

Возможности предупреждения фебрильной нейтропении при проведении лекарственной противоопухолевой терапии

Современная практика применения Г-КСФ

«Школа ранней диагностики и лечения ЗНО»

28 апреля 2020 г.



1.Kuderer et al. Cancer 2006;106:2258–2266

2.Chirivella et al. Breast Cancer Res Treat 2009;114:479–484

3.Bosly et al. Ann Hematol 2008;87:277–283

НЕЙТРОПЕНИЯ

Степени нейтропении (ВОЗ)

Степень нейтропении	Количество нейтрофилов в 1 мкл крови
I	2000-1500
II	1500-1000
III	1000-500
IV	<500

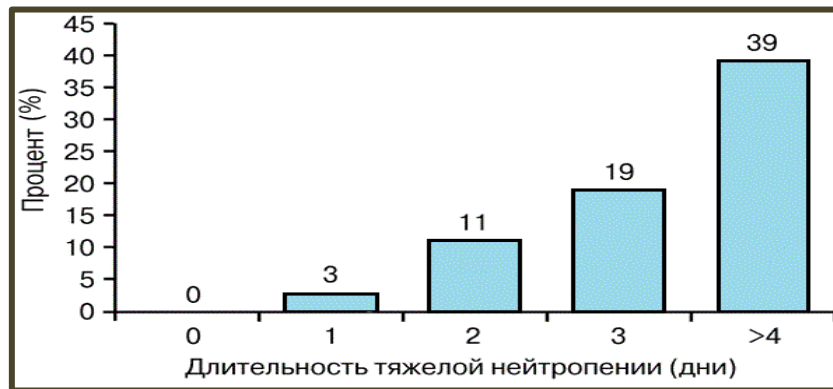
Факторы риска

- *Возраст старше 65 лет*
- *ECOG 2-4*
- *Сопутствующие заболевания*
- *Вирус иммунодефицита человека*
- *Открытые раневые поверхности*
- *Отсутствие антимикробной профилактики*
- *ФН в анамнезе*
- *Снижение уровня гемоглобина менее 12 г/дл или снижение резервов костного мозга ($ANC < 1,5 \cdot 10^9$) за счет лучевой терапии, ХТ*

ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

Фебрильная нейтропения (ФН) – повышение температуры (измеренной в аксиллярной области) $> 38,0^{\circ}\text{C}$ на протяжении часа и более, при абсолютном числе нейтрофилов крови (АЧН) $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ (< 500 кл/мкл)

Вероятность развития ФН в зависимости от длительности нейтропении



Последствия ФН

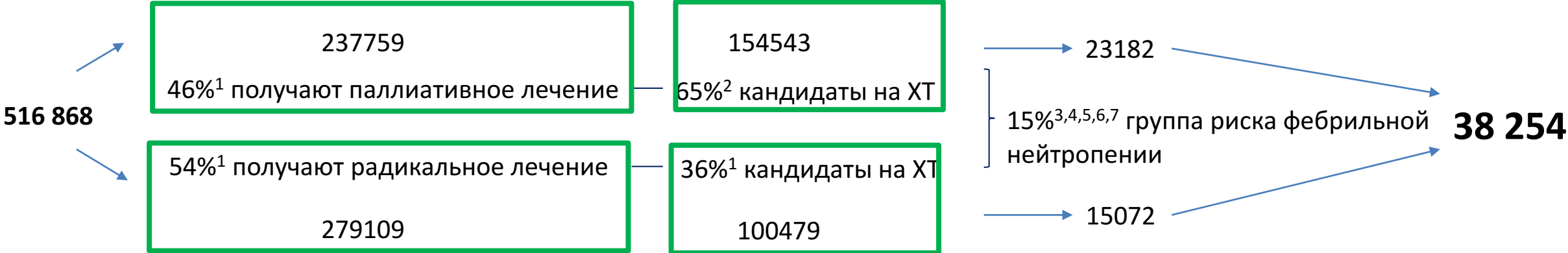
- Риск тяжелой инфекции и смерти (до 10%)
- Дополнительные экономические затраты на госпитализацию, проведение антибактериальной терапии
- Отсрочка очередного курса лечения
- Необходимость снижения дозы ХТ

Частота возникновения ФН, инфекционных осложнений и смертности

Осложнения	Частота (%)
Фебрильная нейтропения	у 10-57% больных с лейкопенией 4 ст.
Инфекционные осложнения 3-4 ст.	до 16% больных с ФН
Смерть в результате ФН	0-10% больных с ФН

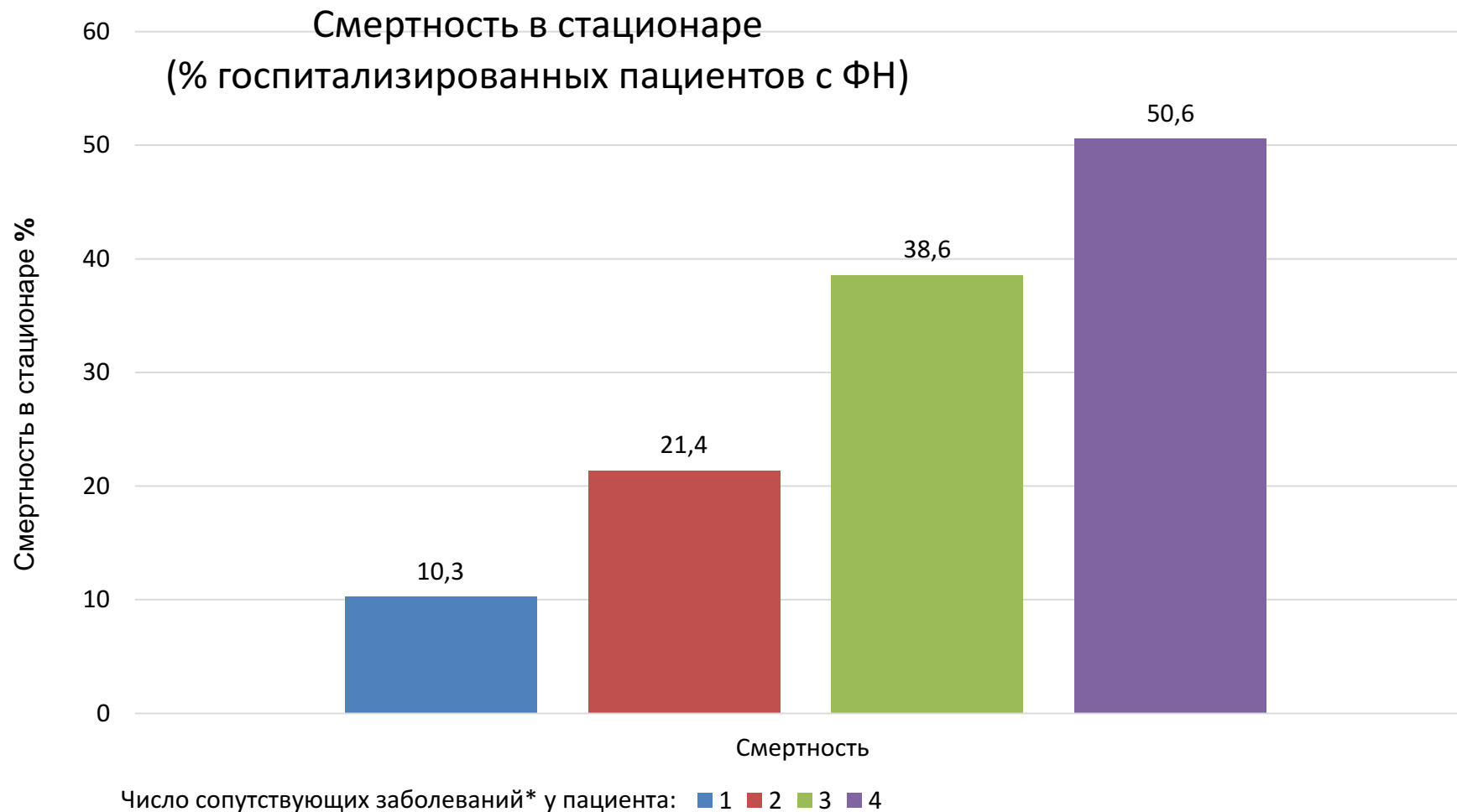
Пациенты нуждающиеся в профилактике ФН

Пациенты с онкологическими заболеваниями в РФ в 2018 году - 542 569
 Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями – 25 701
 Получили лечение 516 868 пациентов



1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. - 236 с. ISBN 978-5-85502-250-6; 2. Экспертная оценка. Феденко А.А., Гуторов С.В., Моисеенко Ф.В. 3. Варлан Г.В. Современная стратегия лечения фебрильной нейтропении у онкологических больных. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва - 2008 г. 4. Evidence-Based Use of Colony-Stimulating Factors in Elderly Cancer Patients. Gary H. Lyman, MD, MPH, FRCP(Edin), Nicole Kuderer, MD, Olayemi Agboola, MS, and Lodovico Balducci, MD. November/December 2003, Vol. 10, No.6. 5. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Thomas J. Smith, Kari Bohlke, Gary H. Lyman, et al. Clin Oncol 33:3199-3212. © 2015 by American Society of Clinical Oncology. 6. NCCN Onkologie 2006;29:171–178 Published online: March 21, 2006 DOI: 10.1159/000091616. 7. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines† J. Klastersky1, J. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee* Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v111–v118, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw325

Летальность при фебрильной нейтропении может достигать 50%

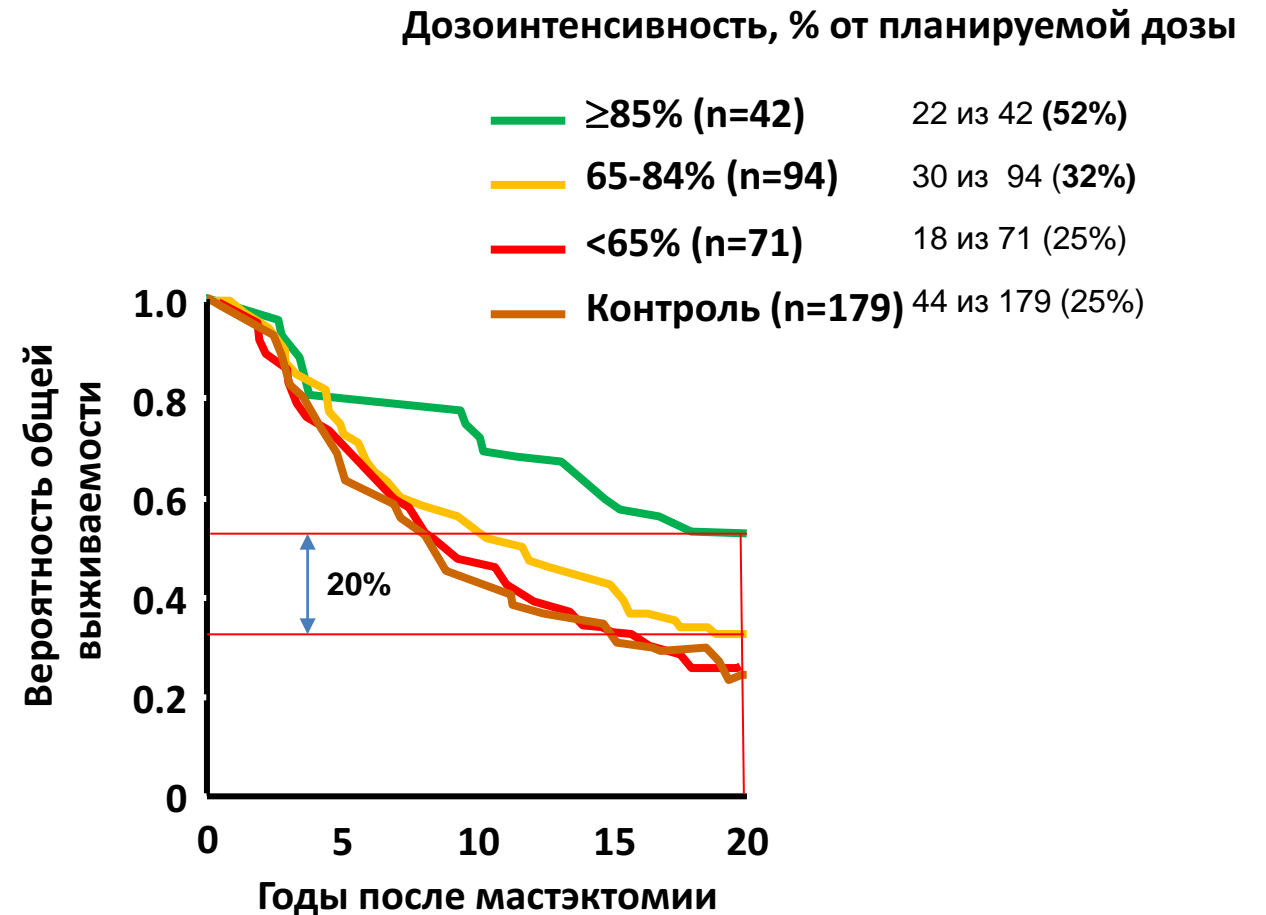
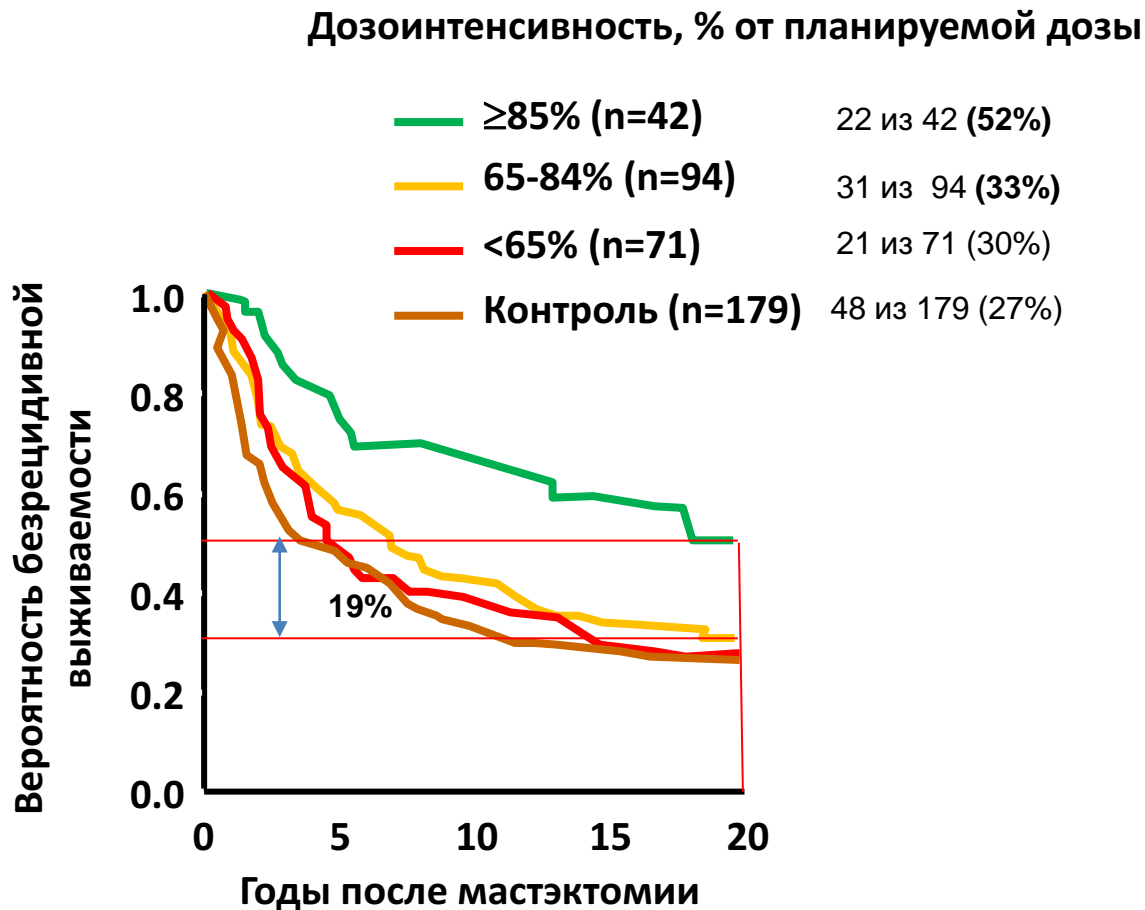


Ретроспективный анализ данных 41 779 пациентов (1995-2000 г.г., 115 центров в США) получавших химиотерапию при солидных опухолях и гемобластозах показал, что **смертность в стационаре по причине ФН значительно возрастает** при наличии у пациентов сопутствующих заболеваний*

*Сердечная недостаточность, заболевания печени, почек, легких, нарушения мозгового и периферического кровообращения, диабет, анемия, тромбоэмболия легочных артерий.

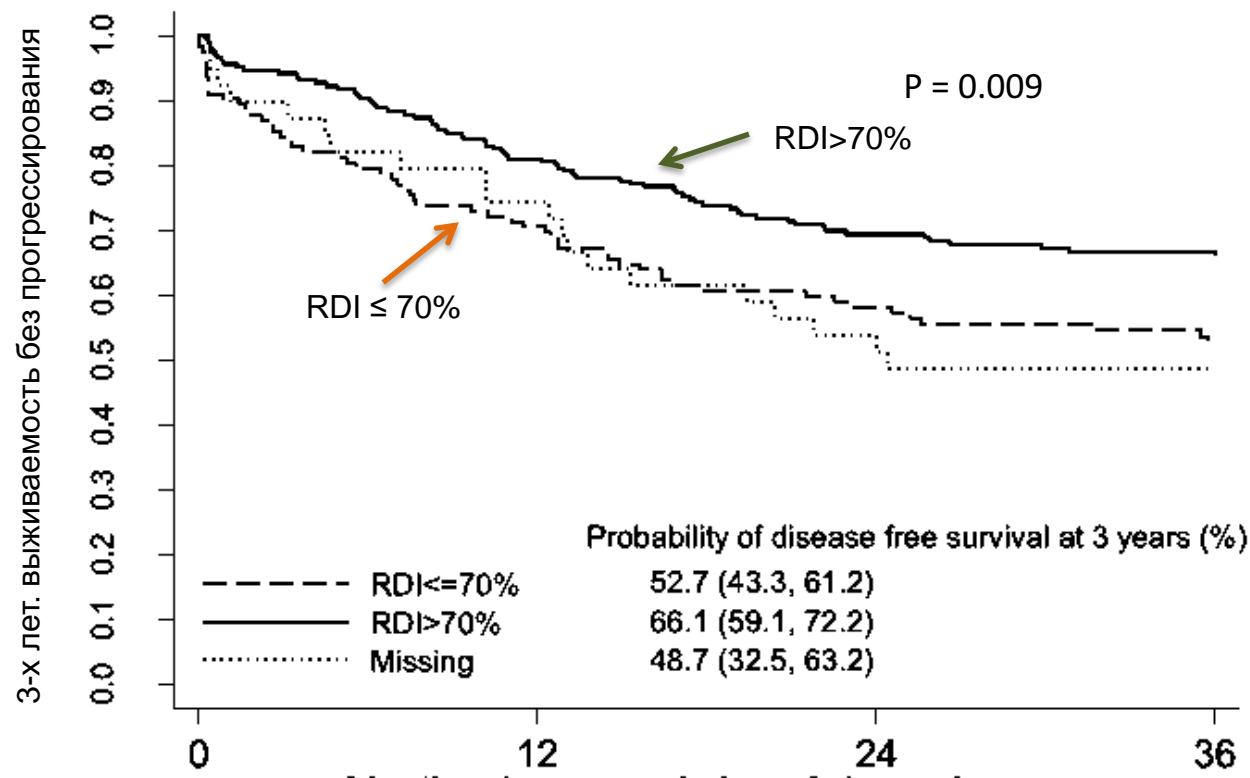
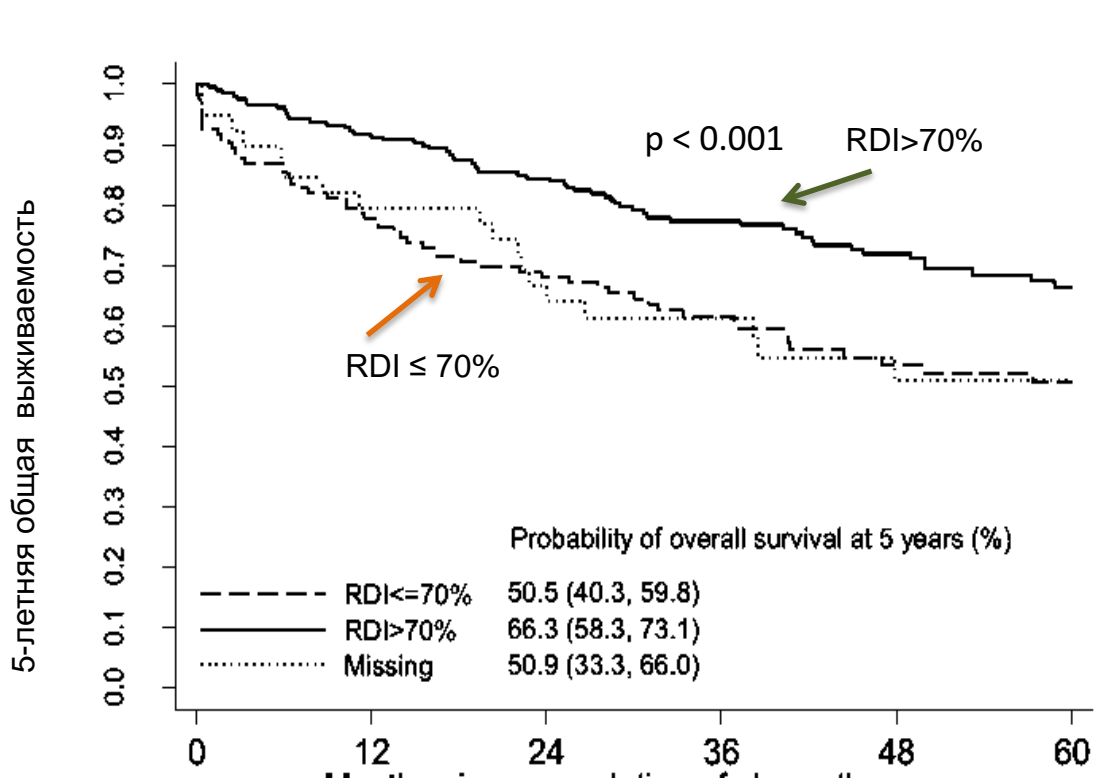
Поддержание дозоинтенсивности химиотерапии увеличивает общую и безрецидивную выживаемость более чем на 20%

Адьювантная химиотерапия РМЖ. Медиана наблюдения 20 лет.



Поддержание дозоинтенсивности химиотерапии увеличивает общую и беспрогрессивную выживаемость

N=367 55 - 75+ лет
 (5FU/LV,FOLFOX, XELOX,КАПЕЦИТАБИН И ДР.) наиболее частая причина ↓RDI - ФН



Схемы ХТ лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) с высоким риском ФН (>20 %)

Лимфома Ходжкина	BEACOPP эскалированный: блеомицин+этопозид+доксорубицин+циклофосфамид+винкристин+прокарбазин+преднизолон
Неходжкинские лимфомы 1L	DA-EPOCH: этопозид+преднизолон+винкристин+циклофосфамид+доксорубицин CHOP-14: преднизолон+винкристин+циклофосфамид+доксорубицин HyperCVAD: циклофосфамид+винкристин+доксорубицин+дексаметазон
Неходжкинские лимфомы 2L	ICE: ифосфамид+карбоплатин+этопозид MINE: месна+ифосфамид+митоксантрон+этопозид DHAP: дексаметазон+цисплатин+цитарабин ESHAP: этопозид+метилпреднизолон+цисплатин+цитарабин

1. Под ред. академика РАН М.И. Давыдова, И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: АБВ-пресс, 2019. – 240 с.
2. Сакаева Д. Д., Орлова Р. В., Шабаета М. М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 521–530

Схемы ХТ солидных опухолей и ЛПЗ с промежуточным риском ФН (10-20 %)

Рак яичника

Карбоплатин+доцетаксел

Рак предстательной железы

Кабазитаксел

Мелкоклеточный рак легкого

Этопозид+карбоплатин

Неходжкинские лимфомы 1L

CHOP: преднизолон+винкристин+циклофосфамид+ доксорубицин

Неходжкинские лимфомы 2L

GDP: гемцитабин+дексаметазон+ цисплатин/карбоплатин

1. Под ред. академика РАН М.И. Давыдова., И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: АБВ-пресс, 2019. – 240 с.
2. Сакаева Д. Д., Орлова Р. В., Шабаева М. М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 521–530

СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙТРОПЕНИИ

Снижение интенсивности дозы химиотерапии

- *Редукция доз противоопухолевых препаратов (может значительно ухудшить результаты терапии)*

Профилактическое назначение антибактериальной терапии

- *Профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра (не исключает развитие инфекционных осложнений)*
- *Неэффективно в целях профилактики вирусных и грибковых осложнений*

Назначение колониестимулирующих факторов (Г-КСФ)

- *Ускоряет восстановление числа нейтрофилов*
- *Уменьшает продолжительность периода лихорадки*
- *Снижает частоту инфекций*
- *Уменьшает использование в/в антибиотиков и пребывание в стационаре*

Факторы риска возникновения фебрильной нейтропении

1. Возраст более 65 лет
2. Длительные нейтропении или ФН в анамнезе
3. Гемоглобин менее 12г/дл
4. Недостаточное питание
5. Тяжелые сопутствующие заболевания
6. Отсутствие антимикробной профилактики
7. Плохое общее состояние
8. Открытые раны или раневая инфекция
9. Женский пол
10. Химиолучевая терапия
11. Цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга
12. ECOG ≥ 2
13. Недавние обширные хирургические вмешательства
14. Почечная, печёночная недостаточность

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Профиль пациента

Пациент получающий:

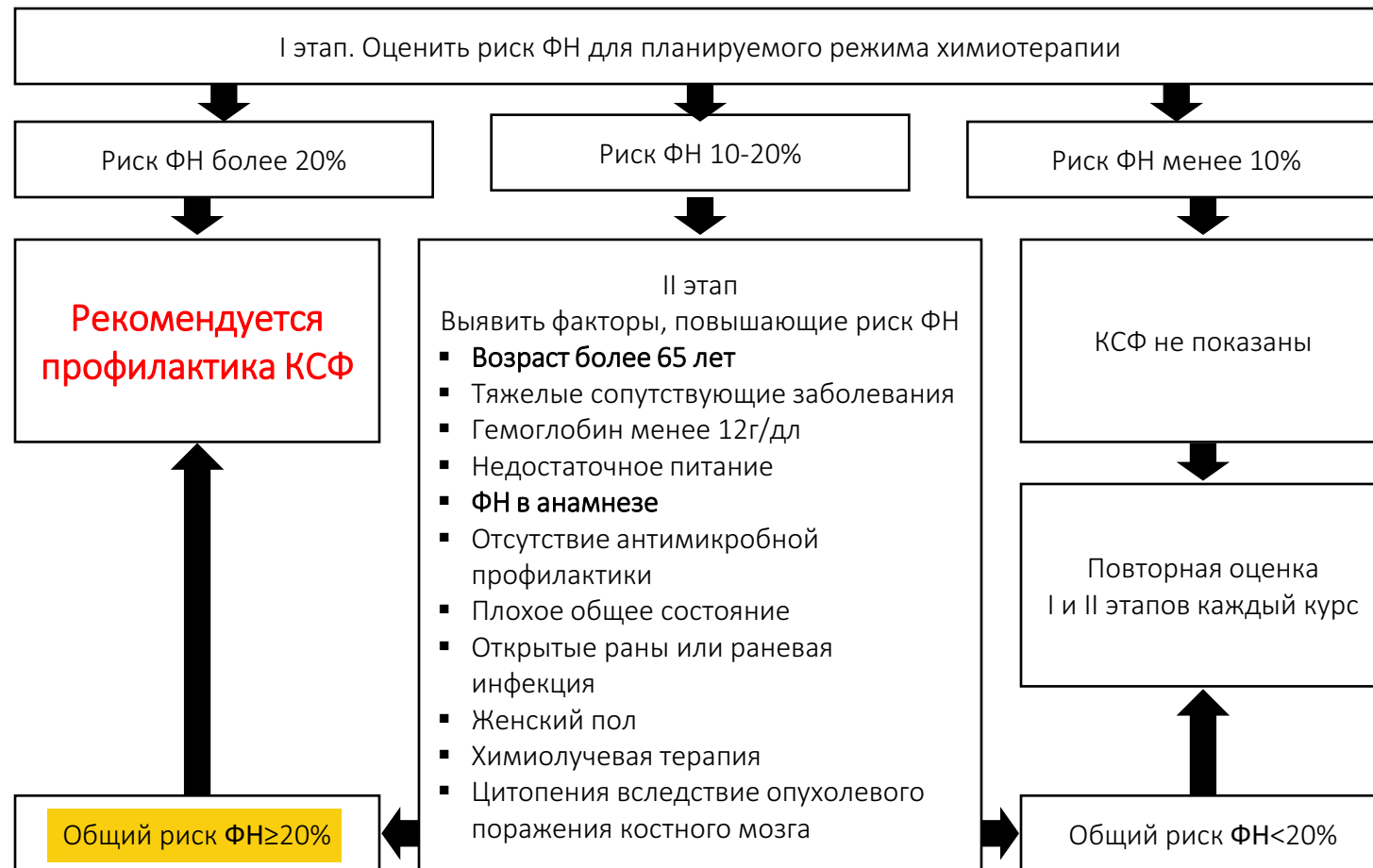
- режимы химиотерапии с риском фебрильной нейтропении > 20 %
- дозоуплотнённые режимы химиотерапии (dd)
- химиотерапию гистологически агрессивных форм неходжкинских лимфом
- режимы химиотерапии риском фебрильной нейтропении 10%-20 %, старше 65 лет или имеющий другие факторы риска

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Профиль пациента

- фебрильная нейтропения на предыдущем курсе химиотерапии (ХТ)
- дозолимитирующая афебрильная нейтропения:
 - а) после двух последовательных эпизодов удлинения интервалов между курсами и/или двукратной редукции дозы на фоне адъювантной ХТ солидных опухолей
 - б) после единственного эпизода удлинения интервалов между курсами и/или редукции дозы при: неадъювантной ХТ, адъювантной ХТ рака молочной железы, ХТ лимфом, ХТ гранулёзноклеточных опухолей, ХТ МРЛ, радикальном химиолучевом лечении, ХТ множественной миеломы

RUSSCO рекомендует назначение Г-КСФ для профилактики фебрильной нейтропении



Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19 (есть на сайте ГУЗ ОКОД!)

....

перевод пациентов на лечение в другое медицинское учреждение, в котором нет вспышек COVID-19;

выдача таблетированных препаратов на более длительный срок, например, на 2-3 месяца (по решению врачебной комиссии);

расширение показаний для профилактического назначения Г-КСФ для пациентов с риском фебрильной нейтропении более 10%, рассмотрение вопроса о назначении профилактической антибиотикотерапии. При назначении Г-КСФ предпочтение следует отдавать **пегилированному филграстиму**, который вводится однократно после проведенного курса миелотоксичной терапии;

обеспечение больного инструкцией на случай возникновения побочных эффектов с указанием препаратов и режимов их использования для купирования нежелательных явлений; больной должен быть обеспечен номером телефона и/или адресом электронной для связи с лечащим врачом в случае необходимости с рекомендацией немедленного телефонного контакта с лечащим врачом или, при невозможности, врачом скорой помощи в случае ухудшения самочувствия.

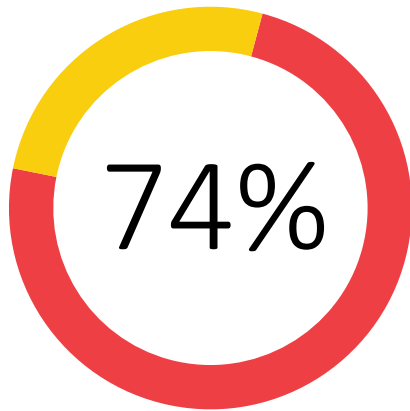
....

<https://rosoncoweb.ru/standarts/COVID-19/>

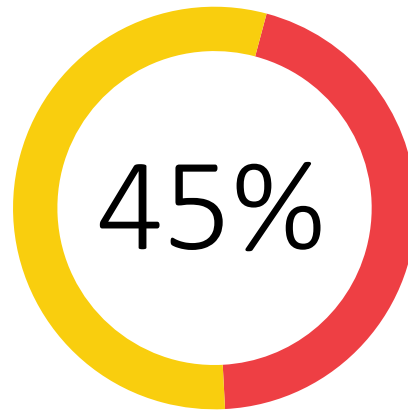
Применение Г-КСФ в профилактике позволяет чаще проводить ХТ в полном объеме

Исследование De Graaf показало, что при применении Г-КСФ на треть больше пациентов получают адъювантную химиотерапию $\geq 85\%$ ¹

Процент пациентов, получивших адъювантную химиотерапию с относительной интенсивностью $\geq 85\%$



Филграстим (N=50)

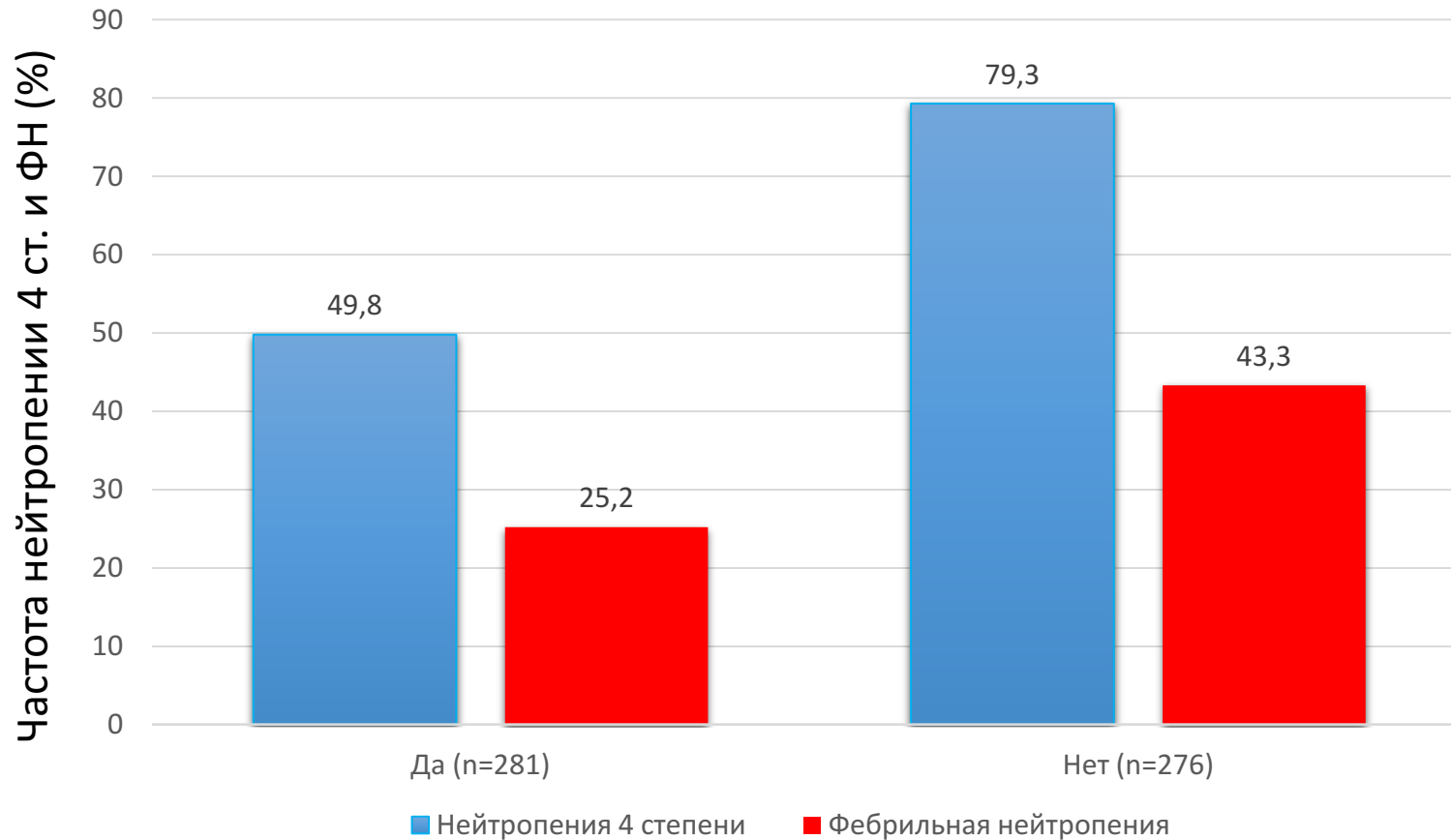


Без филграстима (N=22)

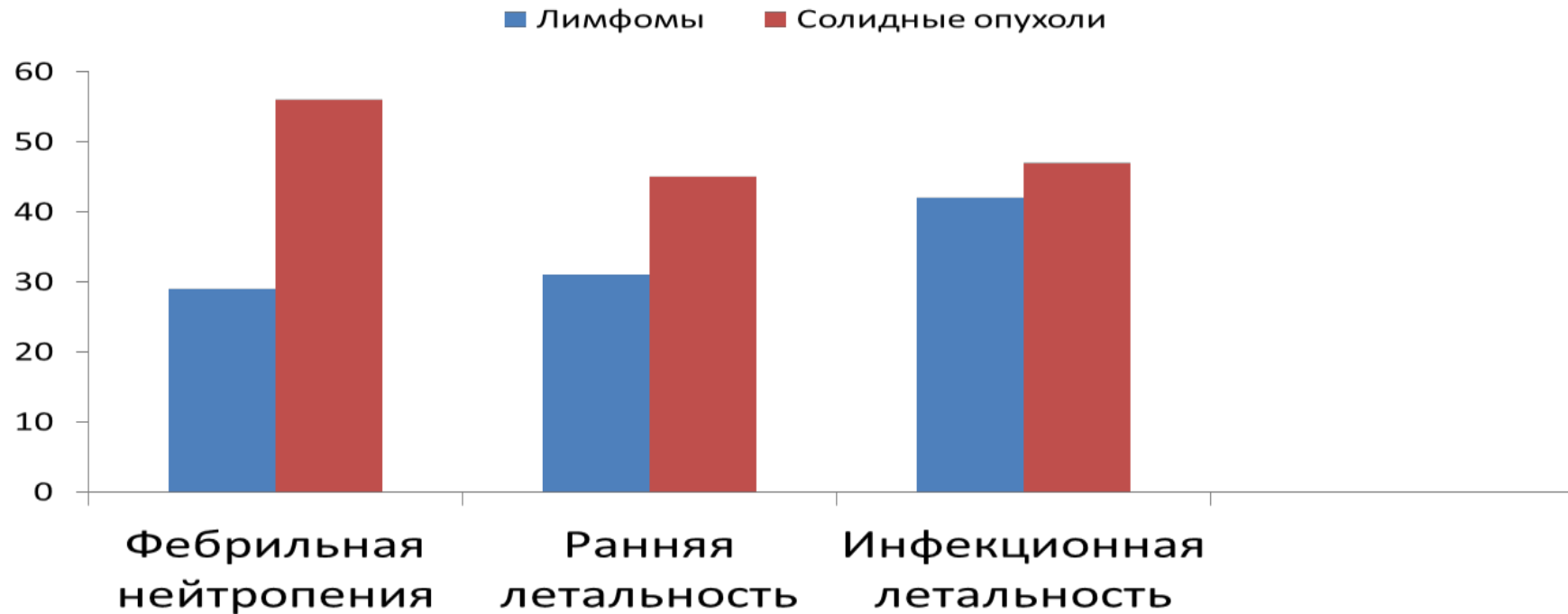
¹De Graaf et al. [Br J Cancer](#). 2003 Dec 1; 89(11): 2062–2068

КСФ очевидно эффективны у пациентов >65 лет

Частота нейтропении 4 ст. и ФН и при назначении (Да) или неназначении (Нет) КСФ

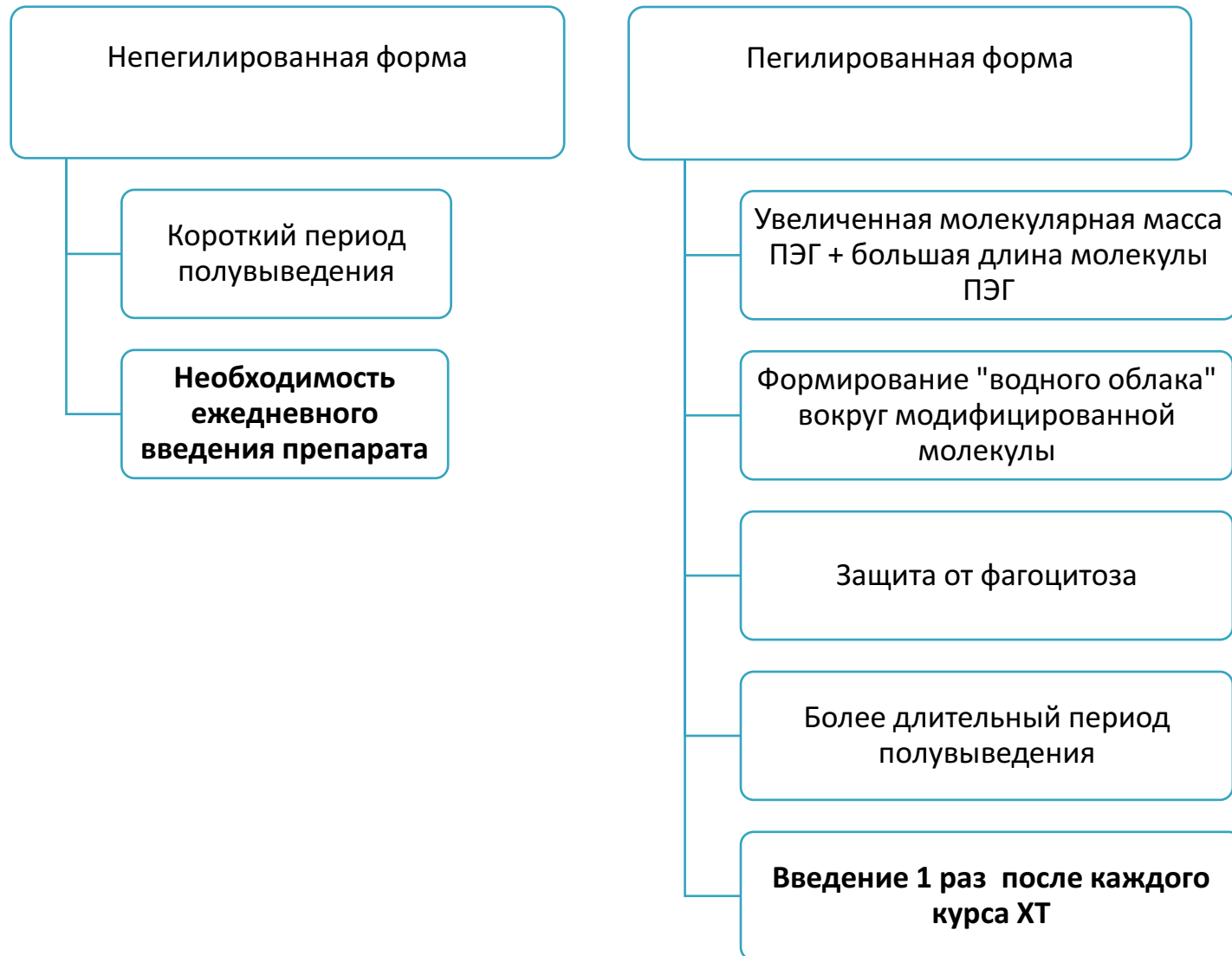


Использование Г-КСФ в профилактике снижает риск ФН и летальности при солидных опухолях и гемобластозах



Обзор семнадцати рандомизированных клинических исследований с участием 3 493 пациентов

Г-КСФ и ПЭГ-Г-КСФ. Отличия



Благодарю за внимание!

**Обращаю Ваше внимание: на сайте
ГУЗ ОКОД <http://www.yokod73.ru/> в
разделе «специалистам»
выкладывается актуальная
информация по профилактике,
ранней диагностике, лечению и
реабилитации**