

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Цитирование: Снеговой А. В., Кагония Л. М., Кононенко И. Б., Ларионова В. Б., Лунин В. В., Манзюк Л. В. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 342–349.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-342-349

Ключевые слова: поддерживающая терапия, нейтропения, фебрильная нейтропения, Г-КСФ, колониестимулирующие факторы.

Фебрильная нейтропения (ФН) – повышение температуры, измеренной в аксиллярной области: $> 38,0^{\circ}\text{C}$ на протяжении часа и более при абсолютном числе нейтрофилов крови (ANC) $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ($< 500\text{кл/мкл}$).

ОСЛОЖНЕНИЯ ФН

По данным ВОЗ, не все курсы стандартной химиотерапии сопровождаются ФН с тяжелыми осложнениями (септический шок, смерть (табл. 1)). Однако существуют режимы, для которых риск развития этих осложнений очень высок.

Таблица 1.

Осложнения	Распространенность (%)
Лейкопения IV степени (критерии СТС v.3.0): $< 1000/\text{mm}^3$ или $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$	2-28%
Лейкопения III-IV степени (критерии СТС v.3.0): инфекции, требующие обязательного назначения антимикробной терапии (антибактериальной и/или противогрибковой), клинического и диагностического контроля	16% больных с лейкопенией IV степени
Фебрильная нейтропения	10-57% больных с лейкопенией IV степени
Смерть на фоне ФН	7% больных с лейкопенией IV степени

ПОСЛЕДСТВИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

• Риск тяжелой инфекции и смерти

По данным университетского госпиталя John Hopkins, из 41 779 пациентов, госпитализированных по этой причине, риск смерти составил 9,5% (95% [CI]: 9,2%, 9,8%).

• Экономические затраты на госпитализацию при возникновении инфекции

В США подсчитали прямые медицинские затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФН. Одна госпитализация для пациента с ФН обходится от 10 000 до 20 000 долларов, причем эти затраты не включают оплату труда медицинских работников и немедицинские прямые затраты на оплату больничных листов, сиделок. По данным исследования Crawford et al., профилактическое назначение Г-КСФ снижало на 20-25% суммарные затраты на лечение у больных с риском развития ФН более 40%.

• Нарушения протоколов лечения

Снижение доз химиопрепаратов и отсроченные курсы химиотерапии приводят к ухудшению результатов лечения онкологического заболевания (Bonadonna G. и соавт. продемонстрировали этот факт в ретроспективном анализе 4 крупных исследований, оценивающих отдаленные результаты адьювантной химиотерапии по схеме CMF у пациентов с операбельным раком молочной железы (РМЖ)). Медиана наблюдения была 25,4-28,5 лет. Общая выживаемость пациентов, получивших, по крайней мере, 85% от запланированной дозы, составила 40% (95% CI: 26%, 55%). В случае, когда доза была < 85% от запланированной, тот же показатель снизился до 21% (95% CI: 14%, 26%), а у пациентов с дозой <65% безрецидивная и общая выживаемость не отличалась от таковой у нелеченых больных).

Колониестимулирующие факторы роста (Пэгфилграстим, Г-КСФ и ГМ-КСФ)

Согласно рекомендациям по лечению и профилактике фебрильной нейтропении NCCN, ASCO, EORTC, необходимо использовать следующие колониестимулирующие факторы (КСФ): пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ).

ГМ-КСФ (саргомостим, молграмостим) для профилактики и лечения фебрильной нейтропении использовать не рекомендуется, так как это сопровождается более высокой частотой побочных эффектов.

Отличие пэгфилграстима от Г-КСФ и ГМ-КСФ: пэгфилграстим – это Г-КСФ пролонгированного действия, который вводится 1 раз на 1 курс химиотерапии. Пролонгированное действие пэгфилграстима обусловлено тем, что этот препарат не выводится с мочой и, соответственно, дольше циркулирует в крови. Клиренс (удаление) пэгфилграстима осуществляется 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.

Эффективность КСФ в профилактике ФН: подтверждена в крупном метаанализе, включающем обзор исследований, опубликованных до 2009 г. Сравнивались группы пациентов с солидными опухолями и лимфомами, которым проводили различные режимы ХТ с применением первичной профилактики Г-КСФ и без них. Также в ряде испытаний сравнивали различные препараты Г-КСФ между собой. Было проанализировано 25 исследований (в 5 применяли пэгфилграстим, в 10 оценивали филграстим, и 5 проводились с использованием ленограстима). Исследуемые препараты продемонстрировали значимое снижение риска развития ФН:

- для пэгфилграстима относительный риск составил 0,30 (95% CI: 0,14-0,65);
- для филграстима – 0,57 (95% CI: 0,48-0,69);
- для ленограстима – 0,62 (95% CI: 0,44-0,88).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Показания для назначения КСФ с целью первичной профилактики ФН:

- при режимах химиотерапии, сопровождающихся риском развития ФН $\geq 20\%$ (табл. 2);
- в ситуациях, сопровождающихся высоким риском развития ФН:
 - у пациентов с низким резервом костного мозга (абсолютное число нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/L$), то есть при облучении более 20% костного мозга;
 - у пациентов с вирусом иммунодефицита;
 - у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, которым назначена химиотерапия с целью излечения (циклофосамид/доксорубин/винкристин/преднизолон) [СНОР], или у пациентов с агрессивным течением неходжкинской лимфомы, при высокоинтенсивных режимах химиотерапии);
 - для предупреждения редукции дозы цитостатиков, негативно влияющей на выживаемость больного.

Таблица 2. Режимы химиотерапии с риском ФН более 20%.

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Рак мочевого пузыря	<ul style="list-style-type: none"> • МVAC: <ul style="list-style-type: none"> – метотрексат 30 мг/м² (1-й, 15-й, 22-й дни); – винбластин 3 мг/м² (1-й или 2-й, 15-й, 22-й дни); – доксорубин 30 мг/м² (1-й или 2-й дни); – цисплатин 70 мг/м² (1-й или 2-й дни). • ТС: <ul style="list-style-type: none"> – паклитаксел 175 мг/м² (1-й день); – цисплатин 75 мг/м² (1-й день).

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Рак молочной железы	<ul style="list-style-type: none"> • ТАС: <ul style="list-style-type: none"> – доцетаксел 75 мг/м² (1-й день); – доксорубин 50 мг/м² (1-й день); – циклофосфамид 500 мг/м² (1-й день). Высокодозные – уплотненные режимы • АС/Т: <ul style="list-style-type: none"> – доксорубин 60 мг/м² (1-й день); – циклофосфамид 600 мг/м² (1-й день); интервал 14 дней, 4 курса, затем: <ul style="list-style-type: none"> – паклитаксел 175-275 мг/м² (1-й день); интервал 14 дней, 4 курса.
Рак шейки матки	<ul style="list-style-type: none"> • ТС: <ul style="list-style-type: none"> – паклитаксел 170 мг/м², – цисплатин 75 мг/м².
Рак желудка	<ul style="list-style-type: none"> • DCF: <ul style="list-style-type: none"> – доцетаксел 60 мг/м² (1-й день); – цисплатин 60 мг/м² (1-й день); – 5ФУ 750 мг/м² (инфузия 24 часа) (1-й – 4-й дни).
Рак головы и шеи	<ul style="list-style-type: none"> • Паклитаксел, ифосфамид, месна, цисплатин: <ul style="list-style-type: none"> – паклитаксел 175 мг/м² (1-й день); – ифосфамид 1 гр/м² (1-й – 3-й дни); – месна 1 гр/м² (1-й – 3-й дни); – цисплатин 60 мг/м² (1-й день).
Неходжкинские лимфомы	<ul style="list-style-type: none"> • Схема СНОР-14: <ul style="list-style-type: none"> – циклофосфамид 750 мг/м² (1-й день); – доксорубин 50 мг/м² (1-й день); – преднизолон 40 или 100 мг/м² внутрь с 1-й по 5-й дни; интервал 14 дней. • Схема ICE: <ul style="list-style-type: none"> – ифосфамид 5 гр/м², инфузия 24 часа (со 2-го дня); – месна 5 гр/м², инфузия 24 часа (со 2-го дня); – карбоплатин АUC-5 (во 2-й день); – этопозид 100 мг/м² (1-й – 3-й дни). • Схема R-ICE: <ul style="list-style-type: none"> – ритуксимаб 375 мг/м² (1-й день); – ифосфамид 5 гр/м², инфузия 24 часа (с 4-го дня); – месна 5 гр/м², инфузия 24 часа (с 4-го дня); – карбоплатин АUC-5 (не более 800 мг) (на 4-й день); – этопозид 100 мг/м² (с 3-го по 5-й день). • Схема DHAP: <ul style="list-style-type: none"> – дексаметазон 40 мг внутрь или в/в (с 1-го по 4-й день); – цисплатин 100 мг/м² (1-й день); – цитарабин 2000 мг/м² каждые 12 часов (2-й день).
Немелкоклеточный рак легкого	<ul style="list-style-type: none"> • DP: <ul style="list-style-type: none"> – доцетаксел 75 мг/м² (1-й день); – карбоплатин АUC-6 (1-й день).
Рак яичников	<ul style="list-style-type: none"> • Монотерапия: <ul style="list-style-type: none"> – топотекан 1,5 мг/м² (1-й – 5-й дни).

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Саркома	<ul style="list-style-type: none"> • MAID: <ul style="list-style-type: none"> – доксорубин 20 мг/м² (1-й – 3-й дни); – ифосфамид 2,5 гр/м² (1-й – 3-й дни); – дакарбазин 300 мг/м² (1-й – 3-й дни). • Доксорубин, ифосфамид: <ul style="list-style-type: none"> – доксорубин 50-75 мг/м² (1-й день); – ифосфамид 5 гр/м² (1-й день).
Мелкоклеточный рак легкого	<ul style="list-style-type: none"> • CAE: <ul style="list-style-type: none"> – циклофосфамид 1 гр/м² (1-й день); – доксорубин 45 мг/м² (1-й день); – этопозид 150 мг/м² (1-й день). • Монотерапия: <ul style="list-style-type: none"> – топотекан 1,5 мг/м² (1-й – 5-й дни).
Опухоли яичка	<ul style="list-style-type: none"> • Схема VIP: <ul style="list-style-type: none"> – этопозид 300 мг/м² (1-й – 5-й дни); – ифосфамид 2 гр/м² (1-й – 5-й дни); – месна 2 гр/м² (1-й – 5-й дни); – цисплатин 20 мг/м² (1-й – 5-й дни).
Применение таргетных препаратов с цитостатиками повышает риск развития ФН	

- Первичная профилактика КСФ не показана во время химиолучевой терапии на область грудной клетки, так как увеличивается частота супрессии костного мозга и возрастает риск осложнений и смерти.
- Применение КСФ сразу после химиотерапии (в первые 24 часа) или на фоне химиотерапии приводит к развитию тяжелой тромбоцитопении.
- Прекратить применение КСФ как минимум за 48 часов до начала ХТ
- КСФ не назначается пациентам, не имеющим высокого риска развития ФН, при нейтропенических осложнениях, при инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничной пневмонии).

Показания для назначения КСФ с целью вторичной профилактики ФН

- Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса химиотерапии.
- В случае, когда нельзя изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами химиотерапии).
- Нейтропения, не позволяющая начать химиотерапию.
- Если нарушение режима лечения (интервал, дозы) приводит к уменьшению эффективности лечения, времени без прогрессирования и общей выживаемости.

Дозы пэгфилграстима и длительность назначения

- Пэгфилграстим вводят подкожно в виде разовой дозы 100 мкг/кг либо 6 мг (без учета веса тела), что является одинаково эффективным.

- Пэгфилграстим вводится однократно через 24-72 часа после последнего дня химиотерапии при условии, что интервал между курсами составляет не менее 14 дней.

ПРИМЕНЕНИЕ Г-КСФ

Дозы Г-КСФ и длительность назначения

- Рекомендуется применять Г-КСФ подкожно в дозе 5 мкг/кг/сут ежедневно через 24-72 часа после последнего дня химиотерапии.
- Введение Г-КСФ показано до необходимого стабильного показателя абсолютного числа нейтрофилов (АЧН), при этом нет необходимости добиваться увеличения АЧН более $10 \times 10^9/L$.

Пэгфилграстим и Г-КСФ после трансплантации аутологичных стволовых клеточных клеток

- При трансплантации стволовых клеточных клеток костного мозга: назначение Г-КСФ можно безопасно отложить на 5-7 дней от даты трансплантации. Рекомендуемая доза Г-КСФ 5 мкг/кг в сутки.
- При трансплантации стволовых клеточных клеток периферической крови назначение пэгфилграстима или Г-КСФ снижает длительность госпитализации и уменьшает расходы на лечение.

Г-КСФ после аллогенной трансплантации стволовых клеточных клеток

- При аллогенной трансплантации стволовых клеточных клеток костного мозга назначение Г-КСФ возможно через 5-7 дней после трансплантации.
- При аллогенной трансплантации стволовых клеточных клеток периферической крови назначение Г-КСФ не рекомендовано.

При мобилизации аутологичных стволовых клеточных клеток периферической крови:

- могут быть использованы схемы: с введением Г-КСФ, с назначением или без назначения цитостатиков; рекомендуемая доза Г-КСФ составляет 10 мкг/кг в сутки в течение 7-10 дней до афереза (сепарации крови при получении стволовых клеточных клеток крови – СКК), с химиотерапией или без нее;
- с точки зрения сроков восстановления абсолютного числа нейтрофилов (АЧН), СКК периферической крови (мобилизованные Г-КСФ) превосходят СКК костного мозга (мобилизованные Г-КСФ).

Мобилизация аллогенных стволовых клеточных элементов периферической крови

- Рекомендовано применение Г-КСФ, что обеспечивает быстрое восстановление АЧН и снижает риск развития острой реакции «трансплантат против хозяина». Сроки восстановления АЧН короче, чем после трансплантации СКК костного мозга.
- Рекомендуемая доза Г-КСФ составляет 10 мкг/кг в сутки в течение 7-10 дней (до афереза).

Отторжение трансплантата

- Г-КСФ рекомендованы у пациентов с отторжением трансплантата.

Пациенты с лейкемией

- Острый миелобластный лейкоз: Г-КСФ не рекомендованы (вне рамок клинических исследований).
- Миелодиспластический синдром: Г-КСФ не рекомендованы.
- Острый лимфобластный лейкоз: использование Г-КСФ является дискуссионным.

ПРИМЕНЕНИЕ КСФ С ЦЕЛЬЮ ЛЕЧЕНИЯ ФН

- Использование КСФ для лечения ФН не рекомендуется.
- КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью и заболеваемостью: гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропения (более 7 дней) или глубокая нейтропения (менее 100/мкл).
- **КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропении.**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ Г-КСФ НА ФОНЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- Показано только при вероятном или очевидном риске смерти пациента из-за угнетения функции костного мозга на фоне лучевой терапии. При этом доза лучевой терапии – от 3 до 10 Гр.

Профилактика ФН необходима

- Профилактика КСФ обязательна для пациентов, получающих высокоинтенсивное лечение по поводу лимфомы ($p = 0,029$) – результаты INC-EU группы.
- Применение КСФ обязательно при всех высокоинтенсивных режимах лечения (метаанализ N. Kuderer, 2007 г., 1-й уровень доказательности результатов 10 РКПИ):
 - применение КСФ позволяет увеличить число пациентов, которым возможно проведение высокоинтенсивного лечения ($p < 0,01$);

- использование КСФ при стандартной химиотерапии позволяет снизить частоту ранней смертности.

ПРИЛОЖЕНИЕ I. Общий алгоритм назначения КСФ для профилактики фебрильной нейтропении (ФН) (согласно рекомендациям ESMO/EORTC 2010)

Важно помнить

- Индивидуальный риск фебрильной нейтропении следует оценивать перед каждым курсом химиотерапии.
- Высокоинтенсивная химиотерапия сопровождается риском фебрильной нейтропении более 20%.
- К группе риска развития фебрильной нейтропении относятся больные неходжкинской лимфомой старше 65 лет, получающие лечебную химиотерапию.

