исследований по профилактическому использованию Г-КСФ рассмотрены медицинские затраты, а сами исследования не имеют достаточной мощности, чтобы выполнить межгрупповые сравнения [15, 19]. В 1993 г. на модели минимизации затрат в ключевом рандомизированном исследовании, выполненном Crawford et al. [13], было подсчитано, что использование КСФ на 20–25 % снижало суммарные затраты на лечение больных, у которых риск развития ФН превышал 40 % [19, 39].

Данные, полученные в недавнем проспективном регистрационном исследовании, не только показывают, что 50–75 % первоначальных эпизодов тяжелой и фебрильной нейтропении возникают во время 1-го цикла химиотерапии, но и свидетельствуют о том, что фактически за всеми подобными событиями следует последующее уменьшение интенсивности доз или добавление миелоидных факторов роста [28]. Однако если ожидаемые затраты при применении КСФ превосходят таковые без использования КСФ, то стоимость КСФ частично компенсируется уменьшением риска госпитализаций по поводу ФН. В настоящее время предполагают, что предотвращение смертности в связи с инфекциями или рецидива заболевания при потенциально излечиваемых заболеваниях свидетельствует о рентабельности первичной профилактики КСФ.

Факторы, способные влиять на качество жизни, включают предотвращение госпитализации по поводу ФН и ее последствий и способность уменьшать смертность, связанную с инфекцией, а также сохранение интенсивности лечения. С другой стороны, использование Г-КСФ связано с дискомфортом в результате проведения одной или более инъекций и болями в костях у ряда больных. Для оценки влияния глубокой нейтропении и ФН на качество жизни и ее улучшения под действием миелоидных факторов роста необходимы дальнейшие исследования.

Решение использовать первичную профилактику КСФ, чтобы поддержать больных при использовании химиотерапии в целом, основывается на клиническом суждении, включая расчетный риск ожидаемых нейтропенических осложнений на основании лечебного режима; характеристики пациента, включая возраст, функциональный статус и сопутствующие заболевания; цель лечения и взвешенную оценку ожидаемой выгоды химиотерапии и риска развития серьезных и жизнеугрожающих осложнений [27]. По данным многофакторного анализа независимые факторы риска осложнений на фоне нейтропении включали вид опухоли, лечебный режим, возраст, площадь поверхности тела, определенные сопутствующие заболевания (заболевания печени, почек, сахарный диабет), исходные показатели в анализе крови, намерение обеспечить полные дозы химиотерапии и отсутствие профилактики КСФ [34].

До настоящего времени, в соответствии с рекомендациями ASCO (Американское общества клиницистов-онкологов), использование гематопоэтических факторов роста рекомендовалось для химиотерапевтических режимов, при которых ожидаемая частота ФН превышала 40 %, либо у больных с прогнозируемым ухудшением течения и ожидаемой длительной задержкой восстановления костного мозга. К таким ситуациям могут быть отнесены пневмония, эпизоды гипотензии, развитие целлюлита (флегмоны) или синусита, системные грибковые инфекции, вторичная полиорганная недостаточность при сепсисе [38]. Еще одним показанием к использованию КСФ считается возникновение осложнений (нейтропения, ФН) после подтвержденного эпизода ФН во время

предшествующего курса химиотерапии [2, 17], т.е. вторичная профилактика.

В настоящее время большинство пациентов солидными опухолями не получают КСФ с профилактической целью. Однако National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендуют проводить сбалансированную клиническую оценку потенциального риска/выгод, связанных с химиотерапией, для определения риска развития ФН и ее осложнений у конкретного пациента и решения вопроса о профилактическом использовании КСФ.

Необходима адаптированная (в зависимости от риска) стратегия использования КСФ на основе назначенного режима химиотерапии, факторов, имеющихся у пациента, и целей лечения (радикальное, паллиативное). Рутинное профилактическое использование КСФ рекомендуется больным с высоким риском (>20 %) развития фебрильной нейтропении или связанных с ней осложнений. Профилактика КСФ уменьшает затраты на лечение в результате предотвращения госпитализации по поводу ФН.

При промежуточном риске (10–20 %) профилактика КСФ должна рассматриваться в зависимости от целей лечения и наличия или отсутствия выгоды. Если никаких клинических показаний для использования профилактики КСФ нет, то учитываются лишь экономические соображения. Для больных с низким риском (риск менее 10 %) рутинное использование профилактики КСФ не рекомендуется.

Остается прежним положение о том, что при последующих циклах химиотерапии у больных, первоначально относимых к группе низкого риска развития ФН, которые тем не менее испытывали глубокую нейтропению или ФН на фоне химиотерапии, следует рассматривать вопрос об использовании КСФ (вторичная профилактика).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bear H.D., Anderson S., Brown A. et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 4165–4174.
2. Bodey G.P., Fainstein V. Systemic candidiasis / *Candidiasis*. New York: Raven Press, 1985. P. 135–168.
3. Bohlius J., Reiser M., Schwarzer G. et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. CD003189.

4. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. P. 901–906.
5. Bonnetterre J., Roche H., Kerbrat P. et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French adjuvant study group 05 randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 2686–2693.
6. Budman D.R., Berry D.A., Cirincione C.T. et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. P. 1205–1211.
7. Caggiano V., Weiss R.V., Rickert T.S. et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy // *Cancer.* 2005. Vol. 103. P. 1916–1924.
8. Chan S., Friedrichs K., Noel D. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2341–2354.
9. Chouaid C., Bassinet L., Fuhrman C. et al. Routine use of granulocyte colony-stimulating factor is not cost-effective and does not increase patient comfort in the treatment of small-cell lung cancer: an analysis using a Markov model // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. P. 2700–2707.
10. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative cancer adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 1431–1439.
11. Clark O.A., Lyman G., Castro A.A. et al. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. A meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 4198–4214.
12. Cosler L.E., Calhoun E.A., Agboola O. et al. Effects of indirect and additional direct costs on the risk threshold for prophylaxis with colony-stimulating factors in patients at risk for severe neutropenia from cancer chemotherapy // *Pharmacotherapy.* 2004. Vol. 24. P. 488–494.
13. 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.
14. Crawford J., Wolff D., Dale D.C. et al. First-cycle risk of severe and febrile neutropenia in cancer patients receiving systemic chemotherapy: results from a prospective nationwide study // *Blood.* 2004. Vol. 104. P. 11.
15. Doorduijn J.K., van der Hub, van Imhoff G.W. et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphomas // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 3041–3050.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 687–1717.
17. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Project Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients // *Am. J. Med.* 1989. Vol. 86. P. 668–672.
18. Fortner B.V., Stolshek B.S., Tauer K.W. et al. Final analysis: Chemotherapy induced neutropenia (CIN) is associated with lower quality of life (QoL) in patients (pts) with cancer (Abs. № 640P32) // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13, Suppl. P. 174.
19. Glaspy J.A., Bleeker G., Crawford J. et al. The impact of therapy with Filgrastim (recombinant granulocyte colony-stimulating factor) on health care costs associated with cancer chemotherapy // *Eur. J. Cancer.* 1993. Vol. 29A. P. 23–30.
20. Glaspy J., Hackett J., Flyer P. et al. Febrile neutropenia is associated with increase in the incidence, duration, and severity of chemotherapy toxicities // *Blood.* 2001. Vol. 98. 432a.
21. Glauser M.P., Calandra T. Infections in Patients with Hematologic Malignancies / Management of Infections in Immunocompromised Patients / Ed. by M.A. Glauser, P.A. Pizzo. W.B. Saunders Company Ltd., 2000. P. 141–188.
22. Green M.D., Koelbl H., Baselga J. et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily Filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2003. Vol. 14. P. 29–35.
23. Griggs J.T., Sorbero M.E.S., Lyman G.H. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 1267–1273.
24. Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A., Yukelja S. et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjuvant to chemotherapy in patients with high-risk Stage II or Stage III/IV breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 727–731.
25. Kuderer N.M., Crawford J., Dale D.C., Lyman G.H. Meta-analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in cancer patients receiving chemotherapy (Abstr. № 8117) // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (16S). 758 S.
26. Kuderer N.M., Dale D., Crawford J., Lyman G.H. The impact of febrile neutropenia in hospitalized cancer patients: morbidity, mortality, and cost // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. 14 S.
27. Lyman G.H. Risk assessment in oncology clinical practice: from risk factors to risk models // *Oncology.* 2003. Vol. 17. P. 8–13.
28. Lyman G.H., Crawford J., Wolff D. et al. A risk model for first cycle febrile neutropenia in cancer patients receiving systemic chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. 759S.
29. Lyman G.H., Dale D.C., Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 4524–4531.
30. Lyman G.H., Kuderer N.M. Cost effectiveness of myeloid growth factor in cancer chemotherapy // *Curr. Hemat. Report.* 2003. Vol. 2. P. 471–479.
31. Lyman G.H., Kuderer N.M. Filgrastim in patients with neutropenia. Potential effects on quality of life // *Drugs.* 2002. Vol. 62. P. 65–78.
32. Lyman G.H., Kuderer N.M. The economics of the colony-stimulating factors for the prevention and treatment of febrile neutropenia // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004. Vol. 50. P. 129–146.
33. Lyman G.H., Kuderer N.M., Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis // *Am. J. Med.* 2002. Vol. 112. P. 406–411.
34. Lyman G.H., Morrison V.A., Dale D.C. et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade Non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy // *Leuk. Lymph.* 2003. Vol. 44. P. 2069–2076.
35. Missel J.L., Dieras V., Gruia G. et al. Dose-finding study of docetaxel and doxorubicin in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10. P. 553–560.
36. Nabholz J.M., Cantin J., Change J. et al. Phase III trial comparing granulocyte colony-stimulating factor to leucidin in the prevention of neutropenia complications in breast cancer patients treated with docetaxel/doxorubicin. cyclophosphamide: results of the BCIRG 004 trial // *Int. J. Breast Cancer.* 2000. Vol. 3. P. 268–275.
37. Okon T.A., Fortner B.V., Schwartzberg L. et al. Quality of life (QOL) in patients with grade IV chemotherapy-induced neutropenia (CIN) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 21. 275b.
38. Ozer H., Armitage J.O., Bennett C.L. et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 3558–3585.
39. Padilla G., Ropka M. Quality of life and chemotherapy-induced neutropenia // *Cancer Nurs.* 2005. Vol. 28. P. 167–171.

40. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M. et al. 2-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL // *Blood*. 2004. Vol. 104. P. 634–641.

41. Skipper H.E. Kinetics of Mammary Tumor Cell Growth and Implications for Therapy // *Cancer*. 1971. Vol. 28. P. 1479.

42. Timmer-Bonte J., Biesma J., Smit J. et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) by antibiotics (AB) versus antibiotics plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in small cell lung cancer (SCLC): a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. 14S.

43. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy // *Eur. J. Cancer*. 1993. Vol. 29A. P. 319–324.

44. Tsuda S., Nakai H., Murakami T. et al. Clinical evaluation of imipenem/cilastatin sodium as a second line regimen in severe infections associated with hematologic disorders // *Japan J. Antibiot.* 1991. Vol. 44. P. 74–86.

Поступила 17.06.08