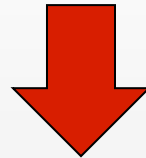


**Проект рабочей группы RUSSCO по поддерживающей терапии:
индивидуализация поддерживающей терапии
(коррекция анемии, нейтропении и назначение остеомодифицирующих агентов)**

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НАЗНАЧЕНИЮ Г-КСФ С ЦЕЛЬЮ
ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ
ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ (ФН)**

ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

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 кл / мкл).



- Риск тяжелой инфекции и смерти.
- Экономические затраты на госпитализацию при возникновении инфекции.
- Нарушения протоколов лечения.

Частота возникновения фебрильной нейтропении

Лейкопения 4 степени	2–28%
Фебрильная нейтропения	10–57%
Инфекционные осложнения 3-4 ст. тяжести	-16%
Смерть в результате ФН	0–7%

ПРОФИЛАКТИКА

ПЕРВИЧНАЯ

Через 24-72 часа

ВТОРИЧНАЯ

На последующих курсах

Согласно рекомендациям NCCN, ASCO, EORTC, RUSSCO
для профилактики необходимо использовать
колониестимулирующие факторы (Г-КСФ)

Показания для назначения Г-КСФ с целью первичной профилактики ФН

РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ФН $\geq 20\%$

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Рак мочевого пузыря	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).
Рак молочной железы	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.

Aapro MS et al., Eur J Cancer. 2011

Рабочая группа RUSSCO по поддерживающей терапии
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Версия 2014 г.

РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ФН $\geq 20\%$

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Рак шейки матки	ТС: – паклитаксел 170 мг/м ² ; – цисплатин 75 мг/м ² .
Рак желудка	DCF: – доцетаксел 60 мг/м ² (1-й день); – цисплатин 60 мг/м ² (1-й день); – 5ФУ 750 мг/м ² (инфузия 24 часа) (1-й–4-й дни).
Рак головы и шеи	Паклитаксел, ифосфамид, месна, цисплатин: – паклитаксел 175 мг/м ² (1-й день); – ифосфамид 1 гр/м ² (1-й–3-й дни); – месна 1 гр/м ² (1-й–3-й дни); – цисплатин 60 мг/м ² (1-й день).
Неходжкинские лимфомы	Схема СНОР-14: – циклофосфамид 750 мг/м ² (1-й день); – доксорубин 50 мг/м ² (1-й день); – винкристин 1,4 мг/м ² (макс. 2 мг) (1-й день); – преднизолон 40 или 100 мг/м ² внутрь в 1-й – 5-й дни. Интервал 14 дней. Схема ICE: – ифосфамид 5 гр/м ² , инфузия 24 часа (со 2-го дня); – месна 5 гр/м ² , инфузия 24 часа (со 2-го дня); – карбоплатин AUC-5 (во 2-й день); – этопозид 100 мг/м ² (1-й – 3-й дни). Схема R-ICE: – ритуксимаб 375 мг/м ² (1-й день); – ифосфамид 5 гр/м ² , инфузия 24 часа (с 4-го дня); – месна 5 гр/м ² , инфузия 24 часа (с 4-го дня); – карбоплатин AUC-5 (не более 800 мг) (на 4-й день); – этопозид 100 мг/м ² (с 3-го по 5-й день). Схема DHAP: – дексаметазон 40 мг внутрь или в/в (с 1-го по 4-й день); – цисплатин 100 мг/м ² (1-й день); – цитарабин 2000 мг/м ² каждые 12 часов (2-й день).

Aapro MS et al., Eur J Cancer. 2011

Рабочая группа RUSSCO по поддерживающей терапии
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Версия 2014 г.

РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ФН ≥ 20 %

Немелкоклеточный рак лёгкого	DP: <ul style="list-style-type: none">– доцетаксел 75 мг/м² (1-й день),– карбоплатин AUC-6 (1-й день).
Рак яичников	Монотерапия: <ul style="list-style-type: none">– топотекан: 1,5 мг/м² (1-й–5-й дни)
Саркома	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).

Апро MS et al., Eur J Cancer. 2011

Рабочая группа RUSSCO по поддерживающей терапии
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Версия 2014 г.

ФАКТОР, ПОВЫШАЮЩИЙ РИСК ФН

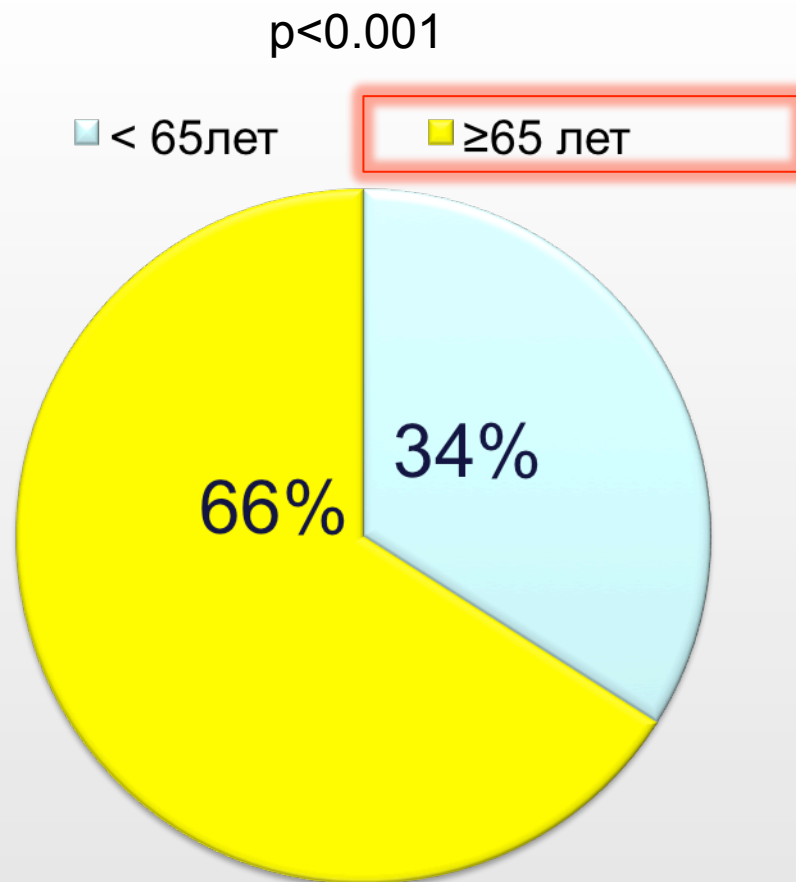


возраст ≥ 65 лет

Aapro MS et al., 2006
E. Chrischilles et al., 2002

Рабочая группа RUSSCO по поддерживающей терапии
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Версия 2014 г.

56% госпитализаций по причине ФН на 1 курсе ПХТ



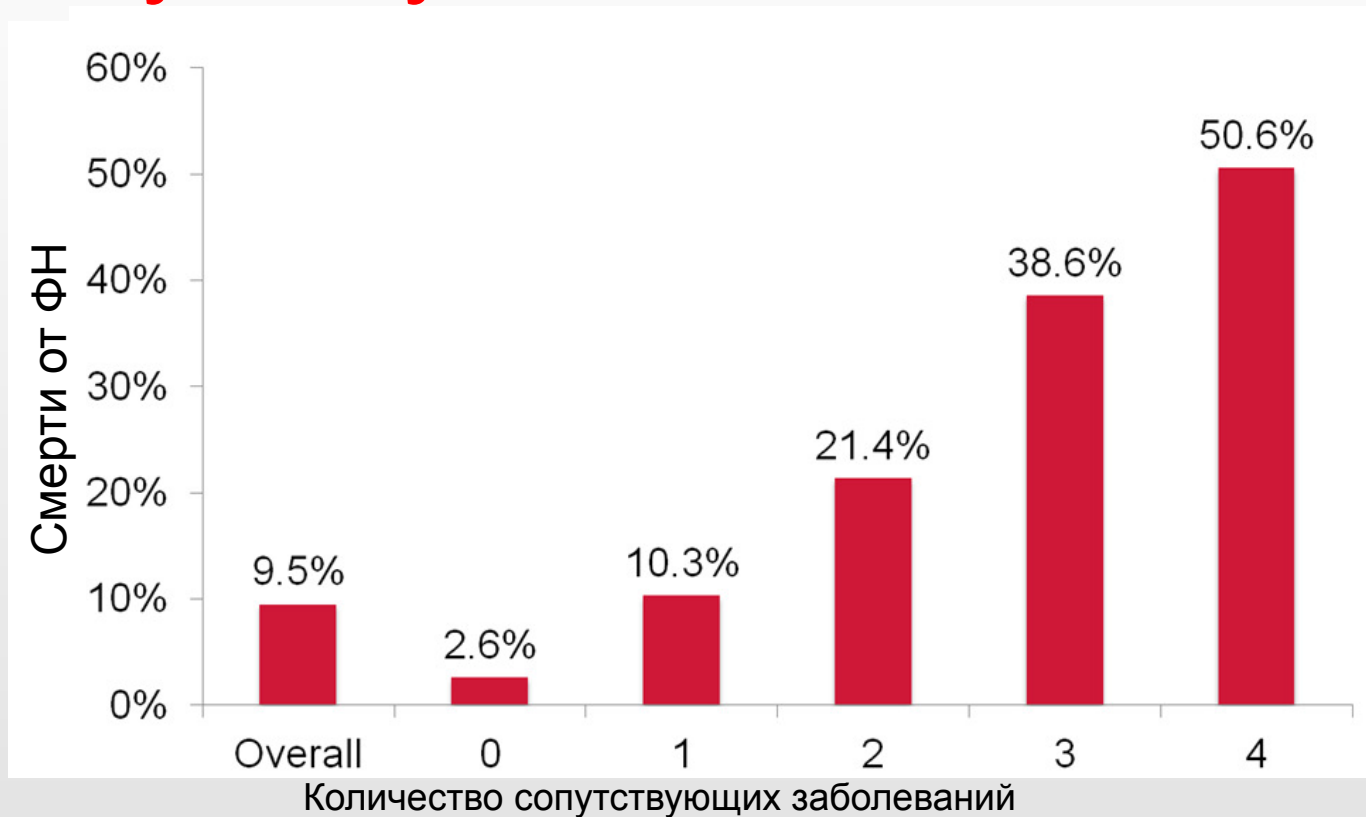
E. Chrischilles et al., 2002

Данные из презентации по Г-КСФ рабочей группы RUSSCO по поддерживающей терапии

ФАКТОР, ПОВЫШАЮЩИЙ РИСК СМЕРТИ ОТ ФН



СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Kuderer NM et al, Cancer 2006

Данные из презентации по Г-КСФ рабочей группы RUSSCO по поддерживающей терапии

Другие показания для назначения Г-КСФ с целью первичной профилактики ФН

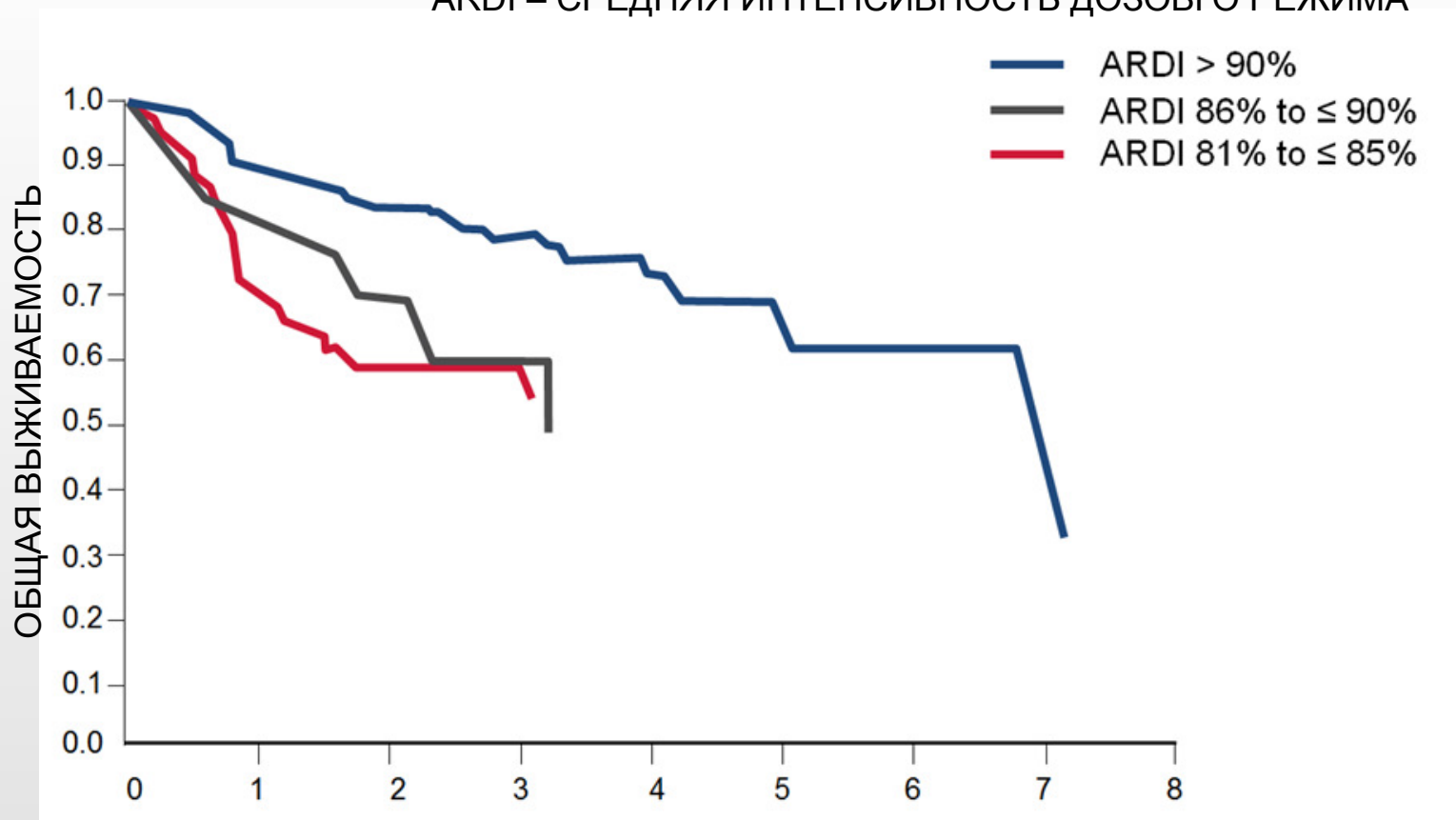
в ситуациях, сопровождающихся высоким риском развития ФН:

- у пациентов с низким резервом костного мозга (абсолютное число нейтрофилов $<1.5 \times 10^9 / L$), т.е. при облучении более 20 % костного мозга;
- у пациентов с вирусом иммунодефицита;
- у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, которым назначена химиотерапия с целью излечения (циклофосфамид / доксорубицин / винкристин / преднизолон [CHOP] или у пациентов с агрессивным течением неходжкинской лимфомы при высокоинтенсивных режимах химиотерапии);
- для предупреждения редукции дозы цитостатиков, негативно влияющей на выживаемость больного.

РЕДУКЦИЯ ДОЗЫ УХУДШАЕТ ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ
ДОЗОВОГО РЕЖИМА (ARDI) СНОР-21

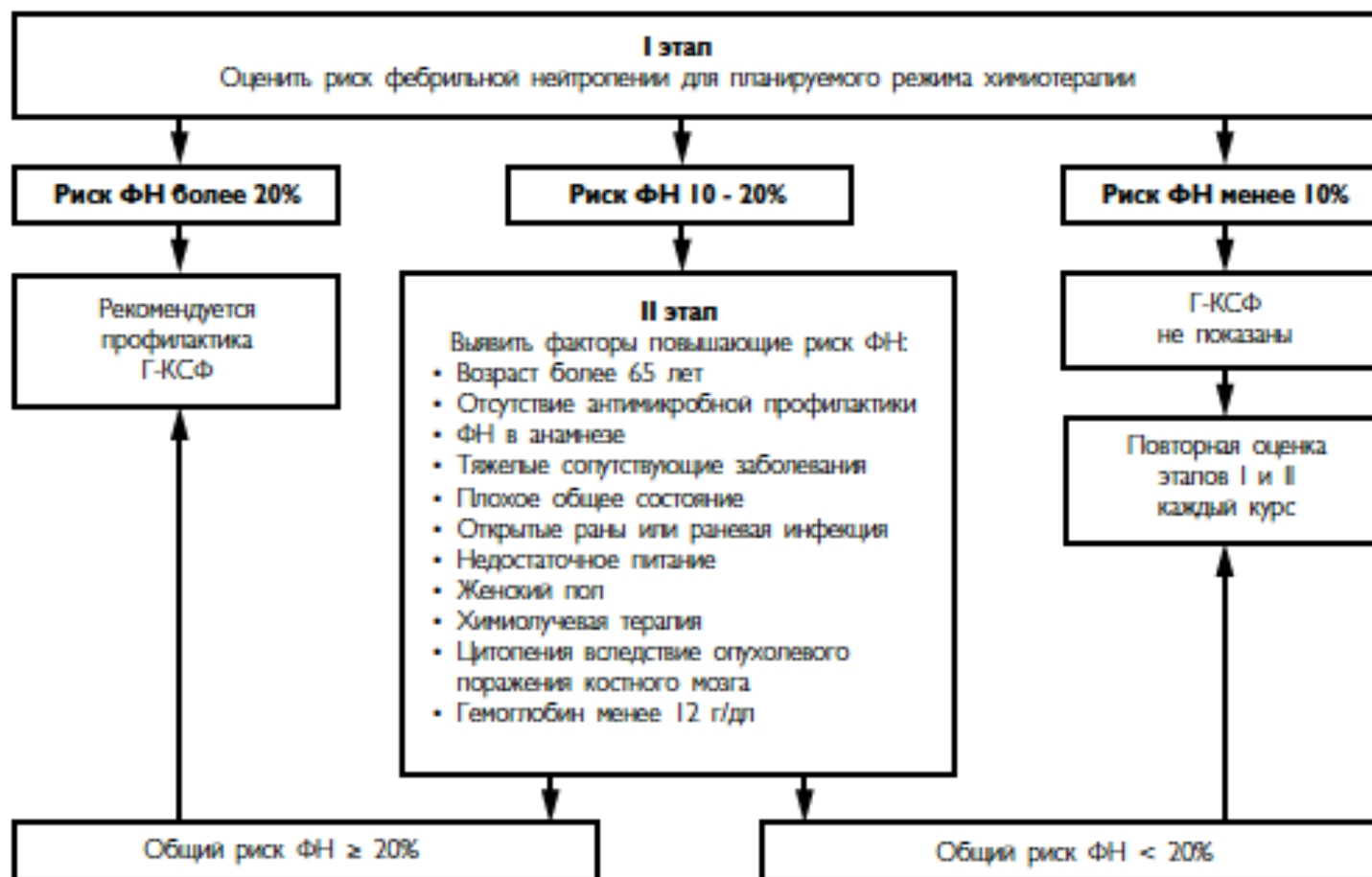
ARDI – СРЕДНЯЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ ДОЗОВОГО РЕЖИМА



Bosly A et al., Ann Hematol 2008

Данные из презентации по Г-КСФ рабочей группы RUSSCO по поддерживающей терапии

АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ Г-КСФ



Показания для назначения Г-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.

Колониестимулирующие факторы роста

**Пэгфилграстим
филграстим, соединенный с
полиэтиленгликолем**

**Филграстим
негликозилированный Г-КСФ**

ОТЛИЧИЕ ПЭГФИЛГРАСТИМА ОТ ФИЛГРАСТИМА

- ПЭГФИЛГРАСТИМ – ПРЕПАРАТ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ;
- НЕ ВЫВОДИТСЯ С МОЧОЙ;
- ДОЛЬШЕ ЦИРКУЛИРУЕТ В КРОВИ;
- ЭФФЕКТ САМОРЕГУЛЯЦИИ;
- КЛИРЕНС ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ПРИ ЕГО СВЯЗЫВАНИИ С РЕЦЕПТОРАМИ НЕЙТРОФИЛОВ: *в период нейтропении в крови сохраняются высокие концентрации пэгфилграса, обеспечивающие его терапевтическое воздействие, а по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает*

Lüftner and Possinger 2005
Yang BB, et al. 2007

Дозы пэгфилграстима и длительность назначения

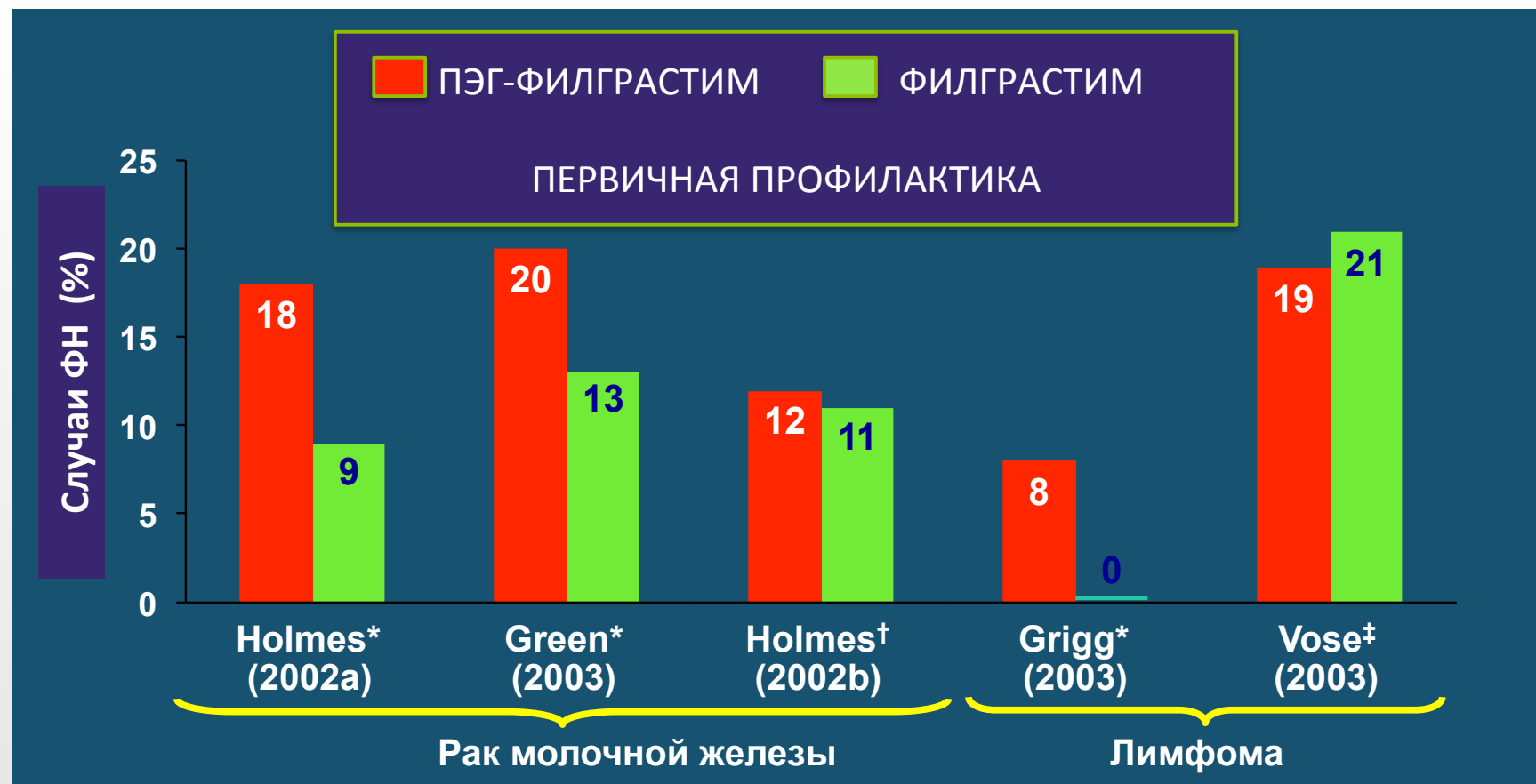
- Пэгфилграстим вводят подкожно в виде разовой дозы 100 мкг / кг либо 6 мг (без учета веса тела), что является одинаково эффективным.
- Пэгфилграстим вводится однократно через 24–72 часа после последнего дня химиотерапии при условии, что интервал между курсами составляет не менее 14 дней.

Дозы филграстима и длительность назначения

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

ПРЕИМУЩЕСТВО ПЭГФИЛГРАСТИМА ДОКАЗАНО В ИССЛЕДОВАНИЯХ

Мета-анализ 5 исследований II и III фазы n=617



Все курсы: RR 0.64: $p = 0.033$

Статистически достоверные результаты: * ФН – все курсы; † ФН \geq цикл; ‡ ФН 1 & 2 циклы
Meta-analysis: Pinto L, et al. *Cur Med Res Opin* 2007.

Данные из презентации по Г-КСФ рабочей группы RUSSCO по поддерживающей терапии

ВАЖНО ПОМНИТЬ!!!

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