



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации по назначению Г-КСФ с целью
профилактики развития фебрильной нейтропенией**

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

Москва 2014

Представленные рекомендации составлены с учетом консенсуса экспертов, рекомендаций профессионального общества онкологов-химиотерапевтов России от 2013 года

Фебрильная нейтропения (ФН) – повышение температуры, измеренной в аксилярной 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 (таблица 1)). Однако существуют режимы, для которых риск их развития 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,
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 нейтропении NCCN, ASCO, EORTC необходимо использовать Г-КСФ - филграстим.

ГМ-КСФ (саргомостим, молграмостим) для профилактики и лечения фебрильной нейтропении 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 ≥ 65 лет, которым назначена химиотерапия с целью излечения (циклофосфамид/доксорубицин/винкристин/преднизолон [СНОР], или у пациентов с агрессивным течением неходжкинской лимфомы, при высокоинтенсивных режимах химиотерапии)
 - при редукации дозы цитостатиков, негативно влияющей на выживаемость больного

Таблица 2.

Примеры режимов химиотерапии с риском ФН более 20%

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Рак мочевого пузыря	<p>MVAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> -метотрексат 30 мг/м^2 (1, 15, 22 дни), -винбластин 3 мг/м^2 (1 или 2,15,22 дни), -доксорубицин 30 мг/м^2 (1 или 2 дни), -цисплатин 70 мг/м^2 (1 или 2 дни). <p>ТС:</p> <ul style="list-style-type: none"> -паклитаксел 175 мг/м^2 (1 день), -цисплатин 75 мг/м^2 (1 день).
Рак молочной железы	<p>TAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> -доцетаксел 75 мг/м^2 (1 день), -доксорубицин 50 мг/м^2 (1 день), -циклофосфамид 500 мг/м^2 (1 день). <p>Высокодозные-уплотненные режимы</p> <p>АС/Т:</p> <ul style="list-style-type: none"> -доксорубицин 60 мг/м^2 (1 день), -циклофосфамид 600 мг/м^2 (1 день), интервал 14 дней, 4 курса, затем -паклитаксел $175\text{-}275 \text{ мг/м}^2$ (1 день), интервал 14 дней, 4 курса
Рак шейки матки	<p>ТС:</p> <ul style="list-style-type: none"> -паклитаксел 170 мг/м^2, -цисплатин 75 мг/м^2
Рак желудка	<p>DCF:</p> <ul style="list-style-type: none"> -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	<p>Паклитаксел, Ифосфамид, Месна, Цисплатин:</p> <ul style="list-style-type: none"> -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).

<p>Неходжкинские лимфомы</p>	<p>Схема СНОР-14: - циклофосфамид 750 мг/м² (1 день), - доксорубицин 50 мг/м² (1 день), - винкристин 1,4 мг/м² (макс.2 мг) (1 день), - преднизолон 40 или 100 мг/м² внутрь с 1-5 дни, интервал 14 дней.</p> <p>Схема ICE: -ифосфамид 5 гр/м² инфузия 24 часа (со 2 дня), -месна 5 гр/м² инфузия 24 часа (со 2 дня), -карбоплатин AUC-5 (во 2 день), -этопозид 100 мг/м² (1-3 дни)</p> <p>Схема R-ICE: -ритуксимаб 375 мг/м² (1 день), -ифосфамид 5 гр/м² инфузия 24 часа (с 4 дня), -месна 5 гр/м² инфузия 24 часа (с 4 дня), -карбоплатин AUC-5 (не более 800 мг) (на 4 день), -этопозид 100 мг/м² (с 3 по 5 день)</p> <p>Схема ДНАР: -дексаметазон 40 мг внутрь или в/в (с 1 по 4 день), -цисплатин 100 мг/м² (1 день), -цитарабин 2000 мг/м² каждые 12 часов (2 день)</p>
<p>Немелкоклеточный рак легкого</p>	<p>DP: -доцетаксел 75 мг/м² (1 день), -карбоплатин AUC-6 (1 день).</p>
<p>Рак яичников</p>	<p>Монотерапия: -топотекан: 1,5 мг/м² (1-5 дни)</p>
<p>Саркома</p>	<p>MAID: -доксорубицин 20 мг/м² (1-3 дни), -ифосфамид 2.5 гр/м² (1-3 дни), -дакарбазин 300 мг/м² (1-3 дни)</p> <p>Доксорубицин, Ифосфамид: -доксорубицин 50-75 мг/м² (1 день), -ифосфамид 5 гр/м² (1 день)</p>
<p>Мелкоклеточный рак легкого</p>	<p>CAE: -циклофосфамид 1 гр/м² (1 день), -доксорубицин 45 мг/м² (1 день), -этопозид 150 мг/м² (1 день)</p> <p>Монотерапия: -топотекан: 1,5 мг/м² (1-5 дни)</p>

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 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 кроветворных клеток периферической крови

- рекомендовано применение Г-КСФ, так как обеспечивается быстрое восстановление АЧН и снижается 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 лейкоемией

- 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 фебрильной 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., 1 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 1. Общий алгоритм назначения Г-КСФ

Приложение 1.

**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.

