

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

Коллектив авторов: Снеговой А. В., Гладков О. А., Когония Л. М., Кононенко И. Б., Копп М. В., Королева И. А., Ларионова В. В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-394-401

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 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

Цитирование: Снеговой А. В., Гладков О. А., Когония Л. М., Кононенко И. Б., Копп М. В., Королева И. А. и соавт. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 394–401

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%).

Колонистимулирующие факторы роста (липэг-/эмпэг-/пэгфилграстим, Г-КСФ и ГМ-КСФ)

Согласно рекомендациям по лечению и профилактике фебрильной нейтропении NCCN, ASCO, EORTC, необходимо использовать следующие колонистимулирующие факторы (КСФ): липэгфилграстим, эмпэгфилграстим, 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 липэгфилграстима, эмпэгфилграстима, пэгфилграстима от Г-КСФ и ГМ-КСФ: липэг-/эмпэг-/пэгфилграстим – это Г-КСФ пролонгированного действия, который вводится 1 раз на 1 курс химиотерапии. Пролонгированное действие обусловлено тем, что этот препарат не выводится с мочой и, соответственно, дольше циркулирует в крови. Клиренс (удаление) осуществляется при его связывании с рецепторами нейтрофилов, что делает этот процесс саморегулирующимся: в период нейтропении в крови сохраняются высокие концентрации препарата, обеспечивающие его терапевтическое воздействие, а по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает.

Эффективность КСФ в профилактике ФН: подтверждена в крупном метаанализе, включающем в себя обзор исследований, опубликованных до 2009 года. Сравнивались группы пациентов с солидными опухолями и лимфомами, у которых использовали 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:

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

Показания для назначения КСФ с целью первичной профилактики ФН:

1. при режимах химиотерапии, сопровождающихся риском развития ФН $\geq 20\%$ (табл. 2);
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 (циклофосфамид/доксорубин/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.

Таблица 2. Режимы химиотерапии с риском ФН более 20%

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Рак мочевого пузыря	МВАС: <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). Высокоскользящие-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	ТС: <ul style="list-style-type: none"> • паклитаксел 170 мг/м²; • цисплатин 75 мг/м².
Рак желудка	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	Паклитаксел, ифосфамид, уромитексан, цисплатин: <ul style="list-style-type: none"> • паклитаксел 175 мг/м² (1-й день); • ифосфамид 1 гр/м² (1-й–3-й дни); • уромитексан 1 гр/м² (1-й–3-й дни); • цисплатин 60 мг/м² (1-й день).

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Неходжкинские лимфомы	<p>Схема СНОР-14:</p> <ul style="list-style-type: none"> • циклофосфамид 750 мг/м² (1-й день); • доксорубицин 50 мг/м² (1-й день); • винкристин 1,4 мг/м² (макс. 2 мг) (1-й день); • преднизолон 40 или 100 мг/м² внутрь в 1-й–5-й дни; интервал – 14 дней. <p>Схема ICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ифосфамид 5 гр/м², инфузия, 24 часа (со 2-го дня); • уромитексан 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). <p>Схема R-ICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ритуксимаб 375 мг/м² (1-й день); • ифосфамид 5 гр/м², инфузия, 24 часа (с 4-го дня); • уромитексан 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). <p>Схема DHAP:</p> <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	<p>DP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • доцетаксел 75 мг/м² (1-й день); • карбоплатин АUC-6 (1-й день).
Рак яичников	<p>Монотерапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • топотекан: 1,5 мг/м² (1-й–5-й дни).
Саркома	<p>MAID:</p> <ul style="list-style-type: none"> • доксорубицин 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). <p>Доксорубицин, ифосфамид:</p> <ul style="list-style-type: none"> • доксорубицин 50–75 мг/м² (1-й день); • ифосфамид 5 гр/м² (1-й день).
Мелкоклеточный рак легкого	<p>CAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • циклофосфамид 1 гр/м² (1-й день); • доксорубицин 45 мг/м² (1-й день); • этопозид 150 мг/м² (1-й день). <p>Монотерапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • топотекан 1,5 мг/м² (1-й–5-й дни).
Опухоли яичка	<p>Схема VIP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • этопозид 300 мг/м² (1-й–5-й дни); • ифосфамид 2 гр/м² (1-й–5-й дни); • уромитексан 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 ^а .	

- 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, внутрибольничная пневмония).

Показания для назначения КСФ с целью вторичной профилактики ФН:

- вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса химиотерапии;
- случаи, 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 липэг-/эмпэг-/пэгфилграсима и длительность назначения

- Липэгфилграсим и пэгфилграсим вводят подкожно в виде разовой дозы 100 мкг/кг либо 6 мг (без учета веса тела), что является одинаково эффективным.
- Эмпэгфилграсим вводят подкожно в виде разовой дозы 7,5 мг (без учета веса тела).
- Липэгфилграсим, эмпэгфилграсим и пэгфилграсим вводится однократно через 24–72 часа после последнего дня химиотерапии при условии, что интервал между курсами составляет не менее 14 дней.
- При проведении химиотерапии с более короткими интервалами целесообразно использовать Г-КСФ короткого действия.

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 до более $10 \times 10^9/L$.

Пэгфилграсим 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 кроветворных клеток **периферической крови** назначение пэгфилгастима или Г-КСФ снижает длительность госпитализации и уменьшает расходы на лечение.

Г-КСФ после аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток

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

При мобилизации аутологичных стволовых кроветворных 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 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 кроветворных клеток 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 в отсутствие высокого риска 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 желательна 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 1. Общий алгоритм назначения КСФ для профилактики фебрильной нейтропении (ФН) (согласно рекомендациям ESMO/EORTC 2010)

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

