



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по назначению
колониестимулирующих факторов с целью
профилактики развития фебрильной нейтропении**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Кононенко И.Б., Кагония Л.М., Ларионова В.Б., Лунин В.В., Манзюк Л.В.,
Снеговой А.В.**

Представленные рекомендации составлены с учетом консенсуса экспертов, рекомендаций профессионального общества онкологов-химиотерапевтов России от 2014 года и данных непосредственных и отдаленных результатов крупных рандомизированных и ретроспективных исследований.

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 (таблица №1). Однако существуют режимы, для которых риск развития этих осложнений очень высок.

Таблица №1.

Осложнения	Распространенность (%)
Лейкопения 4 степени (критерии CTC v.3.0): $< 1000/\text{mm}^3$ или $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$	2-28%
Лейкопения 3-4 степени (критерии CTC v.3.0): инфекции, требующие обязательного назначения антимикробной терапии (антибактериальной и/или противогрибковой), клинического и диагностического контроля.	16% больных с лейкопенией 4 степени
Фебрильная нейтропения	10-57% больных с лейкопенией 4 степени
Смерть на фоне ФН	7% больных с лейкопенией 4 степени

Последствия фебрильной нейтропении

1. 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%).

2. 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 обходиться от 10000 до 20000 \$, 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%.

3. Нарушения протоколов лечения.

Снижения доз химиопрепаратов и отсроченные курсы химиотерапии приводит к ухудшению результатов лечения онкологического заболевания (Bonadonna G и соавт. продемонстрировали этот факт в ретроспективном анализе 4-х 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).

Колонистимулирующие факторы роста (Пэгфилграстим, Г-КСФ и ГМ-КСФ).

Согласно рекомендациям по лечению и профилактике фебрильной нейтропении NCCN, ASCO, EORTC необходимо использовать следующие колонистимулирующие 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 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 мета-анализе, включающем обзор исследований, опубликованных до 2009 года. 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 исследованиях 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 $\geq 20\%$ (таблица №2),
2. в ситуациях, сопровождающихся высоким риском развития ФН:
 - у пациентов с низким резервом костного мозга (абсолютное число нейтрофилов $< 1.5 \times 10^9/L$), 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/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	MVAC: -метотрексат 30 мг/м ² (1, 15, 22 дни), -винбластин 3 мг/м ² (1 или 2,15,22 дни), -доксорубин 30 мг/м ² (1 или 2 дни), -цисплатин 70 мг/м ² (1 или 2 дни). ТС: -паклитаксел 175 мг/м ² (1 день), -цисплатин 75 мг/м ² (1 день).
Рак молочной железы	ТАС: -доцетаксел 75 мг/м ² (1 день), -доксорубин 50 мг/м ² (1 день), -циклофосфамид 500 мг/м ² (1 день). Высокодозные-уплотненные режимы АС/Т: -доксорубин 60 мг/м ² (1 день), -циклофосфамид 600 мг/м ² (1 день), интервал 14 дней, 4 курса, затем -паклитаксел 175-275 мг/м ² (1 день), интервал 14 дней, 4 курса
Рак шейки матки	ТС: -паклитаксел 170 мг/м ² , -цисплатин 75 мг/м ²

Рак желудка	DCF: -доцетаксел 60 мг/м ² (1 день), -цисплатин 60 мг/м ² (1 день), -5ФУ 750 мг/м ² (инфузия 24 часа) (1-4 дни)
Рак головы и шеи	Паклитаксел, Ифосфамид, Месна, Цисплатин: -паклитаксел 175 мг/м ² (1 день), -ифосфамид 1 гр/м ² (1-3 дни), -месна 1 гр/м ² (1-3 дни), -цисплатин 60 мг/м ² (1 день).
Неходжкинские лимфомы	Схема СНОР-14: - циклофосфамид 750 мг/м ² (1 день), - доксорубицин 50 мг/м ² (1 день), - винкристин 1,4 мг/м ² (макс.2 мг) (1 день), - преднизолон 40 или 100 мг/м ² внутрь с 1-5 дни, интервал 14 дней. Схема ICE: -ифосфамид 5 гр/м ² инфузия 24 часа (со 2 дня), -месна 5 гр/м ² инфузия 24 часа (со 2 дня), -карбоплатин АUC-5 (во 2 день), -этопозид 100 мг/м ² (1-3 дни) Схема R-ICE: -ритуксимаб 375 мг/м ² (1 день), -ифосфамид 5 гр/м ² инфузия 24 часа (с 4 дня), -месна 5 гр/м ² инфузия 24 часа (с 4 дня), -карбоплатин АUC-5 (не более 800 мг) (на 4 день), -этопозид 100 мг/м ² (с 3 по 5 день) Схема DHAP: -дексаметазон 40 мг внутрь или в/в (с 1 по 4 день), -цисплатин 100 мг/м ² (1 день), -цитарабин 2000 мг/м ² каждые 12 часов (2 день)
Немелкоклеточный рак легкого	DP: -доцетаксел 75 мг/м ² (1 день), -карбоплатин АUC-6 (1 день).
Рак яичников	Монотерапия: -топотекан: 1,5 мг/м ² (1-5 дни)
Саркома	MAID: -доксорубицин 20 мг/м ² (1-3 дни), -ифосфамид 2.5 гр/м ² (1-3 дни), -дакарбазин 300 мг/м ² (1-3 дни) Доксорубицин, Ифосфамид: -доксорубицин 50-75 мг/м ² (1 день), -ифосфамид 5 гр/м ² (1 день)

Мелкоклеточный рак легкого	САЕ: -циклофосфамид 1 гр/м ² (1 день), -доксорубицин 45 мг/м ² (1 день), -этопозид 150 мг/м ² (1 день) Монотерапия: -топотекан: 1,5 мг/м ² (1-5 дни)
Опухоли яичка	Схема VIP: -этопозид 300 мг/м ² (1-5 дни), -ифосфамид 2 гр/м ² (1-5 дни), -месна 2 гр/м ² (1-5 дни), -цисплатин 20 мг/м ² (1-5 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 высокий риск 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
- 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

Дозы Г-КСФ 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 более $10 \times 10^9/L$

Пэгфилгастим и Г-КСФ после трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток.

- При трансплантации стволовых кроветворных 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 неё.
- 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 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 грей.

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 (мета-анализ N.Kuderer 2007 г., 1 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

Приложение 1.

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

Важно помнить !!!

- 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, получающих лечебную химиотерапию.

