

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ Г-КСФ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

**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 их развития очень высок.

**Таблица № 1.**

<b>Осложнения</b>	<b>Распространенность (%)</b>
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 диагностическо- го 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 нейтропии

1. риск тяжелой инфекции и смерти,
2. экономические затраты на госпитализацию при возникновении инфекции,
3. нарушения протоколов лечения (снижения доз химиопрепаратов и отсроченные курсы химиотерапии) и, как следствие, – ухудшение результатов лечения онкологического заболевания.

### Колонистимулирующие факторы роста (Г-КСФ и ГМ-КСФ)

Согласно рекомендациям по лечению и профилактике фебрильной нейтропии NCCN, ASCO, EORTC необходимо использовать Г-КСФ – филграстим.

ГМ-КСФ (сарграмостим, молграмостим) для профилактики и лечения фебрильной нейтропии не рекомендуется, так как сопровождается более высокой частотой побочных эффектов.

**Показания для назначения Г-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  $< 1.5 \times 10^9/L$ ), т.е. при облучении более 20% костного мозга
  - у пациентов с вирусом иммунодефицита
  - у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет, которым назначена химиотерапия с целью излечения (циклофосфамид/доксорубин/винкристин/преднизолон [СНОР], или у пациентов с агрессивным течением неходжкинской лимфомы, при высокоинтенсивных режимах химиотерапии)
  - при редуции дозы цитостатиков, негативно влияющей на выживаемость больного

**Таблица 2. Примеры режимов химиотерапии с риском ФН более 20%.**

<b>Диагноз</b>	<b>Химиотерапевтический режим</b>
Рак мочевого пузыря	<b>MVAC:</b> – метотрексат 30 мг/м <sup>2</sup> (1, 15, 22 дни), – винбластин 3 мг/м <sup>2</sup> (1 или 2,15,22 дни), – доксорубин 30 мг/м <sup>2</sup> (1 или 2 дни), – цисплатин 70 мг/м <sup>2</sup> (1 или 2 дни). <b>ТС:</b> – паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> (1 день), – цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> (1 день). Рак молочной железы <b>TAC:</b> – доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> (1 день), – доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup> (1 день), – циклофосфамид 500 мг/м <sup>2</sup> (1 день). Высокдозные – уплотненные режимы <b>АС/Т:</b> – доксорубин 60 мг/м <sup>2</sup> (1 день), – циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> (1 день), интервал 14 дней, 4 курса, затем – паклитаксел 175-275 мг/м <sup>2</sup> (1 день), интервал 14 дней, 4 курса
Рак шейки матки	<b>ТС:</b> – паклитаксел 170 мг/м <sup>2</sup> , – цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup>
Рак желудка	<b>DCF:</b> – доцетаксел 60 мг/м <sup>2</sup> (1 день), – цисплатин 60 мг/м <sup>2</sup> (1 день), – 5ФУ 750 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 24 часа) (1-4 дни)
Рак головы и шеи	<b>Паклитаксел, Ифосфамид, Месна, Цисплатин:</b> – паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> (1 день), – ифосфамид 1 гр/м <sup>2</sup> (1-3 дни), – месна 1 гр/м <sup>2</sup> (1-3 дни), – цисплатин 60 мг/м <sup>2</sup> (1 день).

Неходжкинские лимфомы	<p><b>Схема СНОР-14:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> (1 день),</li> <li>- доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> (1 день),</li> <li>- винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (макс.2 мг) (1 день),</li> <li>- преднизолон 40 или 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1-5 дни, интервал 14 дней.</li> </ul> <p><b>Схема ICE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ифосфамид 5 гр/м<sup>2</sup> инфузия 24 часа (со 2 дня),</li> <li>- месна 5 гр/м<sup>2</sup> инфузия 24 часа (со 2 дня),</li> <li>- карбоплатин AUC-5 (во 2 день),</li> <li>- этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> (1-3 дни)</li> </ul> <p><b>Схема R-ICE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> (1 день),</li> <li>- ифосфамид 5 гр/м<sup>2</sup> инфузия 24 часа (с 4 дня),</li> <li>- месна 5 гр/м<sup>2</sup> инфузия 24 часа (с 4 дня),</li> <li>- карбоплатин AUC-5 (не более 800 мг) (на 4 день),</li> <li>- этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> (с 3 по 5 день)</li> </ul> <p><b>Схема DHAP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- дексаметазон 40 мг внутрь или в/в (с 1 по 4 день),</li> <li>- цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (1 день),</li> <li>- цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов (2 день)</li> </ul>
Немелкоклеточный рак легкого	<p><b>DP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> (1 день),</li> <li>- карбоплатин AUC-6 (1 день).</li> </ul>
Рак яичников	<p><b>Монотерапия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- топотекан: 1,5 мг/м<sup>2</sup> (1-5 дни)</li> </ul>
Саркома	<p><b>MAID:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup> (1-3 дни),</li> <li>- ифосфамид 2.5 гр/м<sup>2</sup> (1-3 дни),</li> <li>- дакарбазин 300 мг/м<sup>2</sup> (1-3 дни)</li> </ul> <p>Доксорубин, Ифосфамид:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- доксорубин 50-75 мг/м<sup>2</sup> (1 день),</li> <li>- ифосфамид 5 гр/м<sup>2</sup> (1 день)</li> </ul>
Мелкоклеточный рак легкого	<p><b>CAE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-циклофосфамид 1 гр/м<sup>2</sup> (1 день),</li> <li>-доксорубин 45 мг/м<sup>2</sup> (1 день),</li> <li>-этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> (1 день)</li> </ul> <p><b>Монотерапия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-топотекан: 1,5 мг/м<sup>2</sup> (1-5 дни)</li> </ul>
Опухоли яичка	<p><b>Схема VIP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- этопозид 300 мг/м<sup>2</sup> (1-5 дни),</li> <li>- ифосфамид 2 гр/м<sup>2</sup> (1-5 дни),</li> <li>- месна 2 гр/м<sup>2</sup> (1-5 дни),</li> <li>- цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> (1-5 дни)</li> </ul>
Применение таргетных препаратов с цитостатиками повышает риск развития ФНГ	

- Первичная профилактика Г-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 Г-КСФ сразу после химиотерапии (в первые, 24 часа) или на фоне химиотерапии приводит к развитию тяжелой тромбоцитопении

- Прекратить применение Г-КСФ за 48 часов до начала ХТ
- Г-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 Г-КСФ с целью вторичной профилактики ФН:**

- Вероятность возникновения опасной для жизни инфекции во время следующего курса химиотерапии
- Невозможность изменения протокола лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами химиотерапии)
- Нейтропения, не позволяет начать химиотерапию
- Если нарушение режима лечения (интервал, дозы) приводит к уменьшению эффективности лечения, времени без прогрессирования и общей выживаемости

#### **Дозы Г-КСФ, ПЭГ-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 более  $10 \times 10^9/L$
- ПЭГ-филграстим вводят подкожно в виде разовой дозы 100 мкг/кг, либо 6 мг (без учета веса тела), что является одинаково эффективным

#### **Г-КСФ после трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток**

- При трансплантации стволовых кроветворных клеток костного мозга: начало назначения 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 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 клеточных клеток периферической крови**

- рекомендовано применение Г-КСФ, так как обеспечивается быстрое восстановление АЧН и снижается риск развития острой реакции трансплантата 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 лейкозией**

- 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 Г-КСФ с целью лечения ФН**

- Использование Г-КСФ для лечения ФН не рекомендуется.
- Г-КСФ могут применяться при лечении у пациентов с высоким риском ФН в ситуациях, связанных с повышенной смертностью и заболеваемостью: гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропения (более 7 дней) или глубокая нейтропения (менее 100/мкл).
- **Г-КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропении**

### **Использование Г-КСФ на фоне лучевой терапии**

- Показано только при вероятной или очевидной возможности 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 Г-КСФ обязательна для пациентов, получающих высокоинтенсивное лечение по поводу лимфомы (p.=0.029) – результаты INC-EU группы
- применение Г-КСФ обязательно при всех высокоинтенсивных режимах лечения – мета-анализ N. Kuderer 2007 г., I уровень доказательности результатов 10 РКПИ

- применение Г-КСФ позволяет увеличить число пациентов, которым возможно проведение высокоинтенсивного лечения ( $p < 0.01$ )
- использование Г-КСФ при стандартной химиотерапии позволяет снизить частоту ранней смертности.

### Приложение I. Общий алгоритм назначения Г-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 имеет риск фебрильной нейтропении более 20%.
- 3) К группе риска по развитию фебрильной нейтропении следует относить больных неходжкинской лимфомой старше 65 лет, получающих лечебную химиотерапию.

