



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Рекомендации ESMO по использованию колоние-стимулирующих факторов (КСФ)

J. Crawford¹, C. Caserta & F. Roila²

¹Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, USA; ²Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Определение фебрильной нейтропении (ФН)

- Фебрильная нейтропения характеризуется повышением температуры в подмышечной области выше 38,5°C в течение 1 часа и более при одновременном абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) в крови менее 0,5x10⁹/л (<500 нейтрофилов в 1 мм³).

Частота ФН, осложнений и смертность

- Несмотря на относительно высокую частоту глубоких нейтропений, обусловленных проведением стандартной химиотерапии при лечении различных злокачественных новообразований (за исключением острого лейкоза), частота ФН, других осложнений и смертности относительно невелика (таблица №1).

Таблица №1. Частота нейтропений, инфекционных осложнений и смертности.

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

ВОЗ, Всемирная Организация Здравоохранения

- Данная частота ФН и ее осложнений не подтверждает необходимость рутинного использования КСФ, таких как гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ) или его пегилированной формы (pegfilgrastim) для профилактики нейтропении, вызванной химиотерапией, за исключением случаев, когда риск ФН превышает 20%, или при наличии особенных условий, обозначенных ниже. Следует избегать назначения колоние-стимулирующих факторов роста при отсутствии высокого риска ФН или при отсутствии осложнений ФН. Применение других факторов роста также не рекомендуется использовать за исключением ситуаций с высокой летальностью и заболеваемостью, к которым относятся: сепсис, инфекция мягких тканей, длительная нейтропения. Эти препараты не следует использовать у пациентов с инфекцией при отсутствии нейтропении, например при внегоспитальных или госпитальных пневмониях [I,A].

Таблица №2. Показания к первичной профилактике фебрильной нейтропении гемопоэтическими факторами

Показания	Ожидаемый эффект.
Частота ФН при проведении данного режима химиотерапии более или равна 20% или наличие специфических условий (см. таблицу №4)	Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [1], уменьшает продолжительность периода лихорадки [1], частоту инфекций, использование внутривенных антибиотиков [1] и пребывание в стационаре [1].
Редукция доз противоопухолевых препаратов может ухудшить результаты терапии [A]	Противоречивые данные по влиянию на смертность от инфекционных осложнений и раннюю смертность на фоне ФН [1], не влияет на общую продолжительность жизни больных, получающих химиотерапию [1].

Таблица №3. Примеры химиотерапевтических режимов с риском ФН более 20%

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Рак мочевого пузыря	MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин)
Рак молочной железы	TC (паклитаксел, цисплатин) TAC доцетаксел, доксорубицин, цисплатин Dose-dense AC/T (доксорубицин, циклофосфамид, паклитаксел)
Рак шейки матки	TC (паклитаксел, цисплатин)
Рак желудка	DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил)
Рак головы и шеи	Паклитаксел, ифосфамид, месна, цисплатин
Неходжкинская лимфома	CHOP-14 ICE RICE DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабин),
Немелкоклеточный рак легкого	DP (доцетаксел, карбоплатин)
Рак яичников	Топотекан
Саркома	MAID (месна, доксорубицин, ифосфамид, этопозид) Доксорубицин, ифосфамид
Мелкоклеточный рак легкого	CAE (циклофосфамид, доксорубицин, этопозид) Топотекан
Опухоли яичка	VIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин)

Таблица №4. Особые показания для назначения КСФ при проведении стандартной химиотерапии

Показания	Особые ситуации	Использование КСФ
Первичная профилактика	Снижение резервов костномозгового кроветворения (АЧН < 1,5х10 ⁹ /л) вследствие: ранее проведенной химиотерапии или ранее проведенной лучевой терапии с облучением >20% костного мозга, наличие вируса иммунодефицита человека, Пациенты в возрасте равном или более 65 лет, леченных химиотерапевтическими режимами (СНОР или более интенсивные режимы у больных с агрессивной неходжжкинской лимфомой)	Да [III,C] Да [II,B] Да
Вторичная профилактика	Вероятность возникновения опасной для жизни инфекции во время следующего курса лечения Редукция доз ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами лечения нежелательны, поскольку могут ухудшить результаты терапии	Да Да
Лечение афебрильной нейтропении	–	Нет [II,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/день подкожно через 24-72 часа после введения последней дозы противоопухолевых препаратов до достижения стабильного и достаточного АЧН (достижения АЧН > 10х10⁹/л не является обязательным). Пег-филграстим (pegfilgrastim) вводится подкожно один раз в дозе 100 мкг/кг (в отдельных случаях), или в общей дозе 6 мг (стандартный подход), оба режима введения равноэффективны [I,A].

Внимание

- Введение Г(ГМ)-КСФ *противопоказано* во время химиолучевой терапии органов грудной клетки в связи с повышенным риском миелосупрессии и как следствие развития осложнений и смерти от них [I,A]. КСФ повышают риск развития глубокой тромбоцитопении при назначении непосредственно до или совместно с химиотерапией.
- Возможен риск развития в последующем острого миелодиспластического синдрома (МДС) у женщин, получавших адъювантную химиотерапию и чКСФ по поводу рака молочной железы. Хотя на это оказывает влияние и высокие дозы химиопрепаратов, которые получает пациент при назначении чКСФ в сравнении с теми, кому проводится стандартная химиотерапия редуцированными дозами. При дозоинтенсивной адъювантной химиотерапии суммарная доза препаратов такая же, а при длительном наблюдении не отмечено повы-

шения риска вторичных лейкозов. Даже если эти данные будут подтверждены, абсолютный риск МДС низкий (1,8% в сравнении с 0,7% в течение 48 месяцев после постановки диагноза рак молочной железы) и, поэтому, благоприятный эффект чКСФ все еще перевешивает риск развития МДС.

Назначение Г(ГМ)-КСФ и пегфилграстима в особо опасных ситуациях (таблица №5)

- Лечение острых лейкозов, проведение высокодозной химиотерапии с последующим восстановлением кроветворения с помощью аутологичных или аллогенных стволовых клеток сопровождается развитием ФН с высоким риском детальных 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.

Г-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 [I].
- *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-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга

- Приемлемо назначать Г-КСФ после трансплантации костного мозга. Клинический эффект выражается в восстановлении АЧН. Рекомендуется назначение КСФ, начиная с 5-7 дня после пересадки аллогенного костного мозга [I,A]. 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. Рекомендуемая доза 10 мкг/кг ежедневно в течение 5-7 дней до сбора клеток с или без химиотерапии. Мобилизованные с помощью КСФ из периферической крови стволовые клетки быстрее восстанавливают АЧН до нормального значения по сравнению с трансплантацией стволовых клеток костного мозга и последующим назначением КСФ [I,A].
- *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. Рекомендуемая доза Г-КСФ 10 мкг/кг ежедневно в течение 5-7 дней до сбора клеток с или без химиотерапии.

Показания к назначению Г-КСФ при лучевом повреждении

- Использование КСФ при лечении осложнений лучевой терапии отражено в таблице №6.

Таблица №5. Показания к назначению Г-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 (проводятся исследования)	Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I,A]. Не влияет на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I,C], на общую продолжительность жизни больных, получающих химиотерапию [I,C].
Миелодиспластический синдром	Нет	Несмотря на отсутствие повышение частоты трансформаций в острый миелобластный лейкоз, возможно повышение смертности [II, B].
Острый лимфобластный лейкоз	Противоречивые данные	Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I,A]. Не влияет на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН, длительность госпитализации, на общую продолжительность жизни. Сообщается, что у детей, леченных с помощью Г-КСФ +/- радиотерапия, по поводу острого лимфобластного лейкоза, повышается риск развития вторичных лейкозов [III,C].

Таблица №6. Использование КСФ при облучении всего тела летальными дозами.

Показание	Клинический эффект	Использование КСФ
Дозы 3–10 Гр	Возможная или подтвержденная смерть от поражения костного мозга	Да
Дозы <3 Гр	Выживание только при максимально возможном сестренском уходе	Нет
Дозы >10 Гр	Смерть, связанная с повреждением других органов, такого как желудочно-кишечный тракт	Нет

ЛИТЕРАТУРА

1. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178–1184.
2. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smith HJ et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small cell lung cancer: a Dutch randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7974–7984.
3. ASCO Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2471–2508.
4. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187–3205.
5. Cheng AC, Stephens DP, Currie BJ. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD004400.
6. Sung L, Nathan PC, Alibhai SMH et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infections. *Ann Intern Med* 2007; 147: 400–411.
7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor in febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158–3167.
8. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 196–205.
9. Schmitz N, Ljungman P, Cordonnier C et al. Lenograstim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of a double-blind, randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 955–962.
10. Green MD, Koelbl H, Baselga J et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 29–35.
11. Holmes FA, OShaughnessy JA, Vukelja S et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 727–731.
12. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003; 101: 3862–3867.
13. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242.
14. Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF et al. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1037–1051.
15. Kouroukis CT, Chia S, Verma S et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Curr Oncol* 2008; 15: 9–23.
16. Zielinski CC, Awada A, Cameron DA et al. The impact of new European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines on the use of granulocyte colony-stimulating factor on the management of breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 353–365.
17. Liu MC, Demetri GD, Berry DA et al. Dose-escalation of filgrastim does not improve efficacy: clinical tolerability and long-term follow-up on CALGB study 9141 adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients using dose-intensified doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 223–230.
18. Skoetz N, Weingart O, Monsef I. Ninth Biannual Report of the Cochrane Haematological Malignancies Group-Focus on Hematopoietic Growth Factors. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: E1. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19401542.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. М. Ю. Федакин