

Рекомендации ESMO по использованию колоние–стимулирующих факторов (КСФ)

Определение фебрильной нейтропении (ФН)

- Фебрильная нейтропения характеризуется повышением температуры в подмышечной области выше $38,5^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа и более при одновременном абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) в крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (<500 нейтрофилов в 1 мм^3).

Частота ФН, осложнений и смертность

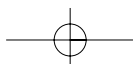
- Несмотря на относительно высокую частоту глубоких нейтропений, обусловленных проведением стандартной химиотерапии для лечения различных злокачественных новообразований за исключением острого лейкоза, частота ФН, других осложнений и смертности относительно невелика.

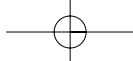
| | |
|-------------------------------------|--|
| Лейкопения 4 степени (градация ВОЗ) | 2–28% |
| Фебрильная нейтропения | у 10–57% больных с лейкопенией 4 степени |
| Инфекционные осложнения 3–4 степени | до 16% больных с фебрильной нейтропенией |
| Смерть от фебрильной нейтропении | 0–7% больных с фебрильной нейтропенией |

- оценка токсичности проводится по критериям ВОЗ
- Данная частота ФН и ее осложнений не подтверждает необходимость рутинного использования КСФ, таких как гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарномacroфагального колоние-стимулирующего фактора (ГМ-КСФ), у больных, получающих стандартную химиотерапию.

Показания к первичной профилактике ФН с использованием КСФ

| Показания | Ожидаемый эффект |
|---|---|
| Частота ФН при проведении данного режима химиотерапии более 40% или | Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I], уменьшает продолжительность периода лихорадки [I], использования внутривенных антибиотиков [I], и пребывание в стационаре [I]. |
| Редукция доз противоопухолевых препаратов ухудшает результаты терапии [A] | Не влияет на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I], на общую продолжительность жизни больных, получающих химиотерапию [I]. |





Особые показания для назначения КСФ при проведении стандартной химиотерапии

| Показания | Особые ситуации | Использование КСФ |
|---|--|---|
| Первичная профилактика | Снижение резервов костномозгового (АЧН $<1,5 \times 10^9/\text{л}$) вследствие: <ul style="list-style-type: none"> ранее проведенной химиотерапии или ранее проведенной лучевой терапии с облучением $>20\%$ костного мозга. наличие вируса иммунодефицита человека (СПИД) Сниженный общий статус больного Проведение химиотерапии на фоне активной инфекции. | кровотворения Да [III,C] Да [III,B] Да |
| Вторичная профилактика | <ul style="list-style-type: none"> Вероятность возникновения опасной для жизни-инфекции во время следующего курса лечения Редукция доз ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами лечения или нежелательность редукции доз или увеличения интервалос в связи с ухудшением результатов терапии | Да Да |
| Лечение афебрильной нейтропении | – | Нет [III,D] |
| Лечение фебрильной нейтропении | • Общее | Нет [C] |
| Лечение фебрильной нейтропении с высоким риском | • Продленная (>7 дней) ФН или ФН, осложненная развитием гипотонии, сепсиса, пневмонии или системной грибковой инфекции. | Да |

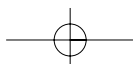
Дозы, режим и путь введения Г(ГМ)–КСФ

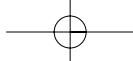
- Рекомендуется использовать Г-КСФ в ежедневной дозе 5 мкг/кг или ГМ-КСФ 250 мкг/м^2 подкожно или внутривенно через 24-72 часа после введения последней дозы противоопухолевых препаратов до достижения стабильного и достаточного АЧН (достижения АЧН $>10 \times 10^9/\text{л}$ не является обязательным).

Внимание. Введение Г(ГМ)-КСФ *противопоказано* во время облучения органов грудной клетки в связи с повышенным риском развития осложнений и смерти от них [I,A]. КСФ повышают риск развития глубокой тромбоцитопении при назначении непосредственно до или совместно с химиотерапией.

Назначение Г(ГМ)–КСФ в особо опасных ситуациях

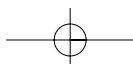
- Лечение острых лейкозов, проведение высокодозной химиотерапии с последующим восстановлением кроветворения с помощью аутологичных





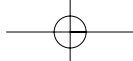
или аллогенных стволовых клеток сопровождается развитием ФН с высоким риском летальных осложнений.

- *Частота развития* ФН в особо опасных ситуациях: ФН наблюдается у всех больных после высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных или аллогенных стволовых клеток, полученных из периферической крови или костного мозга, у всех больных с отторжением трансплантата, у 35-45% больных острым миелоидным лейкозом в момент постановки диагноза и у 13-48% острым лимфобластным лейкозом при проведении индукционной химиотерапии.
- *Смертность*: 0-10% при аутологичной трансплантации стволовых клеток, крайне вариабельна при выполнении аллогенной трансплантации, 80% у больных с отторжением трансплантата, 20-26% в первые два месяца от постановки диагноза острого миелоидного лейкоза и 2-10% при проведении индукционной химиотерапии острого лимфобластного лейкоза.



Показания к назначению Г(ГМ)–КСФ в особо опасных ситуациях

| Показания | Использование КСФ | Ожидаемый эффект |
|--|-------------------|--|
| Пересадка аутологичных стволовых клеток костного мозга | Да | Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I], уменьшает продолжительность периода лихорадки [I,C], частоту развития инфекционных осложнений [I,C], использования внутривенных антибиотиков [I,C]. Не влияет на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I,A], на общую продолжительность жизни больных [I,A]. |
| Пересадка аутологичных стволовых клеток периферической крови | Нет | Не влияет на восстановление числа нейтрофилов [I]. Не влияет на продолжительность периода лихорадки [I] и назначения внутривенных антибиотиков [I], смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I,A], и общую продолжительность жизни больных [I,A]. |
| Пересадка аллогенного костного мозга | Да | Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I,A]. Влияние на другие параметры достоверно не определено. |
| Отторжение трансплантата | Да | Снижает смертность [III–IV,B]. |
| Острый миелобластный лейкоз | Нет | Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I,A]. <i>Не влияет</i> на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I,C], на общую продолжительность жизни больных, получающих химиотерапию [I,C]. |
| Острый лимфобластный лейкоз | Да? | Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I,A]. <i>Не влияет</i> на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I,C], на общую продолжительность жизни больных, получающих химиотерапию [I,C]. |



Г(ГМ)–КСФ после пересадки аутологичных стволовых клеток

- *Пересадка аутологичных стволовых клеток костного мозга:* следует начинать введение Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг начиная с 5-7 дня после пересадки [1].
- *Пересадка аутологичных стволовых клеток периферической крови:* ускорение восстановления АЧН не дает какого-либо клинического выигрыша, поэтому не рекомендуется назначение КСФ в этой клинической ситуации.

Г(ГМ)–КСФ после пересадки аллогенных стволовых клеток

- Рекомендуется назначение КСФ начиная с 5-7 дня после пересадки аллогенного костного мозга. Это ускоряет восстановление АЧН. Нет убедительных данных о целесообразности назначения КСФ при аллогенной пересадке стволовых клеток периферической крови.

Мобилизация стволовых клеток из периферической крови

- *Аутологичные стволовые клетки:* эффективно назначение КСФ в сочетании или без химиотерапии. Мобилизованные с помощью КСФ из периферической крови стволовые клетки быстрее восстанавливают АЧН до нормального по сравнению с трансплантацией стволовых клеток костного мозга и назначением КСФ [1,А].
- *Аллогенные стволовые клетки:* удобно для донора, сокращается период восстановления АЧН до нормального уровня, не увеличивается частота развития острой реакции трансплантат против хозяина. Использование аллогенных стволовых клеток из периферической крови быстрее восстанавливает АЧН до нормального по сравнению с пересадкой стволовых клеток костного мозга.

Литература

1. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-related neutropenia. N Engl J Med 1993; 328: 1323-32.
2. ASCO Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1994; 12: 2471-508.
3. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2000; 18: 3558-85.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Richard Greil, University of Innsbruck, Innsbruck Tyrol, Austria.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.*

*Перевод с английского
проф. С.А. Тюлядин*

