

The background of the slide is a photograph of a snowy mountain landscape. In the foreground, a cable car is suspended from a cable, moving across the frame. In the background, a building with a colorful, patterned roof is visible on a mountain peak. The sky is clear and blue.

Профилактика фебрильной нейтропении, как неотъемлемый компонент основной терапии

**Тарасова Анна Владимировна,
заведующая отделением химиотерапии №1
ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара**

20.10.2023г.
Ульяновск

Нейтрофилы – факты в цифрах:

- Нейтрофилы - часть врождённого иммунитета. Главная их функция – фагоцитоз бактерий, вирусов, грибов
- Нейтрофилы – самый многочисленный подтип лейкоцитов (в норме до 70%)
- Они очень подвижны и проникают во все органы и ткани. В кровотоке находится лишь 1—2 % зрелых нейтрофилов, остальные локализованы в тканях
- Нейтрофил находится в кровотоке 5-8 часов и далее выходит в ткани, где живет от нескольких часов до 5 суток

Нейтрофильный росток - самый активно делящийся росток крови, именно он страдает в первую очередь при проведении химиотерапии

Нейтропения – снижение нейтрофилов в крови ниже нормы.

Абсолютное число нейтрофилов - АЧН

Шкала степеней тяжести нейтропении (ВОЗ)

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

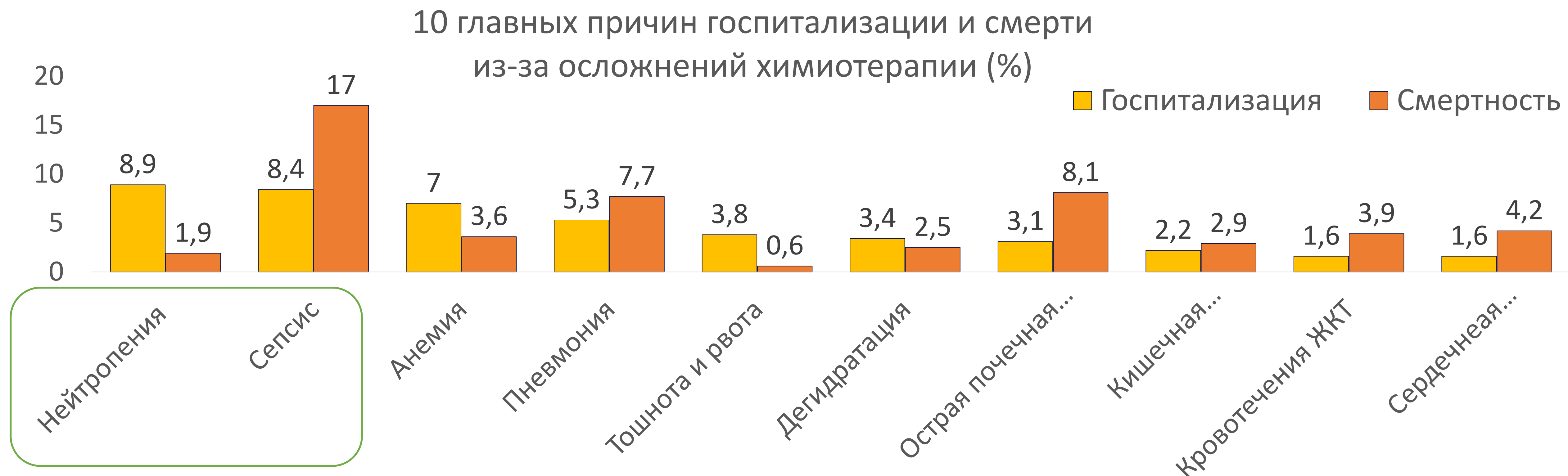
$$АЧН = \frac{\text{Лейкоциты} \times \% \text{нейтрофилов}}{100}$$

Может быть
противопоказанием для
начала нового курса
химиотерапии

В норме количество нейтрофилов составляет от 2 до 7,5 тыс./мкл
(или миллиардов клеток в литре крови).

Нейтропения — самая частая причина госпитализаций при химиотерапии

Анализ 1,5 миллиона случаев госпитализаций с 2006 по 2015 годы (солидные опухоли и лимфопролиферативные заболевания)

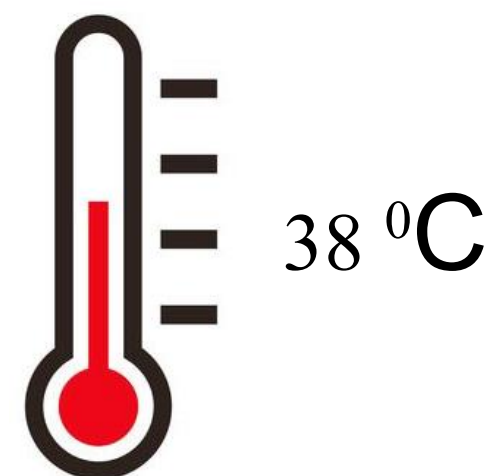


Что такое фебрильная нейтропения?

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 (или АЧН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и прогнозируемое снижение до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее в ближайшие 48 ч). Симптомы: Внезапная слабость, озноб, ломота.

Фебрильная нейтропения (ФН) — потенциально жизнеугрожающее состояние, необходимо неотложное лечение.

Почему фебрильная нейтропения опасна?

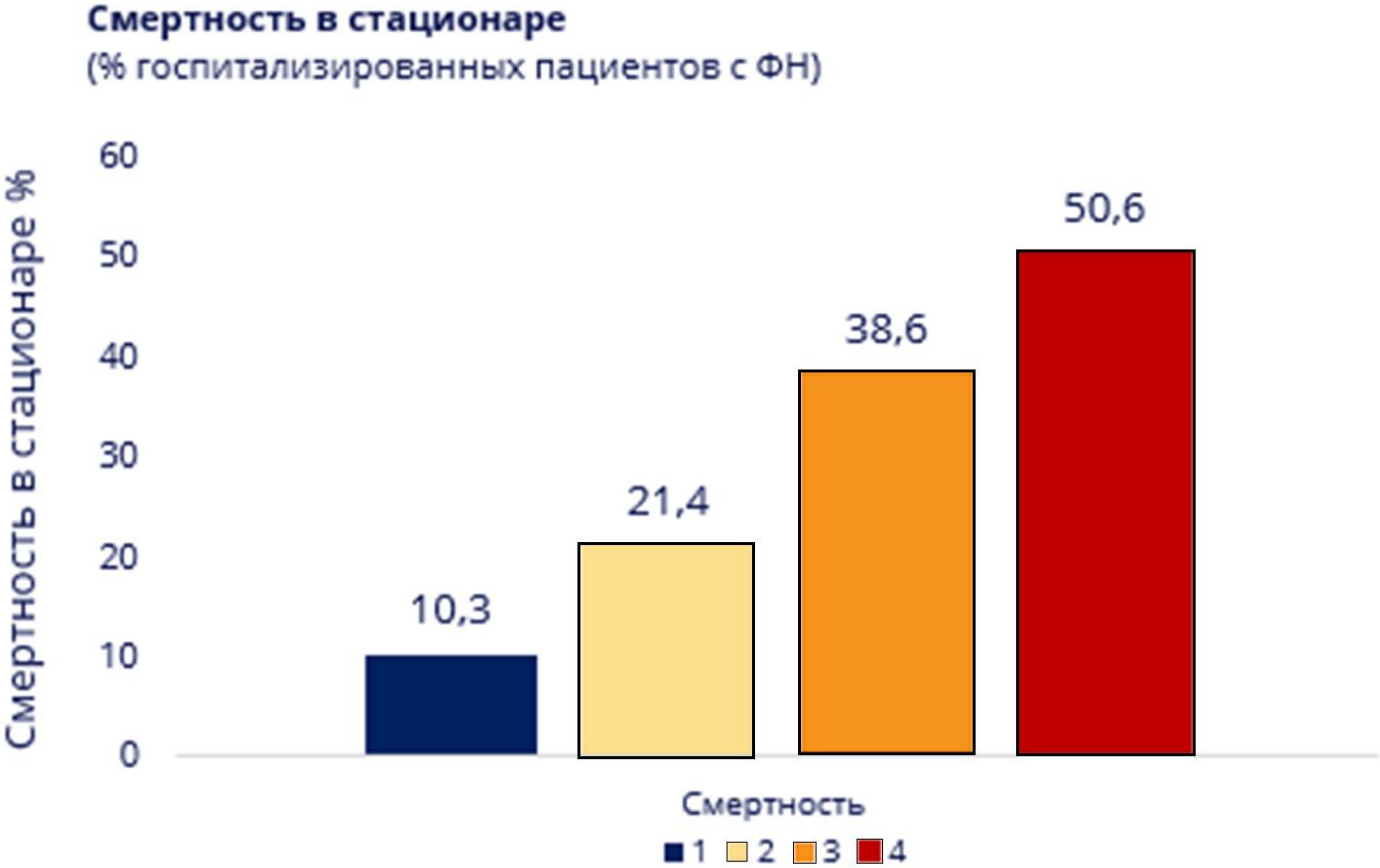


Свидетельствует о
воспалении и инфекции



**В 50% случаев может привести к
смертельному исходу**

Летальность при фебрильной нейтропении может достигать 50%



Пациенты с наличием сопутствующих заболеваний* и получающие химиотерапию, характеризуются высокими показателями смертности по причине развития ФН

Ретроспективный анализ данных, 41 779 пациентов (США, 115 центров, 1995-2000 гг.)

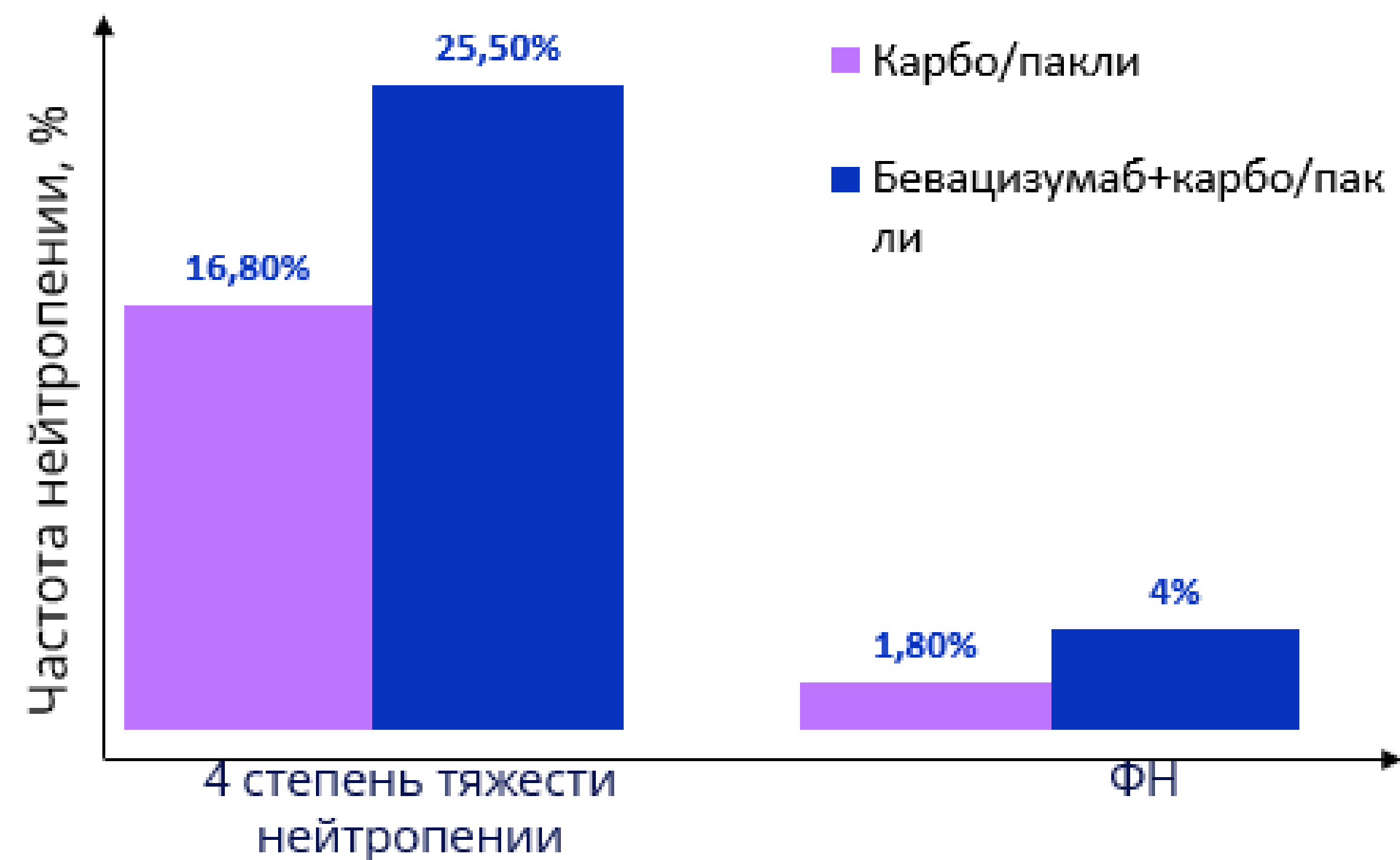
* Сердечная недостаточность, заболевания печени, почек, легких, нарушения мозгового и периферического кровообращения, диабет, анемия, тромбоэмболия легочных артерий.

Смертность на фоне фебрильной нейтропении напрямую зависит от наличия сопутствующих заболеваний

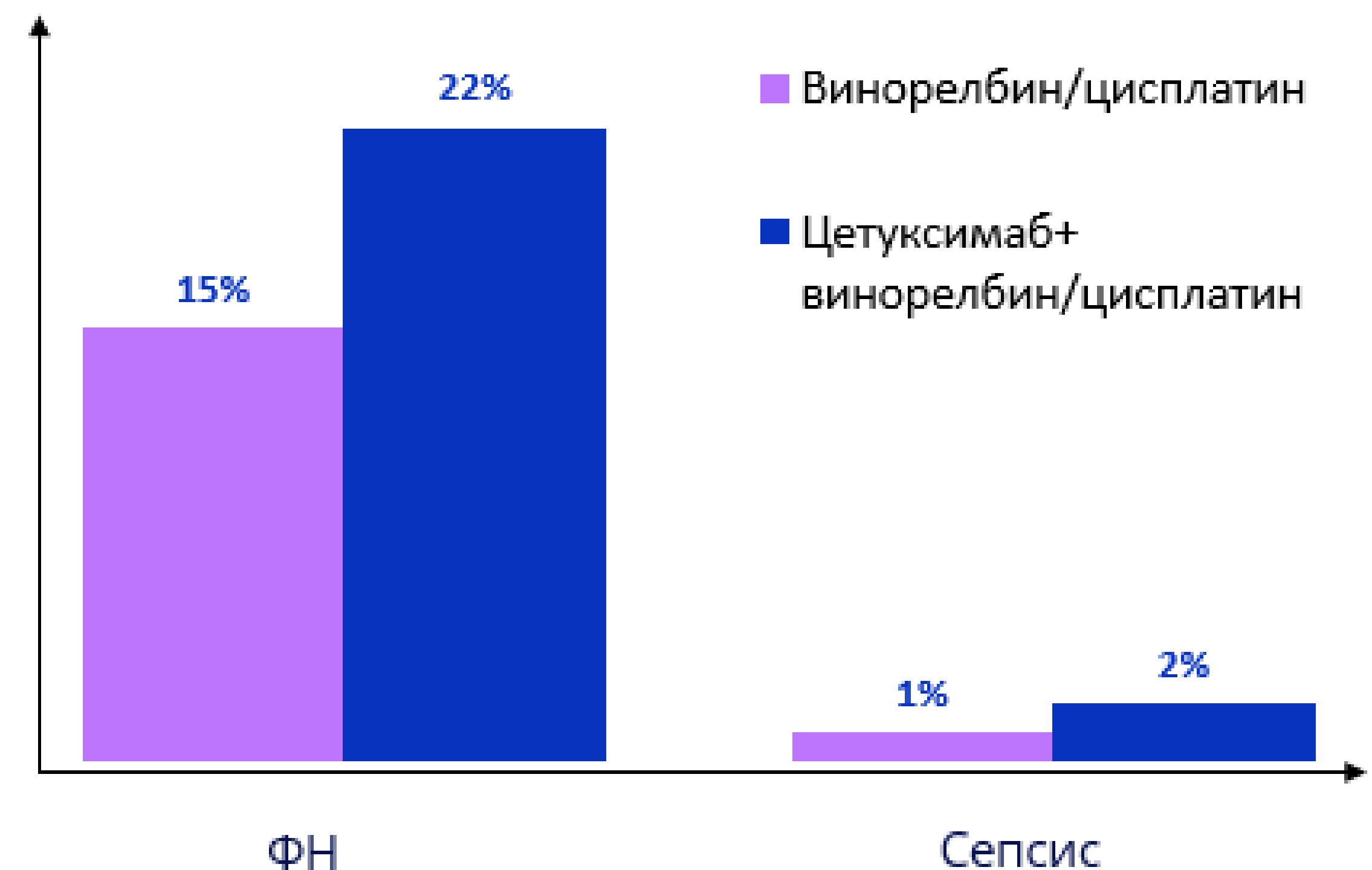
Kuderer NM, et al. *Cancer*. 2006;106:2258-2266

Добавление таргетных препаратов к химиотерапии увеличивает частоту тяжелой нейтропении и нейтропенических осложнений

Исследование E4599. НМРЛ

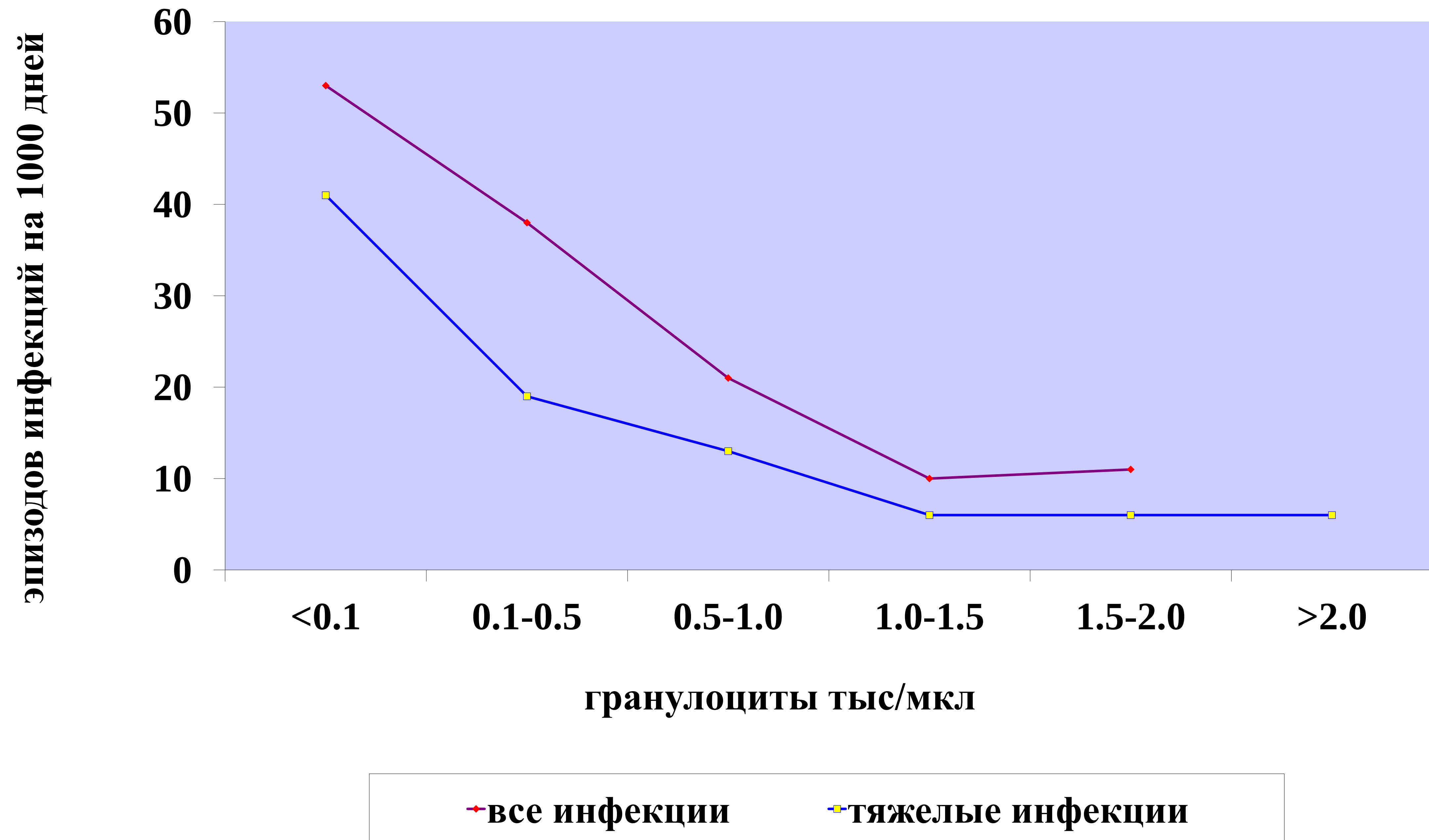


Исследование FLEX. НМРЛ

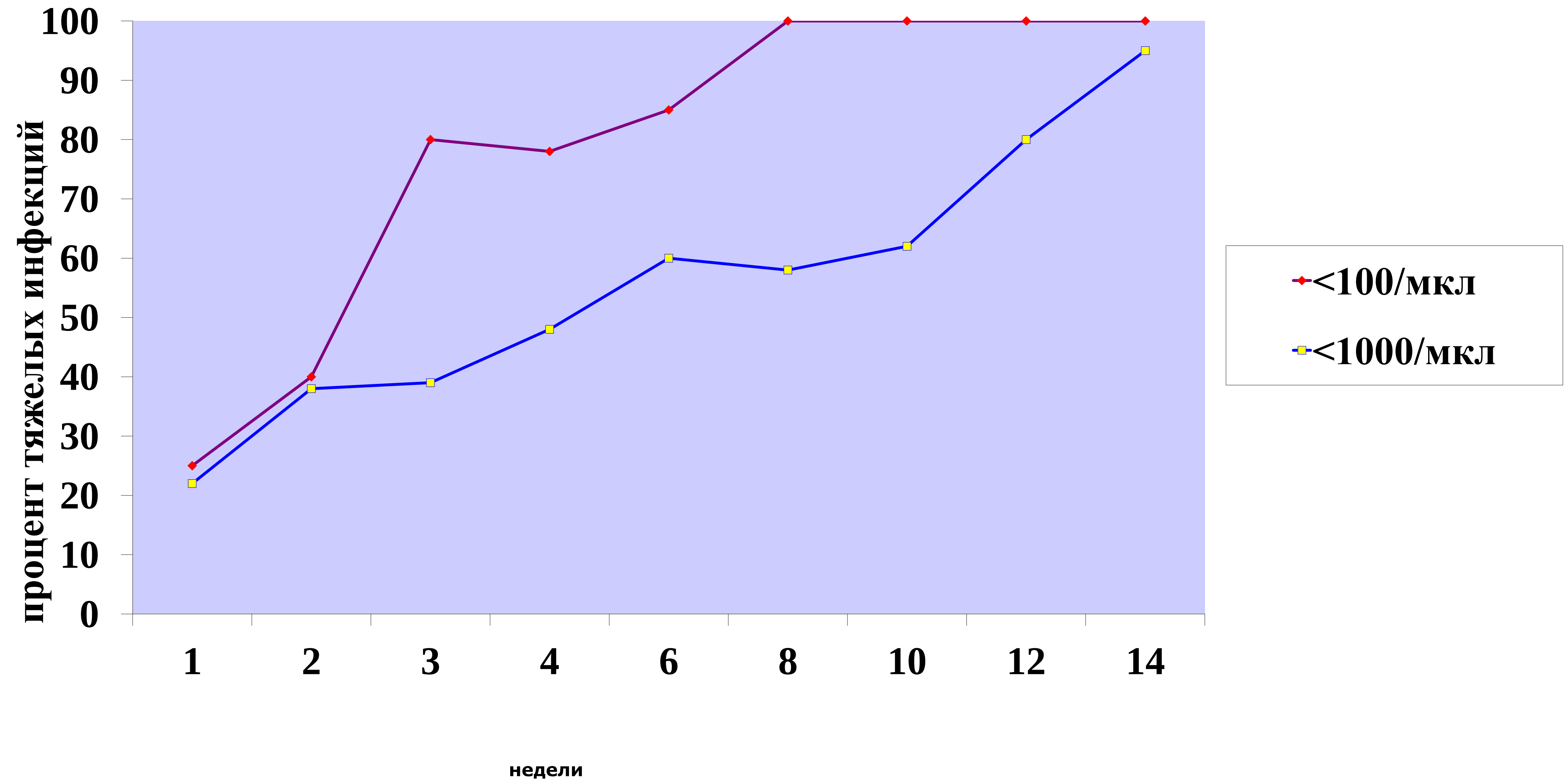


1. Sandler A, et al, Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell. NEnglJMed355:2542-2550, 2006 2. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. Lancet 2009;373:1525–31 3. А.В. Снеговой и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: АБВ-пресс, 2019. 3. NCCN Guidelines Version 1.2020 Hematopoietic Growth FactorsVersion 1.2020, 11/15/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network.

Зависимость частоты инфекций от числа нейтрофилов



Длительность нейтропении и вероятности тяжелой инфекции



Снижение интенсивности дозы влияет на результаты терапии

ДОЗОИНТЕНСИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ – доза, вводимая в единицу времени

ФОРМУЛА: $\text{мг/м}^2/\text{нед}$ (единица времени)

Снижение интенсивности дозы за счет как редукции суммарной цикловой дозы цитостатического агента, так и удлинения интервала между курсами существенно влияет на результаты терапии



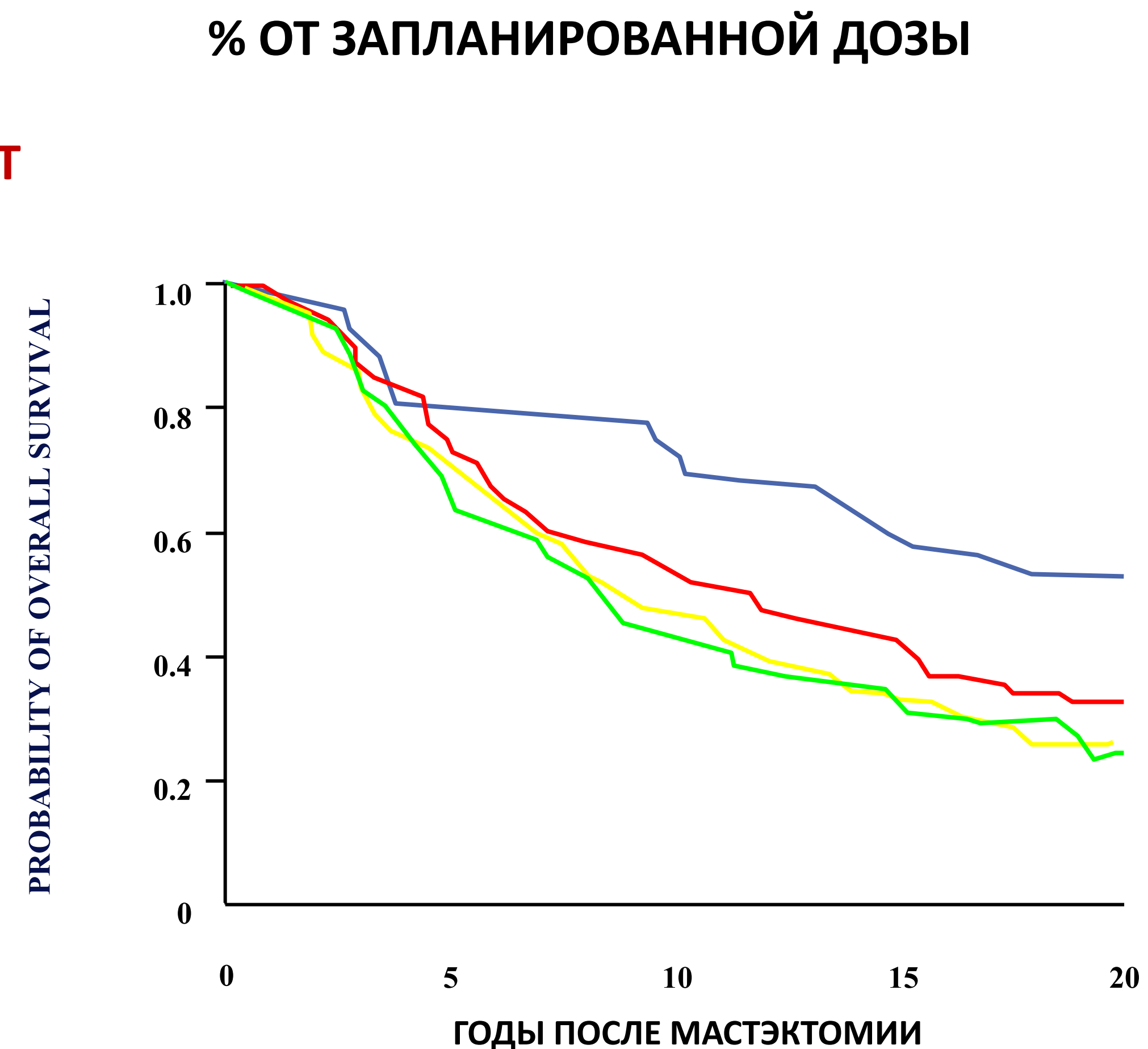
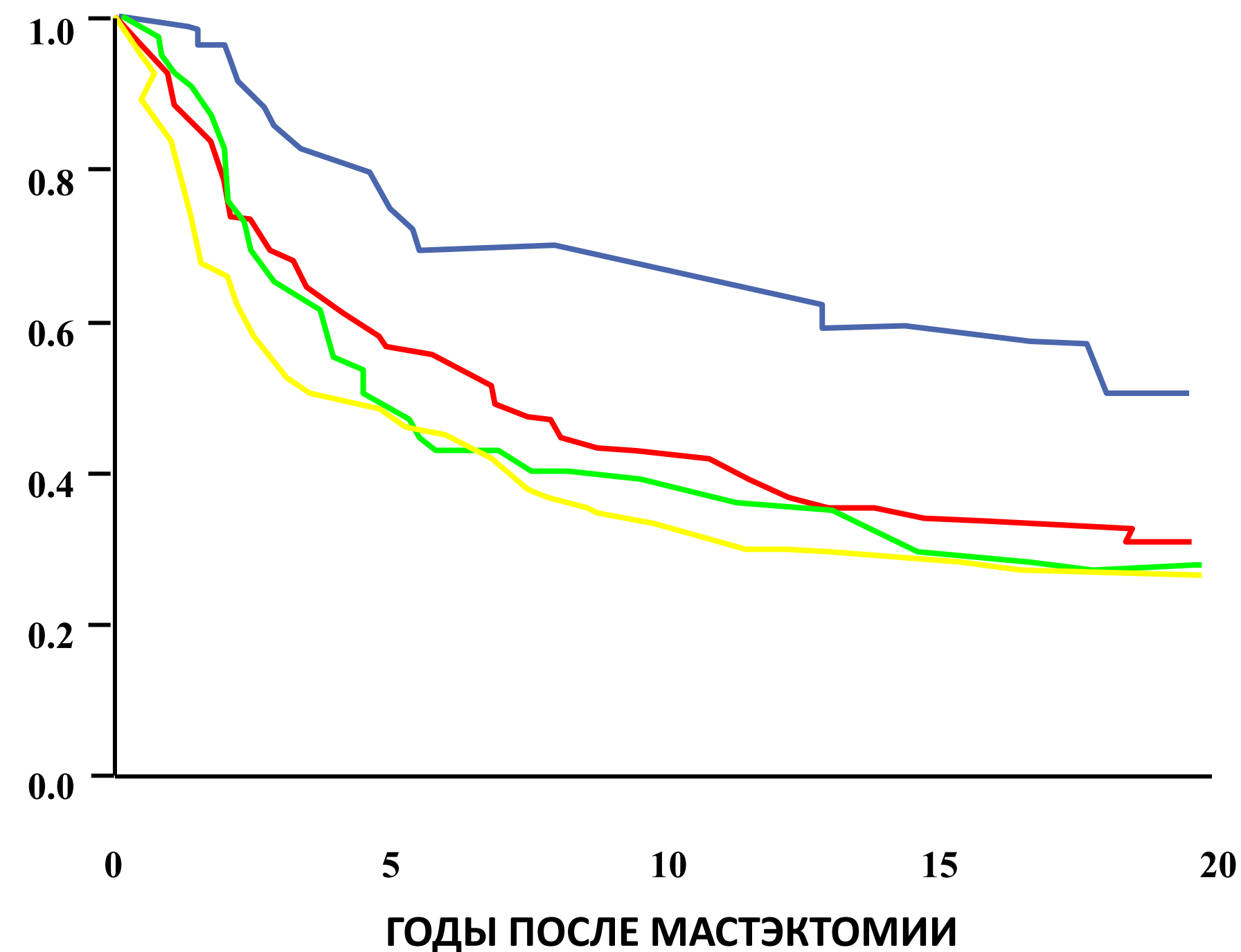
Наибольшее значение

это имеет для пациентов с высокой чувствительностью опухоли к лекарственному противоопухолевому воздействию, **когда имеются шансы на длительную ремиссию и продолжительность жизни**

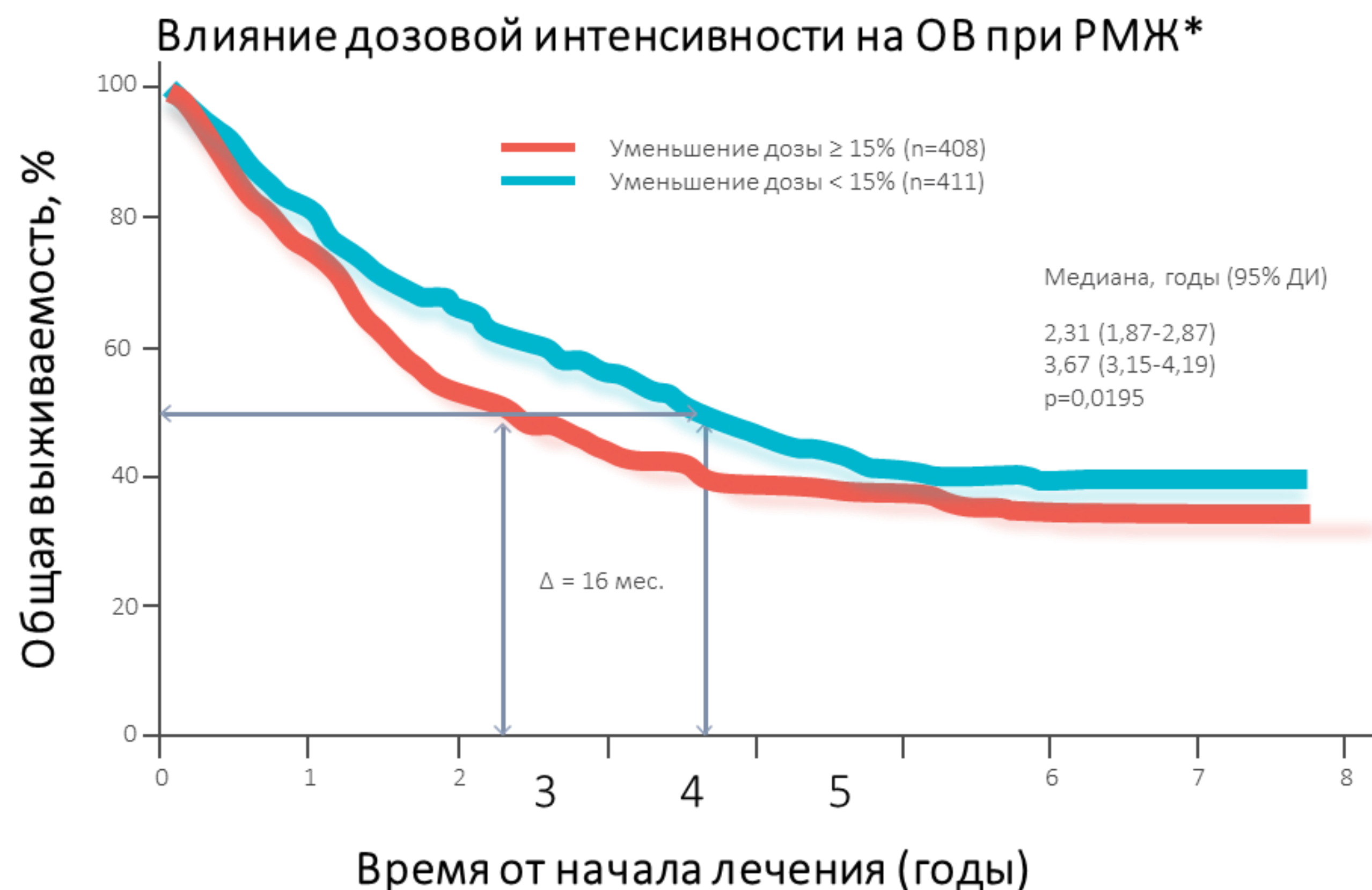
Дозоинтенсивность менее 65%: выживаемость не отличается от группы БЕЗ ХТ для адъювантной терапии РМЖ

БРВ И ОВ ПОСЛЕ СМФ: 20 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ (N=386):

- $\geq 85\%$ ДОЗЫ – 55% ЖИВЫ К 20 ГОДАМ
- 65%-84% ДОЗЫ – ТОЛЬКО 35% ЖИВЫ К 20 ГОДАМ
- **<65% ДОЗЫ – КЛИНИЧЕСКИЙ ИСХОД РАВЕН ГРУППЕ БЕЗ ХТ**



Какой порог снижения относительной дозоинтенсивности (ОДИ) НЕ скажется на отдаленных результатах эффективности лечения РМЖ?



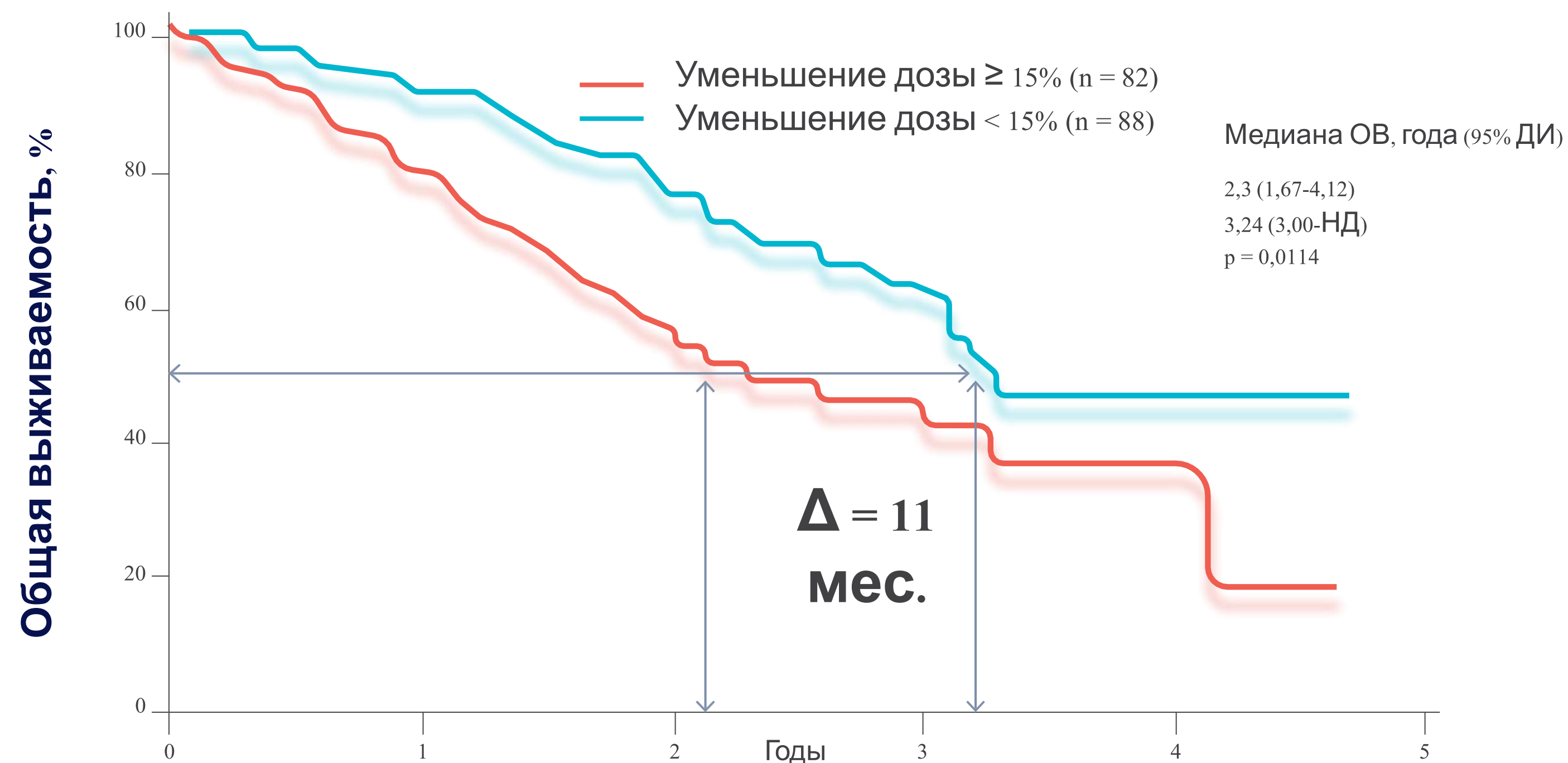
Снижение дозоинтенсивности на $\geq 15\%$ сокращает общую выживаемость пациентов с диагнозом РМЖ на 16 месяцев

Рак яичников

Дозоинтенсивность и общая выживаемость (ОВ)

ДОЗОИНТЕНСИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ – доза, вводимая в единицу времени
ФОРМУЛА: $\text{мг/м}^2/\text{нед}$ (единица времени)

Влияние дозовой интенсивности на ОВ при раке яичников



170 пациенток
распространенный РЯ

ХИМИОТЕРАПИЯ:

- Карбоплатин + паклитаксел

СНИЖЕНИЕ ДОЗОИНТЕНСИВНОСТИ

$\geq 15\%$

$< 15\%$

**ПАДЕНИЕ ОВ
на 25%
- 11 месяцев**

СНИЖЕНИЕ ДОЗОИНТЕНСИВНОСТИ $\geq 15\%$ СОКРАЩАЕТ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ НА 25% У ПАЦИЕНТОК С ДИАГНОЗОМ РАК ЯИЧНИКОВ

КРР

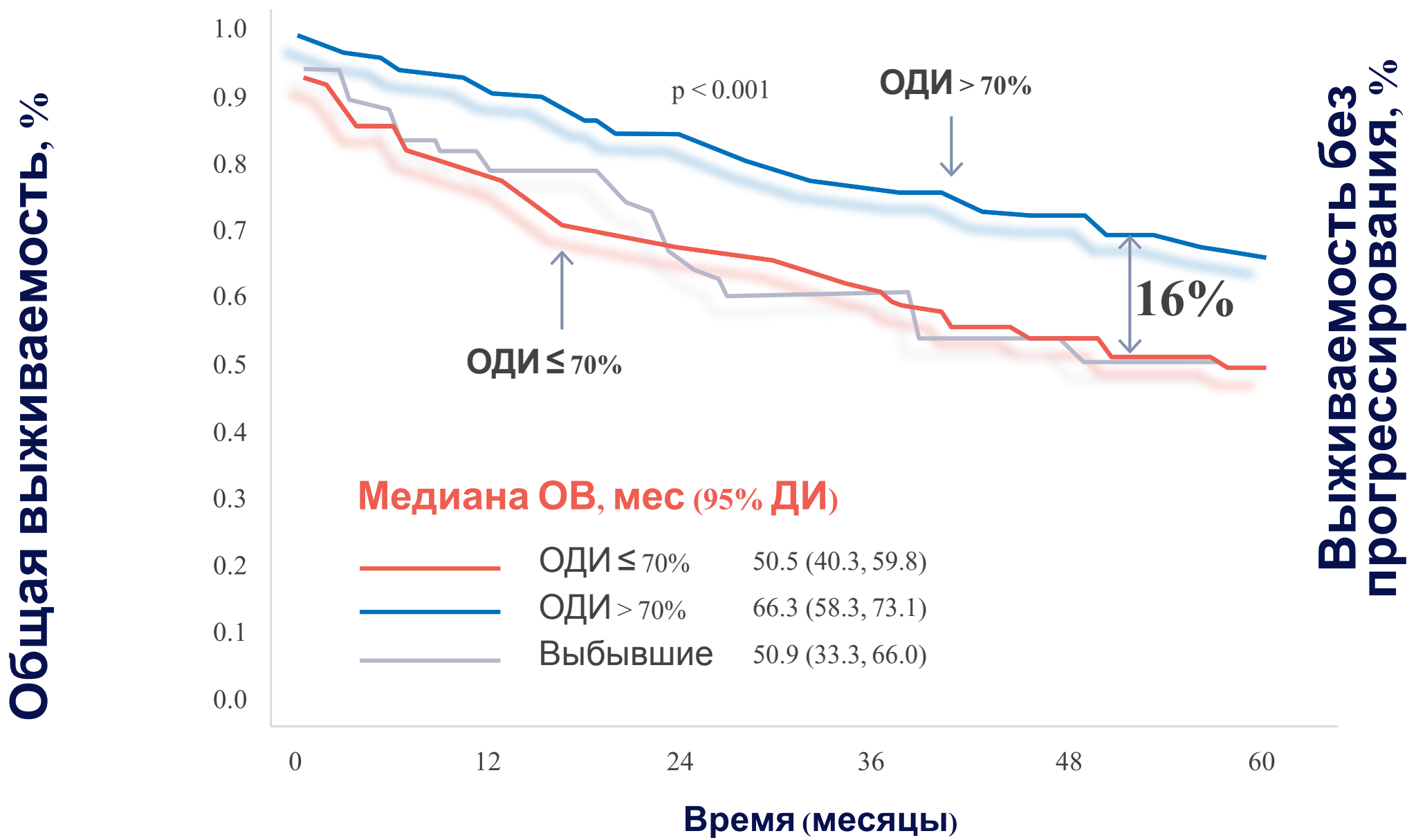
Дозоинтенсивность и общая выживаемость (ОВ)

- КРР
- 55-75+ лет
- Наличие сопутствующих патологий
- Терапия: 5FU/LV, FOLFOX, XELOX, капецитабин и другие

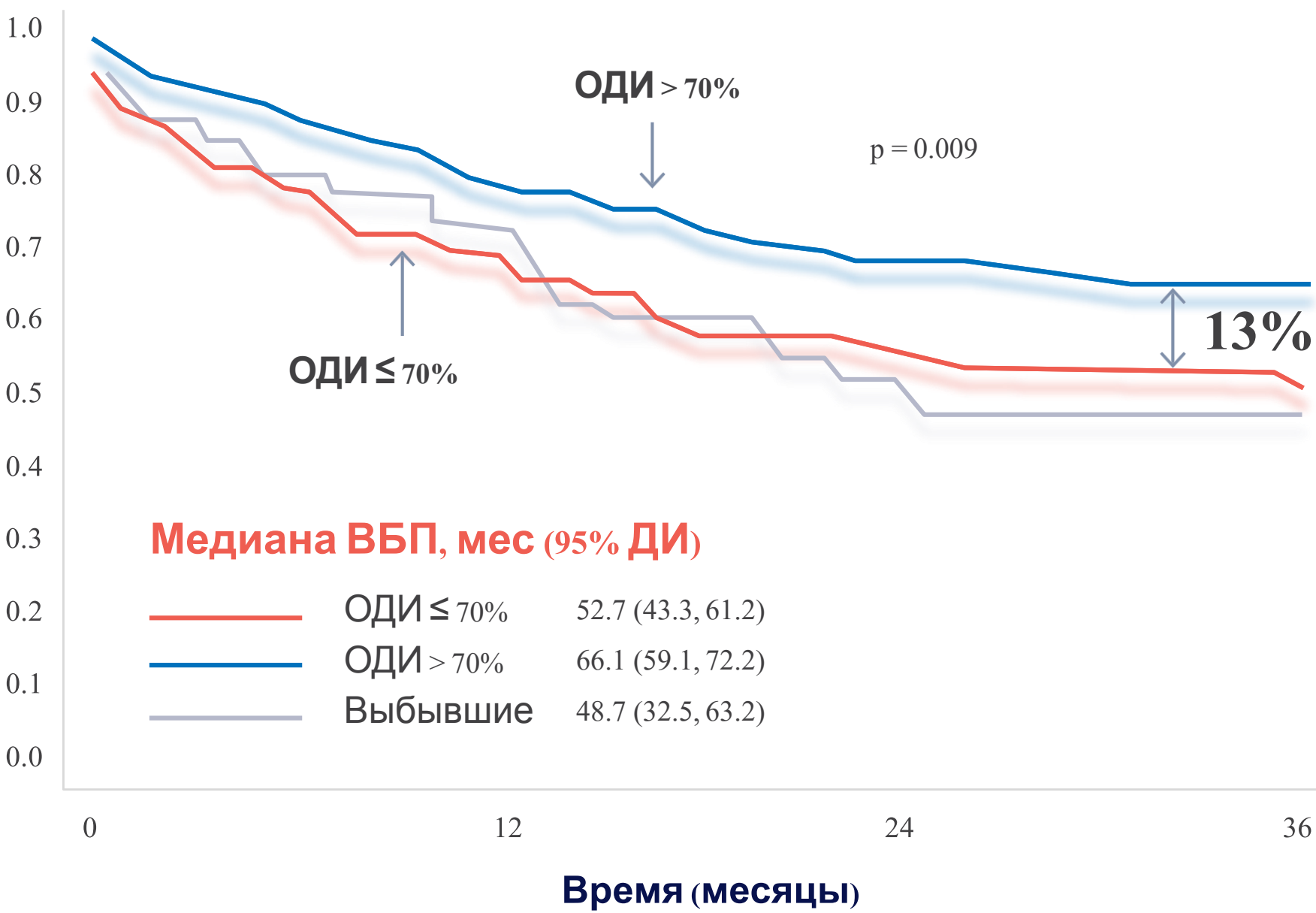


Наиболее частая причина снижения ОДИ – фебрильная нейтропения

ОВ 5-летние данные



ВБП 3-летние данные



Поддержание дозоинтенсивности увеличивает ОВ на 16% и ВБП на 13%

СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ: Профиль пациента

Первичная профилактика

- режимы химиотерапии с риском **ФН > 20 %**
- режимы химиотерапии с риском **ФН 10%-20 %**, пациент старше 65 лет или **имеющий другие факторы риска**
- **для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на выживаемость**

Вторичная профилактика

- **Дозолимитирующая афебрильная нейтропения:**
 - после **единственного эпизода** удлинения интервалов между курсами и/или редукции дозы при: **неодъювантной ХТ, адъювантной ХТ РМЖ, ХТ МРЛ, радикальном химиолучевом лечении.**
 - после **2-х последовательных эпизодов** удлинения интервалов между курсами и/или **2-кратной редукции дозы на фоне адъювантной ХТ**
- **ФН на предшествующем курсе ХТ**

Алгоритм определения показаний к профилактике нейтропении

I этап. Оценить риск ФН для планируемого режима химиотерапии

Риск ФН $\geq 20\%$

Профилактика Г- КСФ

Общий риск ФН $\geq 20\%$

Риск ФН 10-20%

II этап. Выявить факторы, повышающие риск ФН

- Плохое общее состояние
- Возраст ≥ 65 лет
- Тяжелые сопутствующие заболевания
- Анемия (Гемоглобин менее 12г/дл)
- Недостаточное питание
- ФН в анамнезе
- Женский пол
- Открытые раны или раневая инфекция
- Химиолучевая терапия
- Цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга

Риск ФН $\leq 10\%$

КСФ не показаны

Повторная оценка
I и II этапов каждый курс

Общий риск ФН $< 20\%$

Схемы высокого риска (первичная профилактика)

Рак молочной железы	4ddAC->4ddP, 4ddAC->12(P+carbo), TC, TCHP
Колоректальный рак	FOLFOXIRI±,бевацизумаб/афлиберцепт/рамацирумаб,
Рак легкого (МРЛ+НМРЛ)	Доцетаксел+карбоплатин+бевацизумаб, топотекан, доцетаксел, цисплатин+доцетаксел, карбоплатин+пеметрексед
Рак головы и шеи	DCF, DC, DC+цетуксимаб
Саркомы	MAID, AI, VAI, Gem-Tax, HD-I, HD-AI, IE-VAC
Рак желудка, пищевода и ПЖ перехода	FLOT, DCF, FOLFIRINOX**
Рак поджелудочной железы	FOLFIRINOX
Рак предстательной железы	Доцетаксел, Кабазитаксел
Рак почки	Доцетаксел
Рак мочевого пузыря	ddMVAC
ОПНЛ	DCF, FOLFIRINOX, GP, GD, CarPac, PaC
РШМ, РЯ, саркомы матки	доцетаксел+гемцитабин, доксорубицин+ифосфамид, паклитаксел+цисплатин ± бевацизумаб, паклитаксел+карбопалтин ± бевацизумаб

Герминогенные опухоли	VEIP, TIP, TI, CE
-----------------------	-------------------

Подходы к профилактике нейтропении

Снижение интенсивности дозы химиотерапии

- Редукция доз противоопухолевых препаратов может значительно ухудшить результаты терапии

Профилактическое назначение антибактериальной терапии

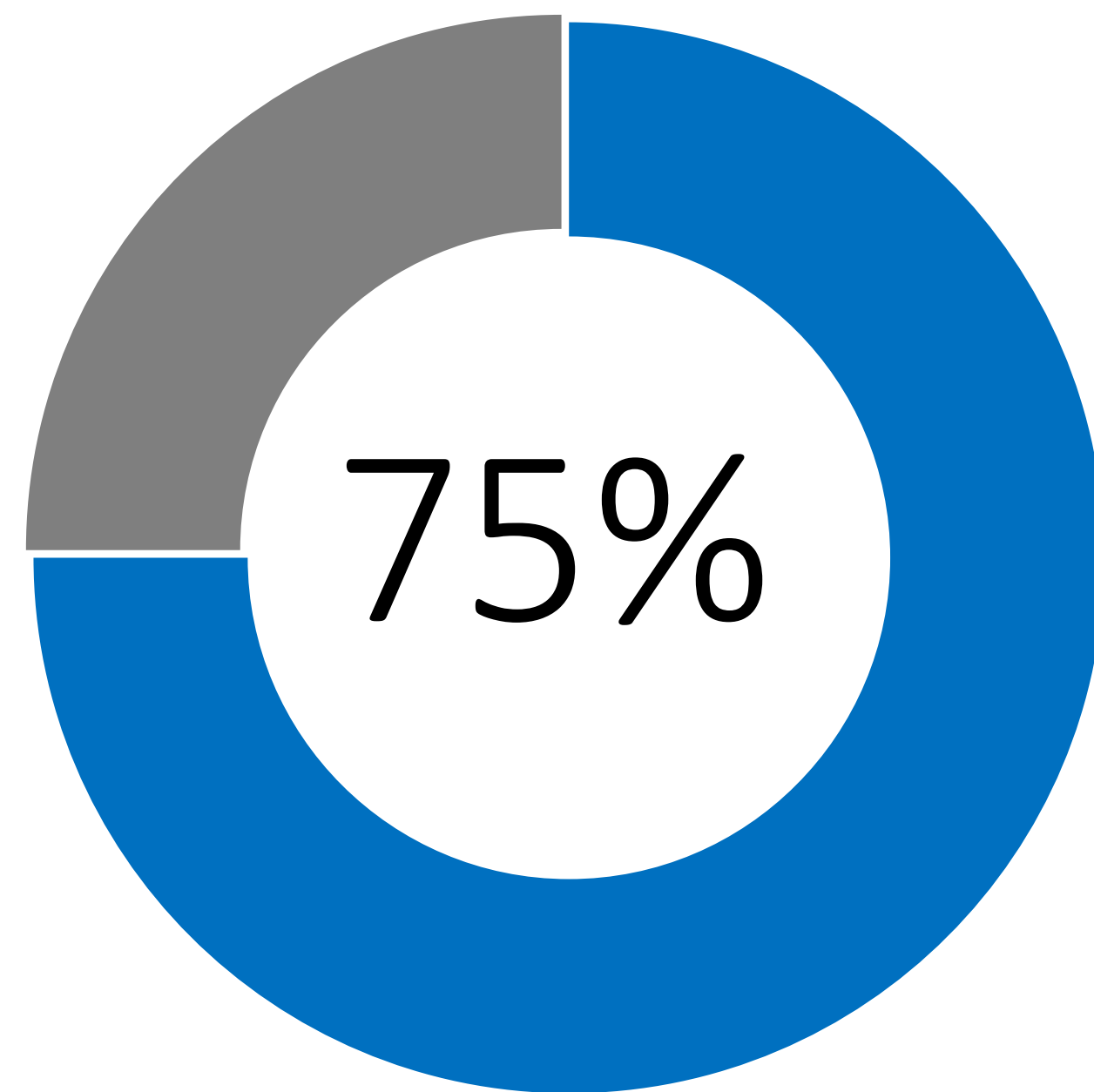
- Профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия не исключает развития инфекционных осложнений
- Неэффективно в целях профилактики вирусных и грибковых осложнений

Назначение колониестимулирующих факторов (КСФ)

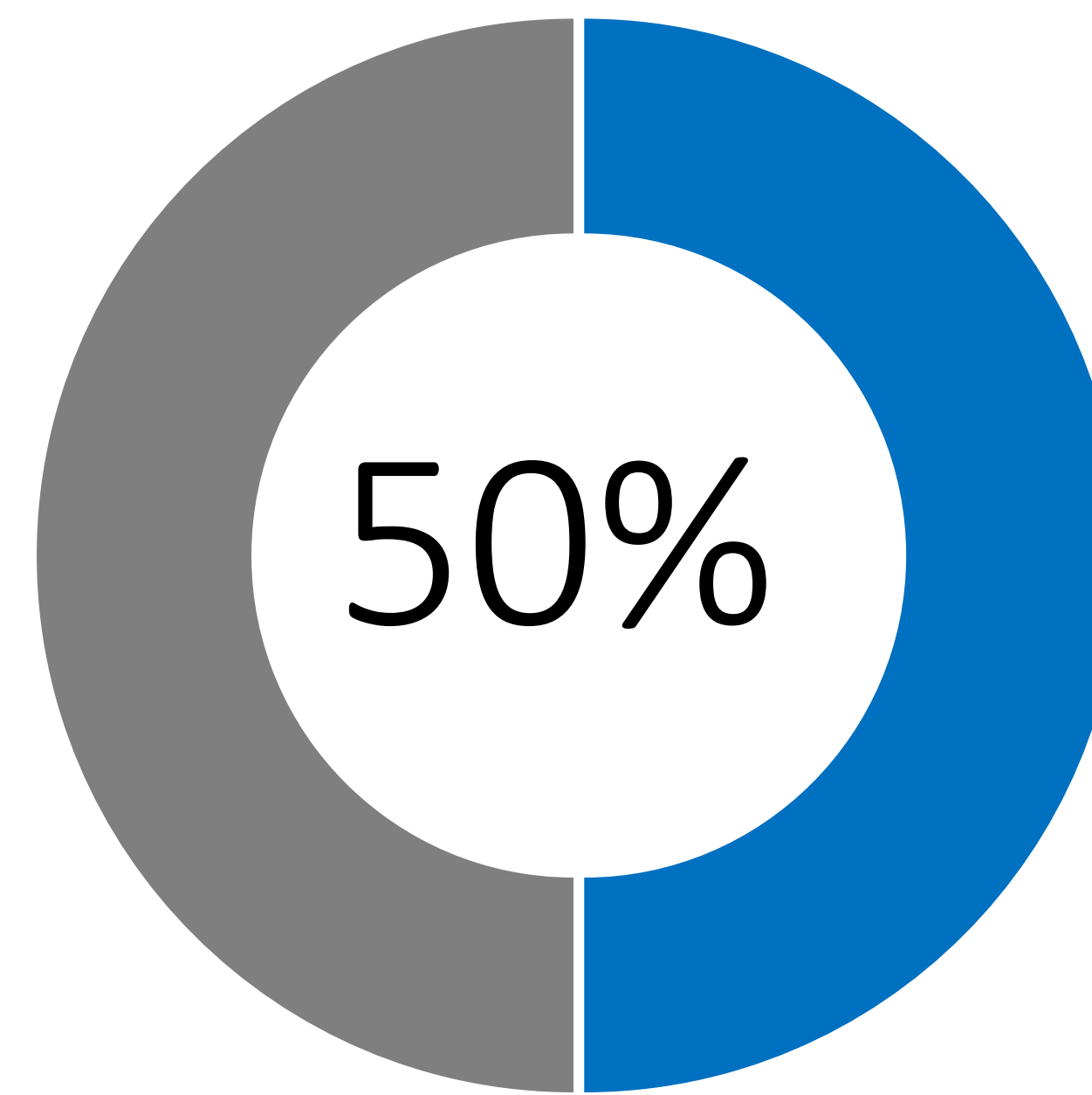
- Ускоряет восстановление числа нейтрофилов
- Уменьшает продолжительность периода лихорадки
- Снижает частоту инфекций
- Уменьшает использование в/в антибиотиков и сроки пребывания в стационаре

Применение Г-КСФ для профилактики нейтропении позволяет проводить ХТ своевременно и в полном объеме

Процент пациентов раком молочной железы, получивших ХТ с дозоинтенсивностью $\geq 85\%$, при профилактике нейтропении и без нее



Г-КСФ (n=203)



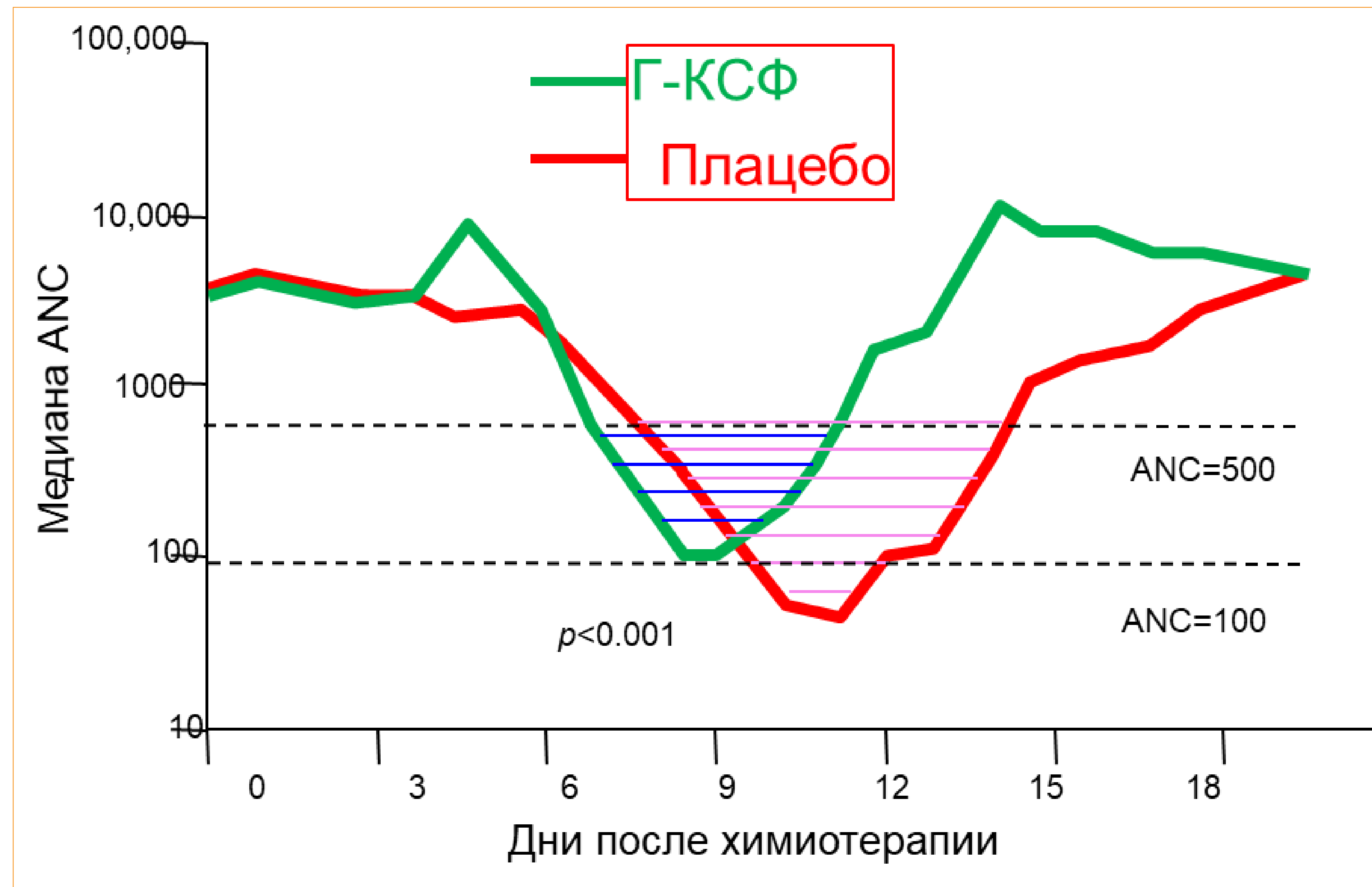
Без Г-КСФ (n=204)

Исследование пациенток с распространённым раком молочной железы показало, что при применении Г-КСФ, в полтора раза больше пациентов получают адъювантную химиотерапию с дозоинтенсивностью $\geq 85\%$ ¹

КОРРЕКТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА НЕЙТРОПЕНИИ ПОЗВОЛЯЕТ УВЕЛИЧИТЬ КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧАЮЩИХ ЭФФЕКТИВНУЮ ХТ НА 50%

¹ R. C. F. Leonard et al. A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. Annals of Oncology 00: 1–5, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv389

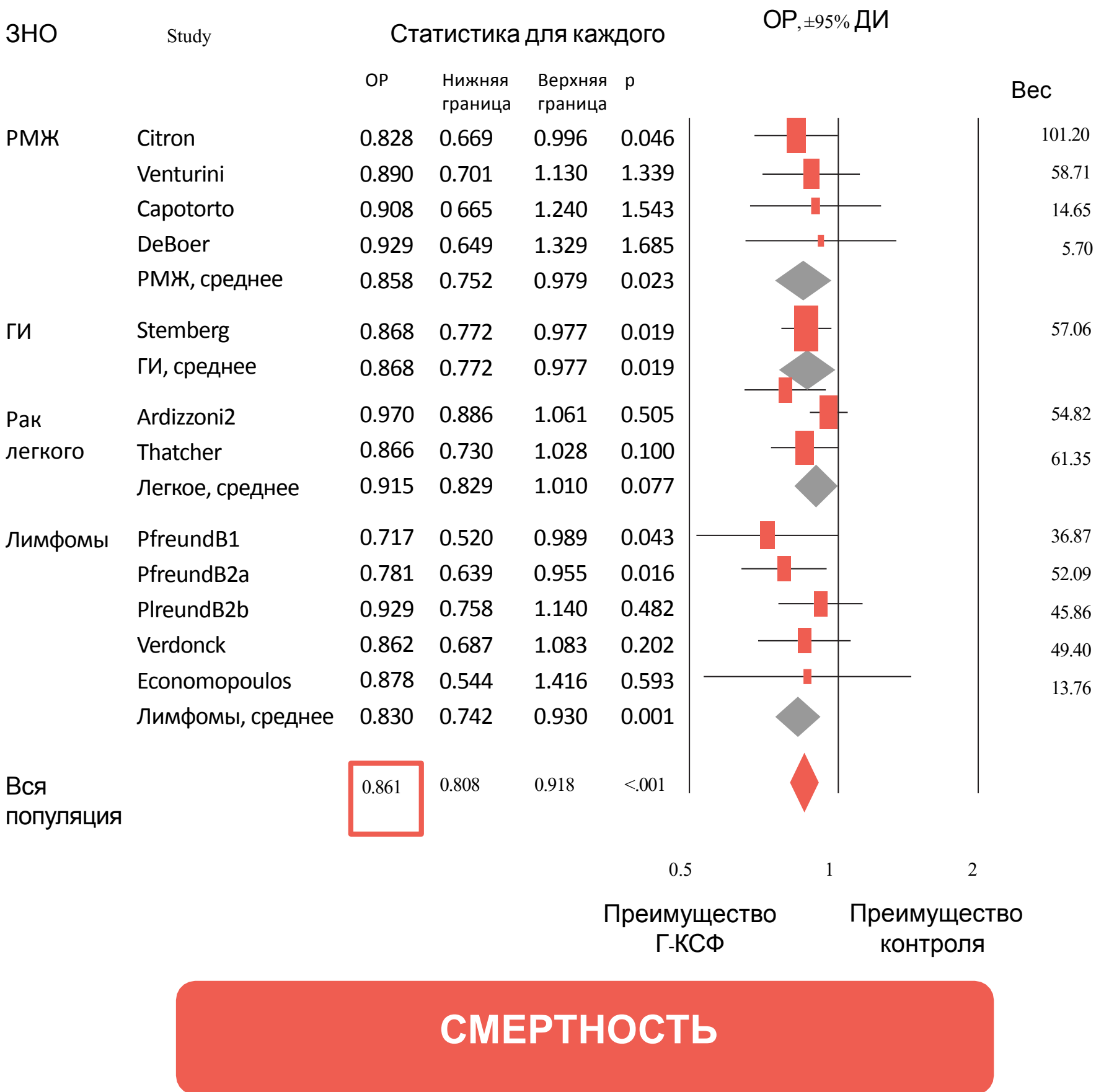
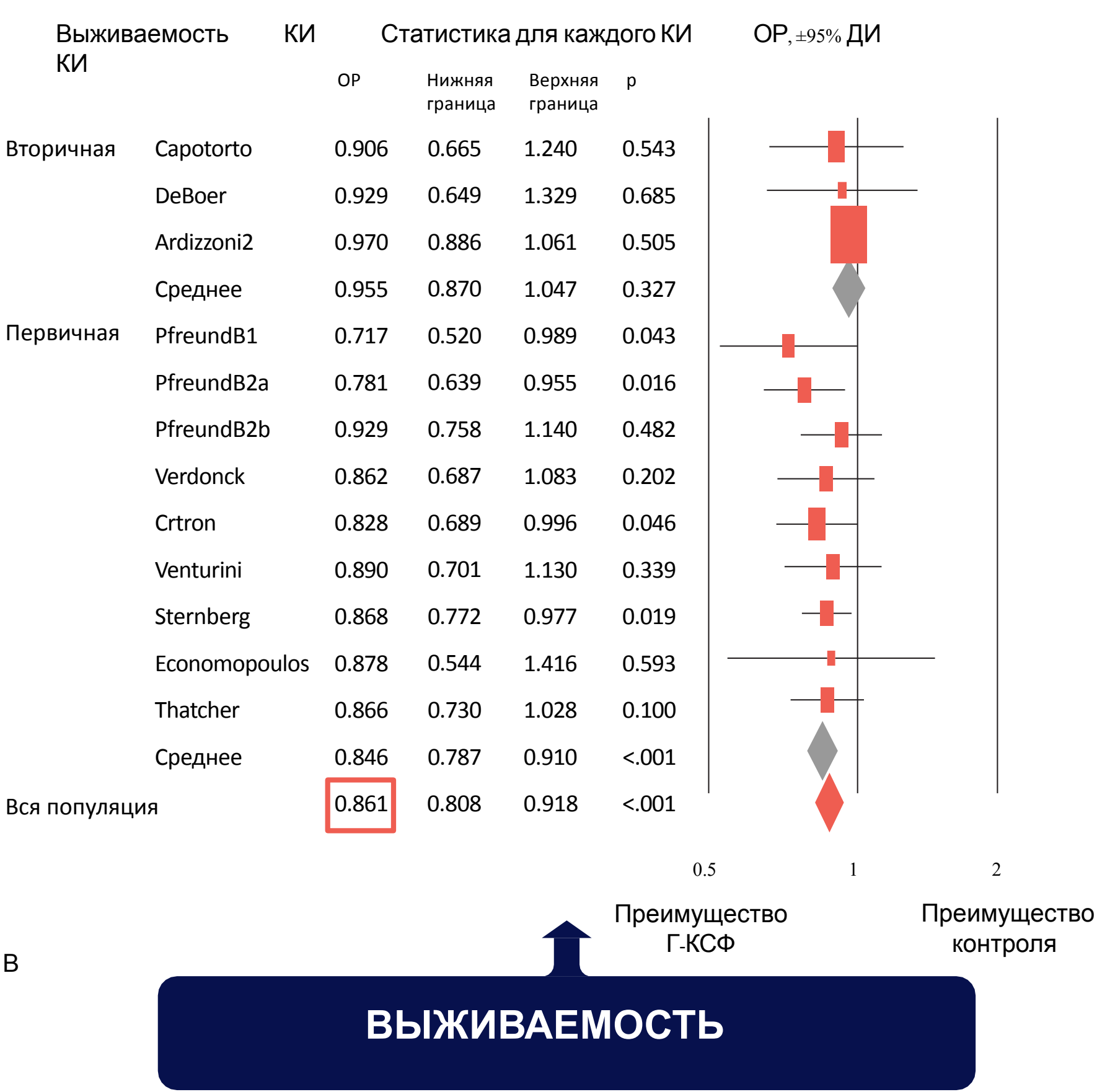
Влияние Г-КСФ на длительность нейтропении после химиотерапии



Crawford J et al. N Engl J Med 1991; 325 (17): 164–170

Г-КСФ увеличивают общую выживаемость и снижают смертность

61 исследование и 10 000 пациентов Медиана наблюдения 2 года



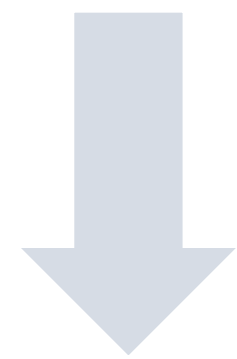
ДИ – доверительный интервал Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

КИ – клиническое исследование ОП – соотношение рисков

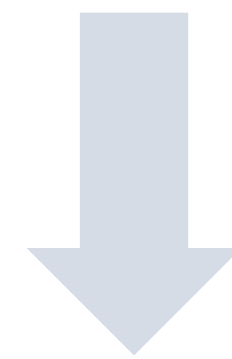
ЗНО – злокачественные новообразования РМЖ – рак молочной железы ГИ – гастроинтестинальные опухоли

Г-КСФ применяется как основной компонент лечения, БЕЗ ожидания развития нейтропении

○ КОГДА



○ ДЛЯ КОГО



ДОЗОИНТЕНСИВНОСТЬ
ОПРЕДЕЛЯЕТ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЛЕЧЕНИЯ

РИСК
ФН $\geq 20\%$

Первый НЕобсуждаемый приоритет

- Ранний рак
- Нозологии с ограниченным числом терапевтических опций и риском ФН $\geq 20\%$

Почему профилактика Г-КСФ требуется на протяжении всех циклов миелосупрессивной терапии?

- РМЖ
 - (Нео)адъювантная терапия
 - Терапия по поводу распространённого заболевания
 - Высокий и промежуточный риск ФН ($\geq 20\%$)
 - Промежуточный риск ФН (10-20%) при наличии 1 или более факторов риска
 - ECOG 0-1
- N=167 (планируемое число 230)

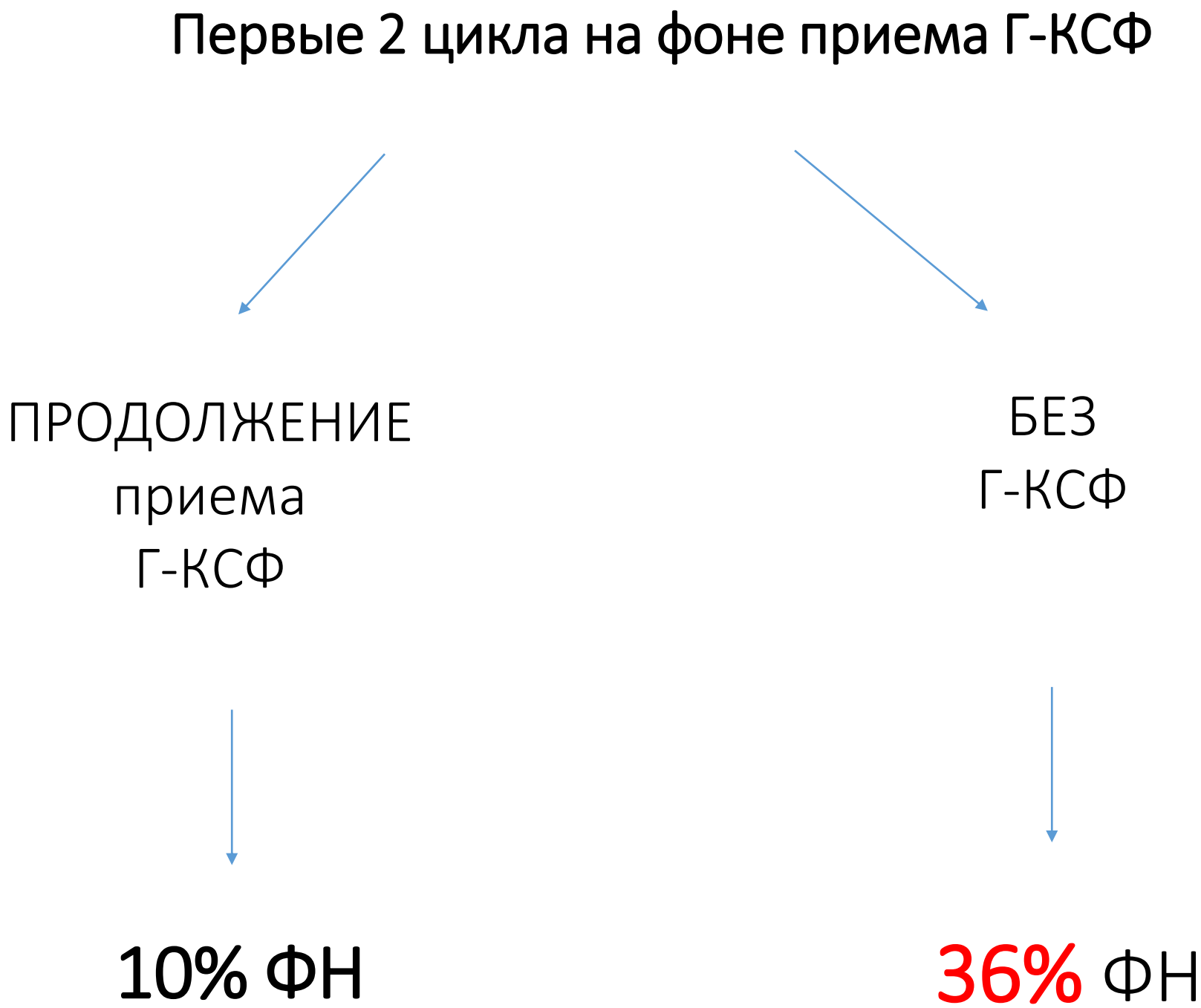
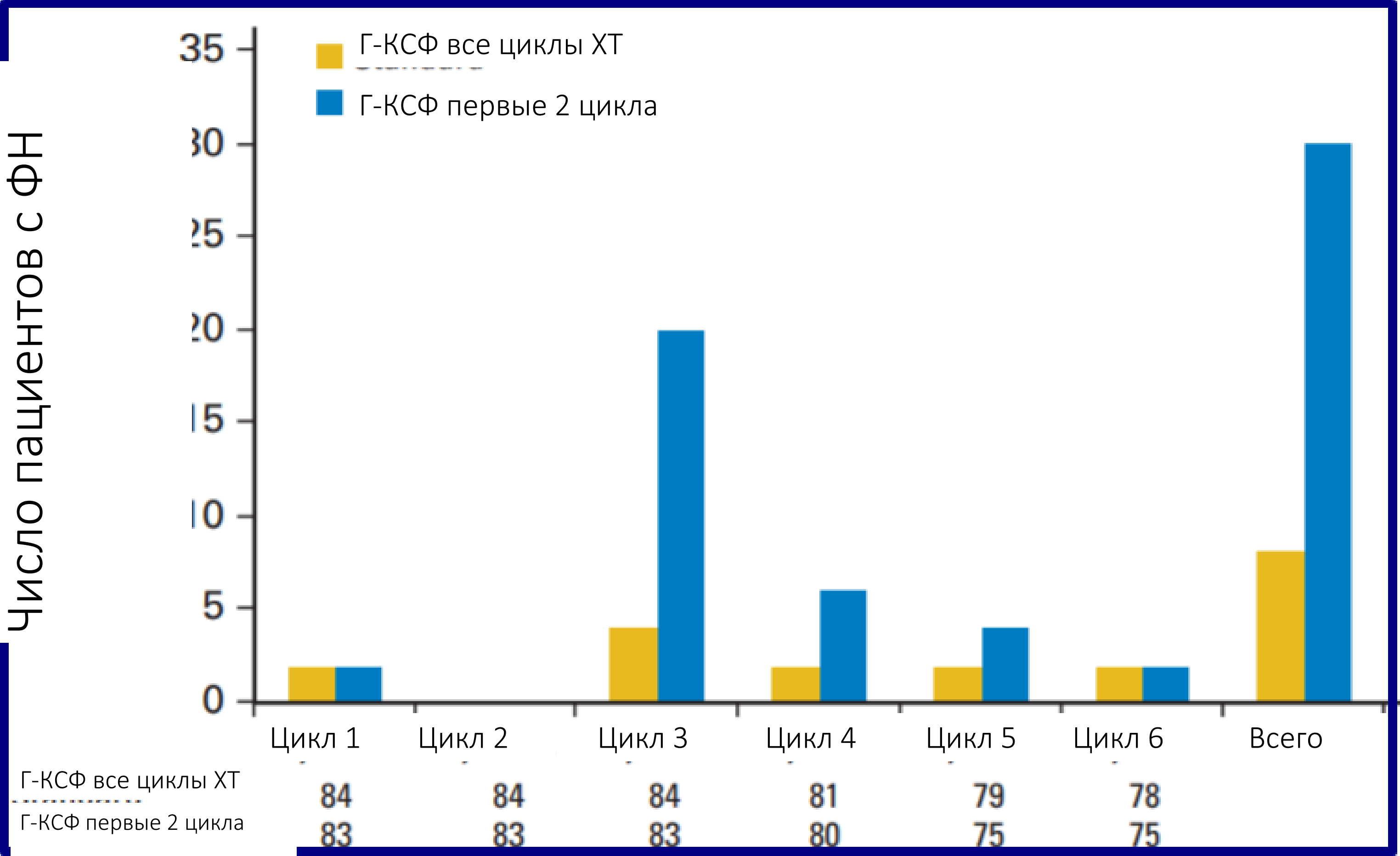
Экспериментальный рукав:
Профилактика Г-КСФ на
первых 2 циклах ХТ

Профилактика Г-КСФ на
всем курсе ХТ

Первичная конечная точка:

- Частота ФН при проведении профилактики на первых 2 циклах ХТ

Почему профилактика Г-КСФ требуется на протяжении всех циклов миелосупрессивной терапии?



**Исследование было прекращено после
получения данных 167 пациентов-
участников из 21 центра по причине
опасности для пациентов
экспериментального рукава**

Г-КСФ рекомендованы к применению отечественными и международными экспертными сообществами

		Г-КСФ	Г-КСФ входит в протокол лечения.					
		Г-КСФ	Г-КСФ не входит в протокол лечения.					
Риск ФН		ЕОТС ¹	ASCO ²	DGHO ³	NCCN ⁴	NEJM ⁵	ESMO ⁶	NICE ⁷
>40%								* Г-КСФ как неотъемлемый компонент протокола химиотерапии.
>20%								
<20%	+Факторы риска							
<10%	+Факторы риска				Серьезные ФР			
<20%	Нет факторов риска							
<10%	Нет факторов риска							
Поддержка интенсивности режима химиотерапии								*Профилактика фторхинолонами
ФР - Факторы риска								
1. Aapro, M.S., et al., Eur J Cancer, 2011. 47(1): p. 8-32. 2. Smith, T.J., et al., 2006. 24: p. 3187-3205. 3. Vehreschild, J.J., et al., Ann Oncol, 2014. 25(9): p. 1709-18. 4. Crawford, J. v.2.2014; Myeloid Growth Factors. National Comprehensive Cancer Network, 2014. 5. Bennett, C.L., et al., New England Journal of Medicine, 2013. 368(12): p. 1131-1139. 6. Crawford, J., et al., Annals of Oncology, 2010. 21(suppl 5): p. v248-v251. 7. NICE, Prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients., 2012.								



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



- **Профилактика** - пациентам с потенциальным риском развития фебрильной нейтропении (> 10%, см. рекомендации RASSC, RUSSCO, AOP) **или нейтропении 3-4 степени тяжести**, целесообразно рассмотреть **назначение Г(М)-КСФ факторов роста**, чтобы свести к минимуму риск возникновения фебрильной нейтропении, нейтропении 3-4 степени тяжести и потенциальной потребности в неотложной госпитализации, при этом, желательно обеспечить пациента информацией о необходимости мониторинга количества нейтрофилов по данным общего анализа крови и организовать дистанционный контакт пациента с врачом или медсестрой.
- Длительность профилактики Г(М)-КСФ, должна определяться индивидуально. С целью уменьшения частоты визитов пациента в лечебное учреждение и повышения эффективности профилактики фебрильной нейтропении и нейтропении 3-4 степени тяжести, **предпочтительно использование пегилированных форм Г-КСФ**

Сокращение курса введения филграстима ассоциируется с более высоким риском осложнений нейтропении



- При профилактике нейтропении короткими Г-КСФ нужно учитывать как дозу, так и продолжительность применения.
- Оптимальная длительность профилактики нейтропении короткими Г-КСФ составляет не менее 7 дней
- Сокращение этого периода до 2,5 раза увеличивает нейтропенические осложнения, требующие госпитализации

Отличия короткодействующих и пролонгированных Г-КСФ



Пегилирование приводит к улучшению фармакокинетических свойств и увеличению периода полувыведения (до 80 часов), что позволяет вводить препарат ЭКСТИМИЯ® однократно после каждого курса химиотерапии

Важно: Введение ГКСФ должно производиться не ранее, чем через 24 часа после окончания ХТ.

Пролонгированные ГКСФ не используются при еженедельных схемах ХТ.

ХТ – химиотерапия
колониестимулирующий фактор

ПЭГ-Г-КСФ – пегилированная молекула гранулоцитарного колониестимулирующего фактора Г-КСФ – гранулоцитарный

Экстимия® - первый оригинальный российский онкологический препарат.



Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим)

Форма выпуска: раствор для п/в 7,5 мг/мл, 1 мл.

Вводится п/к, ОДНОКРАТНО, не менее чем за 24 часа после окончания введения цитотоксической терапии

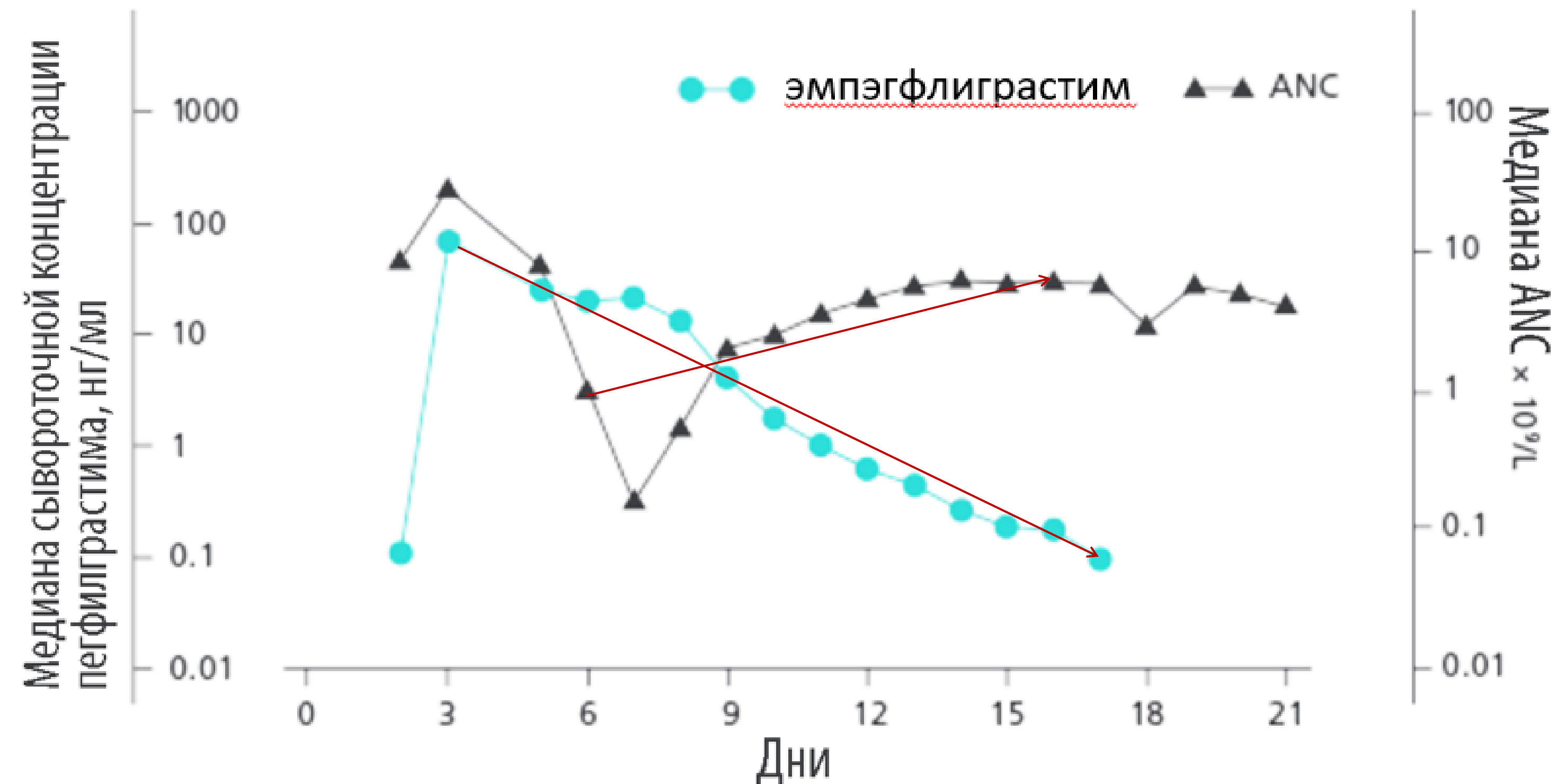
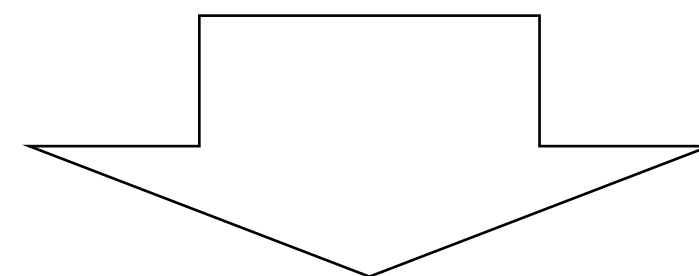
Показания для применения:

Для снижения продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении и инфекций, проявляющихся фебрильной нейтропенией, при цитостатической терапии по поводу злокачественных новообразований

Механизм выведения эмпэгфилграстима является рецептор-опосредованный протеолиз. При использовании у больных с нейтропений эмпэгфилграстим циркулирует в крови и стимулирует миелопоэз до тех пор, пока АЧН не восстановится, и нейтрофилы не разрушат препарата.

Выведение препарата Экстимия® регулируется по механизму обратной связи, что позволяет вводить препарат однократно и снижает риск гиперстимуляции миелопоэза

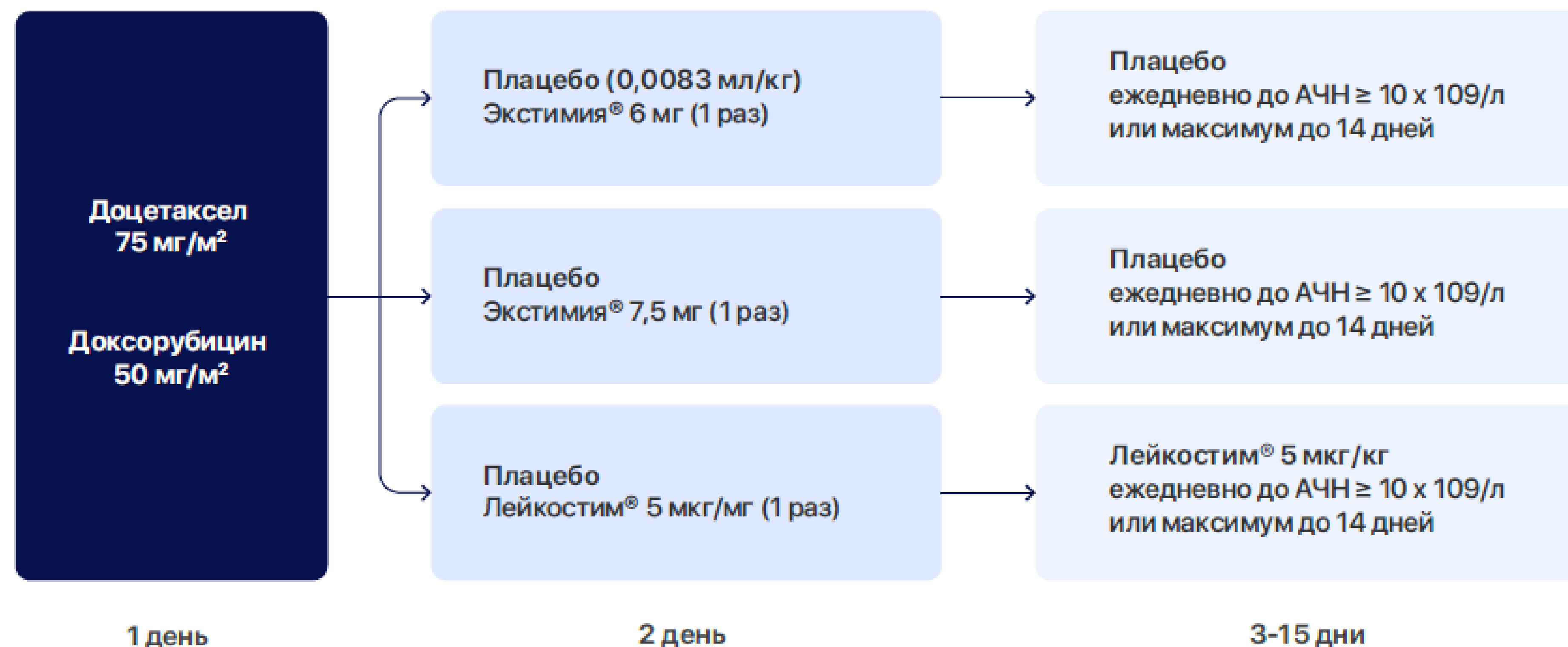
Механизм выведения эмпэгфилграстима осуществляется при его связывании с самими нейтрофилами, что делает этот процесс саморегулирующимся: в период нейтропении в крови сохраняются высокие концентрации препарата, обеспечивающие его терапевтическое воздействие, а по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает.



✓ Более сбалансированный контроль нейтрофилов по сравнению с короткими формами Г-КСФ

ЭКСТИМИЯ®: ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



Цель: Установить терапевтическую эквивалентность однократного введения препарата Экстимия® и ежедневного применения филграстима с целью профилактики нейтропении у больных РМЖ, получающих миелосупрессивную ХТ

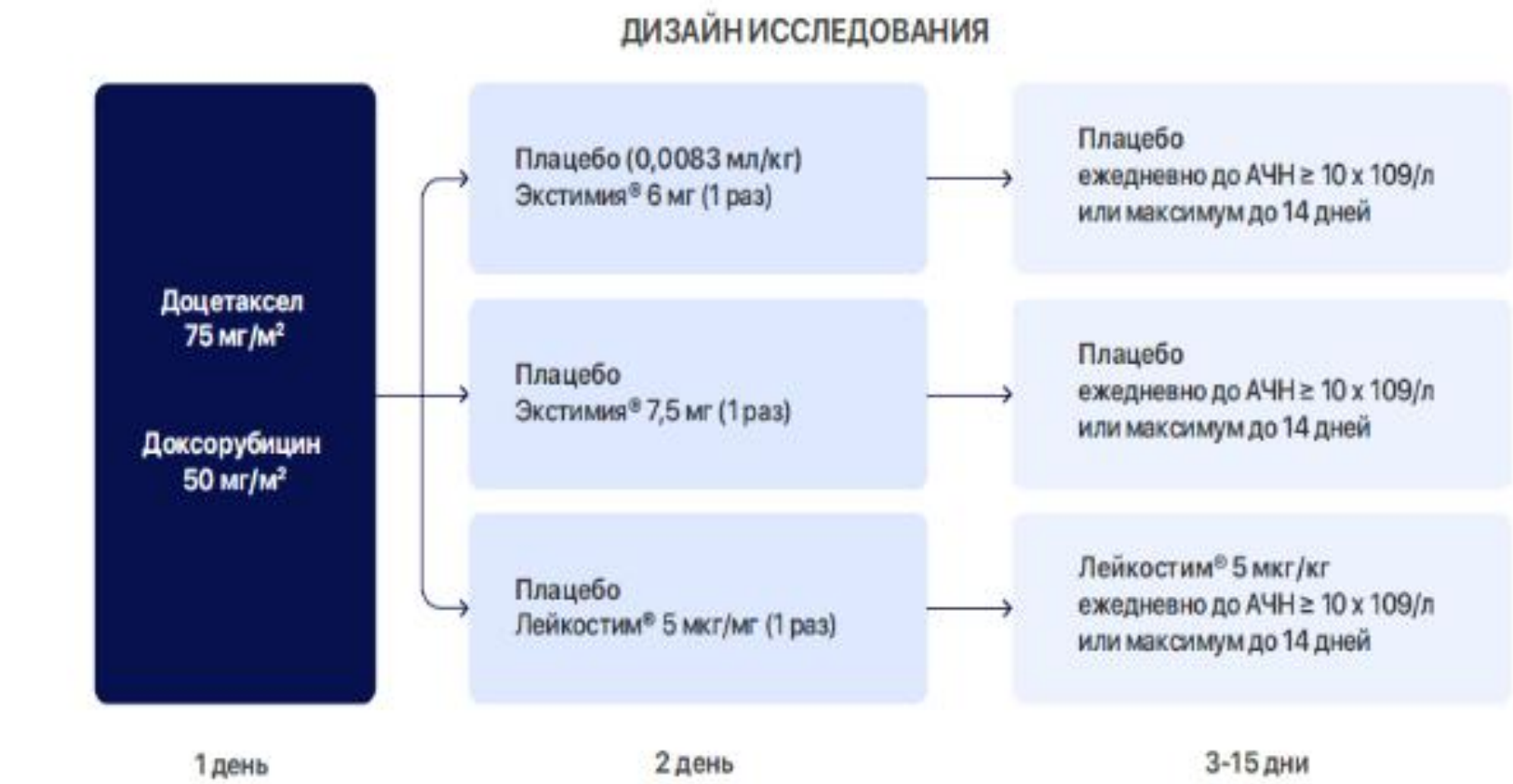
Первичная конечная точка: Продолжительность нейтропении 4 степени после одного цикла ХТ

Вторичные конечные точки: Продолжительность нейтропении 4 степени со второго по четвёртый циклы; частота тяжёлой нейтропении (3–4 степени); частота фебрильной нейтропении; наименьшее абсолютное число нейтрофилов

ХТ – химиотерапия АЧН – абсолютное число нейтрофилов

Основные выводы по РКИ препарата Экстимия® и данным непрямого сравнения

ЭКСТИМИЯ®: ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ



Цель: Установить терапевтическую эквивалентность однократного введения препарата Экстимия® и ежедневного применения филграстима с целью профилактики нейтропении у больных РМЖ, получающих миелосупрессивную ХТ

Первичная конечная точка: Продолжительность нейтропении 4 степени после одного цикла ХТ

Вторичные конечные точки: Продолжительность нейтропении 4 степени со второго по четвертый циклы; частота тяжелой нейтропении (3–4 степени); частота фебрильной нейтропении; наименьшее абсолютное число нейтрофилов

Эмпэгфилграстим доказал свою превосходящую эффективность и сопоставимую безопасность в РКИ фазы 3 по сравнению с филграстимом у пациентов с диагнозом рак молочной железы³

На 56%

Снижает частоту развития тяжелой нейтропении (3-4 ст.) vs филграстим

X2

Сокращает продолжительность нейтропении любой степени тяжести

На 33%

Сокращает риск развития нейтропении, начиная со 2 курса химиотерапии

X2

Восстанавливает АЧН по сравнению с филграстимом

безопасность

Сходны у Эктимии и филграстима

X4

На 63%

Меньше эпизодов ФН на 1 курсе терапии и на 63% в целом vs Граноцит 34 (данные непрямого сравнения)

+

Позволяет проводить терапию в срок без отсрочки курса

ФН — фебрильная нейтропения.

1. Крикорянюк Г.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. Современная онкология. 2015; 17 (2): 45–52.

2. Iabell P, Poulas et al. Effectiveness of biosimilar filgrastim vs. original granulocyte colony-stimulating factors in febrile neutropenia prevention in breast cancer patients. Eur J Clin Pharmacol. 2010; 70:290–293.

3. Итоговый отчет о результатах клинического исследования. Межгрупповое многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности однократного применения препарата БСД-017 по сравнению с ежедневным введением филграстима с целью профилактики нейтропении у больных раком молочной железы, получающих миелосупрессивную химиотерапию, с двойным маскерованием. Внутренняя документация компании Бискоад.

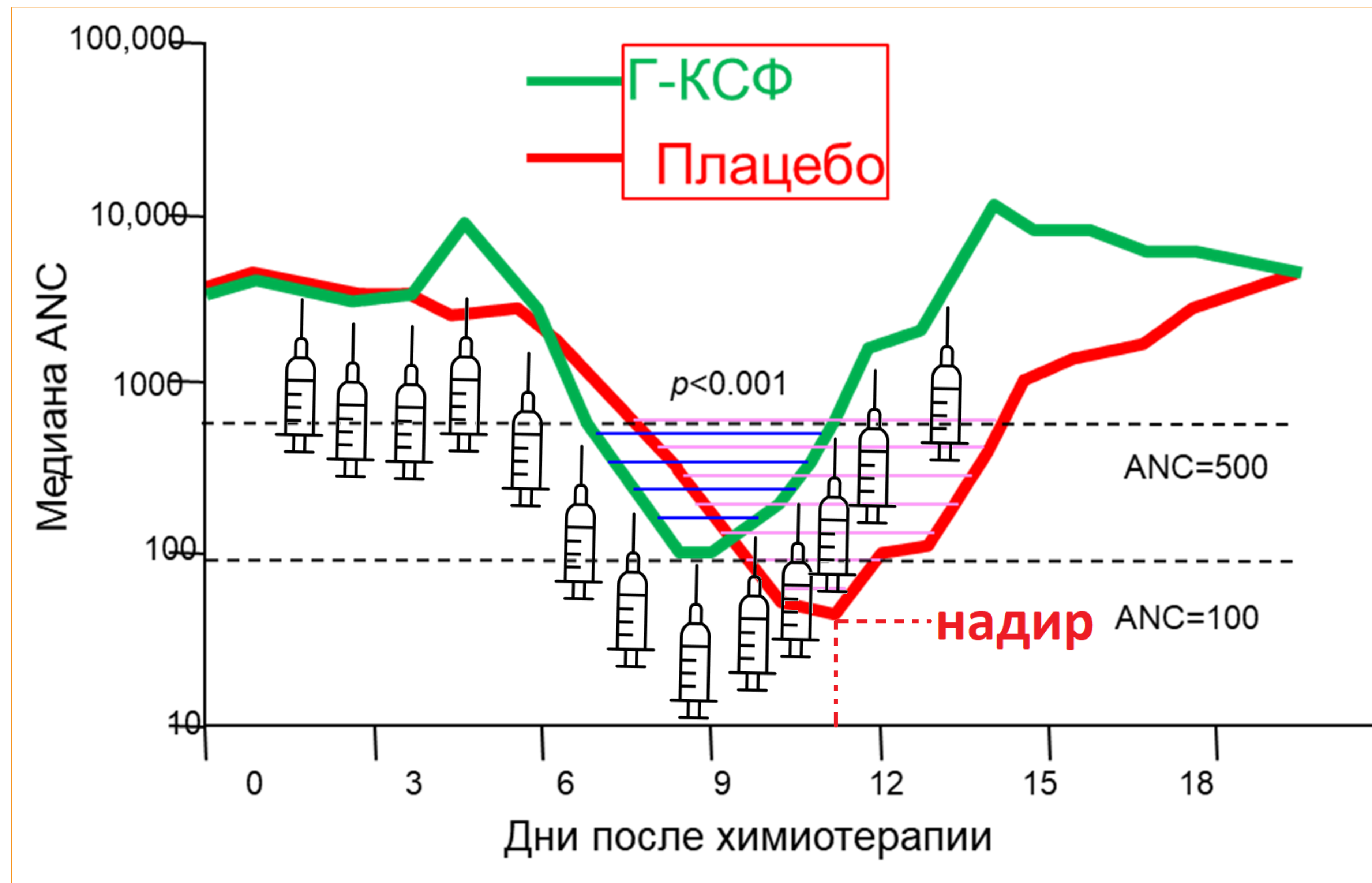
4. Walter Schippling et al. Frequency of Febrile Neutropenia in Breast Cancer Patients Receiving Eprex and Docetaxel/Paclitaxel with Colony-Stimulating Growth Factors: A Comparison of Filgrastim or Lenograstim with Pegfilgrastim. Oncology 2006; 70:290–293. DOI: 10.1159/000094890

Алгоритм профилактического назначения Г-КСФ

- Филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов. Введение продолжается ежедневно до достижения желаемого уровня нейтрофилов после прохождения надира (как правило, не выше 10 тыс. клеток в мкл).
- или Эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов.

Алгоритм профилактического назначения филграстима

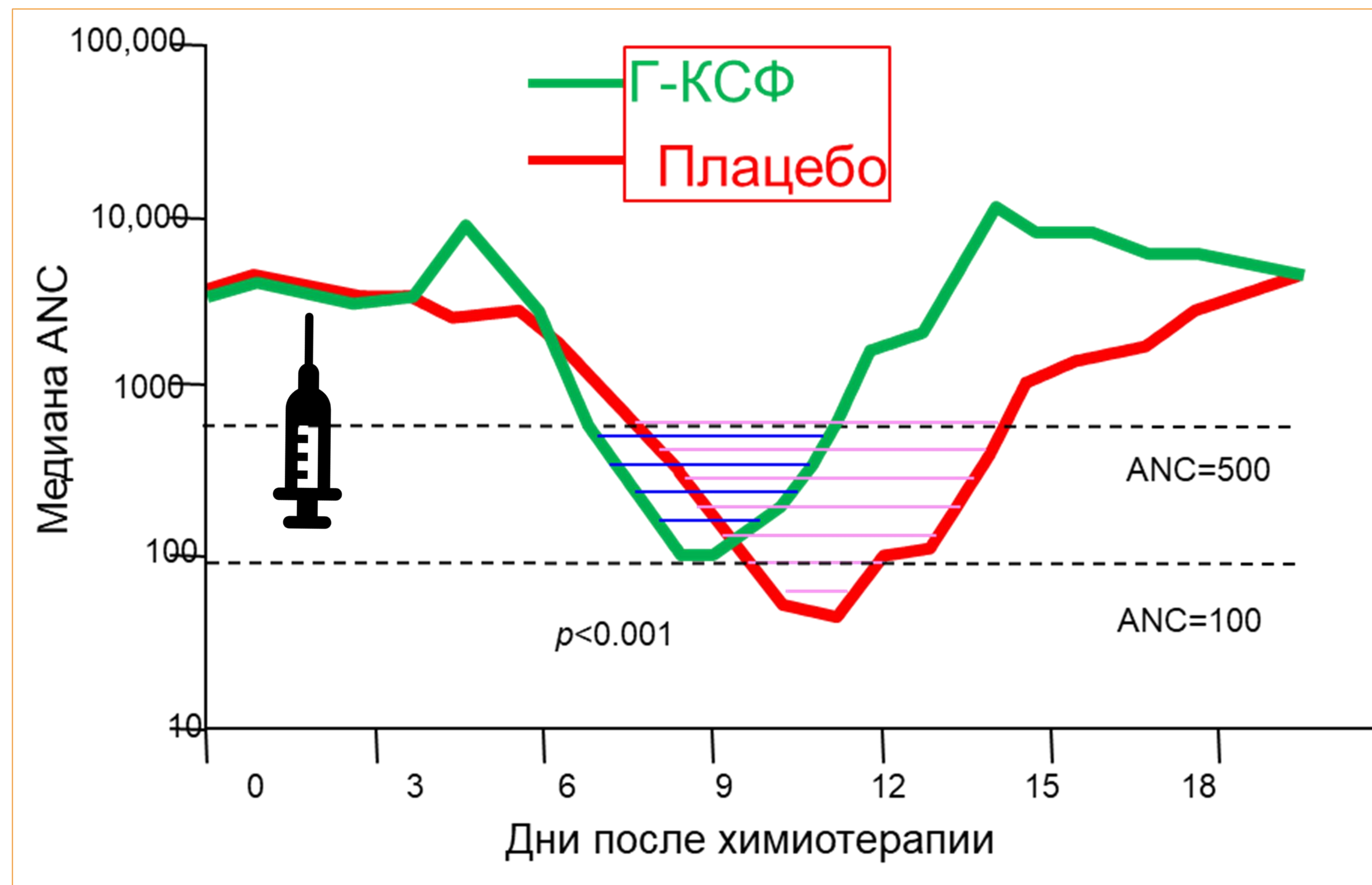
Филграстим 5 мкг/кг п/к
через 24 после ХТ
ежедневно до
достижения желаемого
уровня нейтрофилов
после прохождения
надира



Алгоритм профилактического назначения препарата

Экстимия®

Экстимия 7,5 мг
п/к, через 24
часа после ХТ



Успешность лечения всегда имеет комплексный характер

Когда мы можем этого ожидать?



Применение препарата Экстимия® обеспечивает проведение полноценного запланированного режима лечения и повышает приверженность к терапии

БРВ – безрецидивная выживаемость ОВ – общая выживаемость ХТ – химиотерапия

Клинические рекомендации МЗ РФ

ПРЕПАРАТ ЭКСТИМИЯ® ВКЛЮЧЁН В ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Показано профилактическое назначение Г-КСФ: #филграстим 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или #пэгфилграстим в дозе 6 мг или #эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения цитотоксической терапии.



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Рак молочной железы

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D05, C50

Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: Взрослые

Год окончания действия: 2023

ID: 379

Разработчик клинической рекомендации

- Ассоциация онкологов России
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов»

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Документом установлено назначение препарата Экстимия® для профилактики нейтропении при неоадьювантной и адьювантной терапии рака молочной железы.

Рекомендуемые режимы неоадьювантной терапии

- AC × 4 → P × 4 [доксорубицин+циклофосфамид → паклитаксел]
- AC × 4 → P × 12 [доксорубицин+циклофосфамид → паклитаксел]
- AC × 4 → (P + карбо) × 12 [доксорубицин + циклофосфамид → паклитаксел+карбоплатин]
- DCH × 6 [доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб]
- AC × 4 → (P + трастузумаб) × 12 [доксорубицин + циклофосфамид → паклитаксел+трастузумаб]
- AC × 4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4 [доксорубицин+циклофосфамид → доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб]
- DCH+пертузумаб × 6 [доцетаксел+карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб]

Рекомендуемые режимы адьювантной терапии

- AC × 4 [доксорубицин+циклофосфамид]
- AC × 4 → P × 4 [доксорубицин + циклофосфамид → паклитаксел]
- AC × 4 → P × 12 [доксорубицин + циклофосфамид → паклитаксел]
- DC × 4 [доцетаксел + циклофосфамид]
- DC + трастузумаб × 4 [доцетаксел + циклофосфамид + трастузумаб]
- AC × 4 → (P+трастузумаб) × 12 [доксорубицин + циклофосфамид → паклитаксел + трастузумаб]
- AC × 4 → (P+трастузумаб) × 4 [доксорубицин + циклофосфамид → паклитаксел + трастузумаб]
- DCH + пертузумаб × 6 [доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб]

1. Клинические рекомендации МЗ РФ «Рак молочной железы», 2021, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4

2. Клинические рекомендации МЗ РФ «Опухоли невыявленной первичной локализации», 2021, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/504_2

3. Клинические рекомендации МЗ РФ «Саркомы мягких тканей», 2022, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/515_2

4. Клинические рекомендации МЗ РФ «Саркомы костей», 2022, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/532_4

RUSSCO рекомендует назначение эмпэгфилграстима для профилактики ФН

Версия 2021

ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

55

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-39

Цитирование: Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В. и соавт. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 39

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаетова М.М.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, противоопухолевая терапия, нежелательное явление, фебрильная нейтропения, антибиотикотерапия, колониестимулирующие факторы

Международные и российские клинические рекомендации по лечению и профилактике фебрильной нейтропении (RUSSCO¹, NCCN², ESMO³, ASCO⁴, EORTC⁵) строго рекомендуют использовать следующие колониестимулирующие факторы (КСФ):

- липэгфилграстим
- эмпэгфилграстим
- пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем)
- филграстим (негликозилированный Г-КСФ)
- ленограстим (гликозилированный Г-КСФ).

1. Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаетова М.М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении колониестимулирующими факторами у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). С.521–530
2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growth_factors.pdf
3. <https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339667/>
5. [https://www.gicancer.com/article/S0959-8049\(10\)01029-4/abstract](https://www.gicancer.com/article/S0959-8049(10)01029-4/abstract)

Заключение

- Терапия Г-КСФ должна стать неотъемлемой частью основной лекарственной терапии, поскольку она влияет не только на безопасность, но и на эффективность лечения в целом
- Пролонгированные формы Г-КСФ эффективно сохраняют запланированную дозоинтенсивность лечения в 2-х и 3-х недельных режимах
- Очевидное удобство применения эмпэгфилграстима (Экстимия®) 7,5 мг - 1 стандартная доза через 24 часа после окончания каждого цикла ХТ 1 раз на каждый цикл ХТ
- Эмпэгфилграстим (Экстимия®) позволяет пациентам получить запланированный объем ХТ своевременно и в полном объеме

1. G.H. Lyman et al, The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Annals of Oncology* 24:2475–2484, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt226 2. R. C. F. Leonard et al. A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. *Annals of Oncology* 00: 1–5, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv389.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Экстимия® Регистрационный номер: ЛП-003566
4. Snegovoy A, et al, Defendor: Real-world evidence of primary prolonged G-CSF prophylaxis by empegfilgrastim for relative dose intensity compliance in patients with solid tumors—The primary analysis. Abstract, 2022 by American Society of Clinical Oncology

The background of the slide is a photograph of a high-altitude mountain landscape. In the foreground, a steep, rocky mountain slope is partially covered with snow. A cable car is visible, suspended from cables that run diagonally across the frame. In the upper right, a building with a colorful, quilt-like pattern on its roof is perched on the mountain. The sky is a pale, hazy blue, and distant mountain ranges are visible in the background.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
применения эмпэгфилграстима
у пациентки
с высоким риском развития ФН при РМЖ**

Анамнез

- В январе 2023 обнаружила опухолевидное образование в левой молочной железе и левой подмышечной области, обратилась в поликлинику по месту жительства. Направлена в СОКОД, обследована.
- УЗИ МЖ и л/у от 15.02.2021 – рак левой молочной железы с метастазами в подмышечные и подключичные лимфатические узлы слева.
- Гистологическое исследование л/у слева от 17.02.2023 - метастаз рака молочной железы
- ИГХ от 17.02.2023- HER-2 neu 3+, ER 26 PR 06, Ki 67 30%

Люминальный В (HER2-положительный) подтип

Диагноз: Рак левой молочной железы pT1N3M0 IIIC ст

Сопутствующие заболевания: Хроническая анемия смешанного генеза, лёгкой степени тяжести. Эрозивный гастрит. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника.

ECOG 0

Пациентка О., 47 лет

Врачебный консилиум от 06.03.2023 – 6 курсов НАПХТ по схеме: доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день+ трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840мг) в 1-й день, цикл 21 день + первичная профилактика пролонгированными Г-КСФ - **эмпэгфилграстим 7,5 мкг/кг п/к во 2 день каждого цикла.**

13.03.23 поступила для проведения 1-го курса НАПХТ.

NB!

Неoadъювантная системная терапия РМЖ:

 необходимо стремиться к **достижению полного лекарственного патоморфоза**

 следует **использовать режимы с максимальной ожидаемой эффективностью, в полных терапевтических дозах, не удлинняя интервалы введения препаратов.**

Пациентка О., 47 лет

Резюме – общая схема лечения

17.11.21	13.03.23 1 курс	03.04.23 2 курс	24.04.23 3 курс	15.05.23 4 курс	05.06.23 5 курс	26.06.23 6 курс	07.08.23
Диагноз: Рак левой молочной железы T1N3M0 IIIC ст.	Доцетаксел 75 мг/м2 + трастузумаб 8 мг/кг + пертузумаб 840 мг	Доцетаксел 75 мг/м2 + трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 420 мг	Доцетаксел 75 мг/м2 + трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 420 мг	Доцетаксел 75 мг/м2 + трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 420 мг	Доцетаксел 75 мг/м2 + трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 420 мг	Доцетаксел 75 мг/м2 + трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 420 мг	Операция – радикальная мастэктомия по Пэйти RCB 0, pCR
							

Неодъювантная химиотерапия

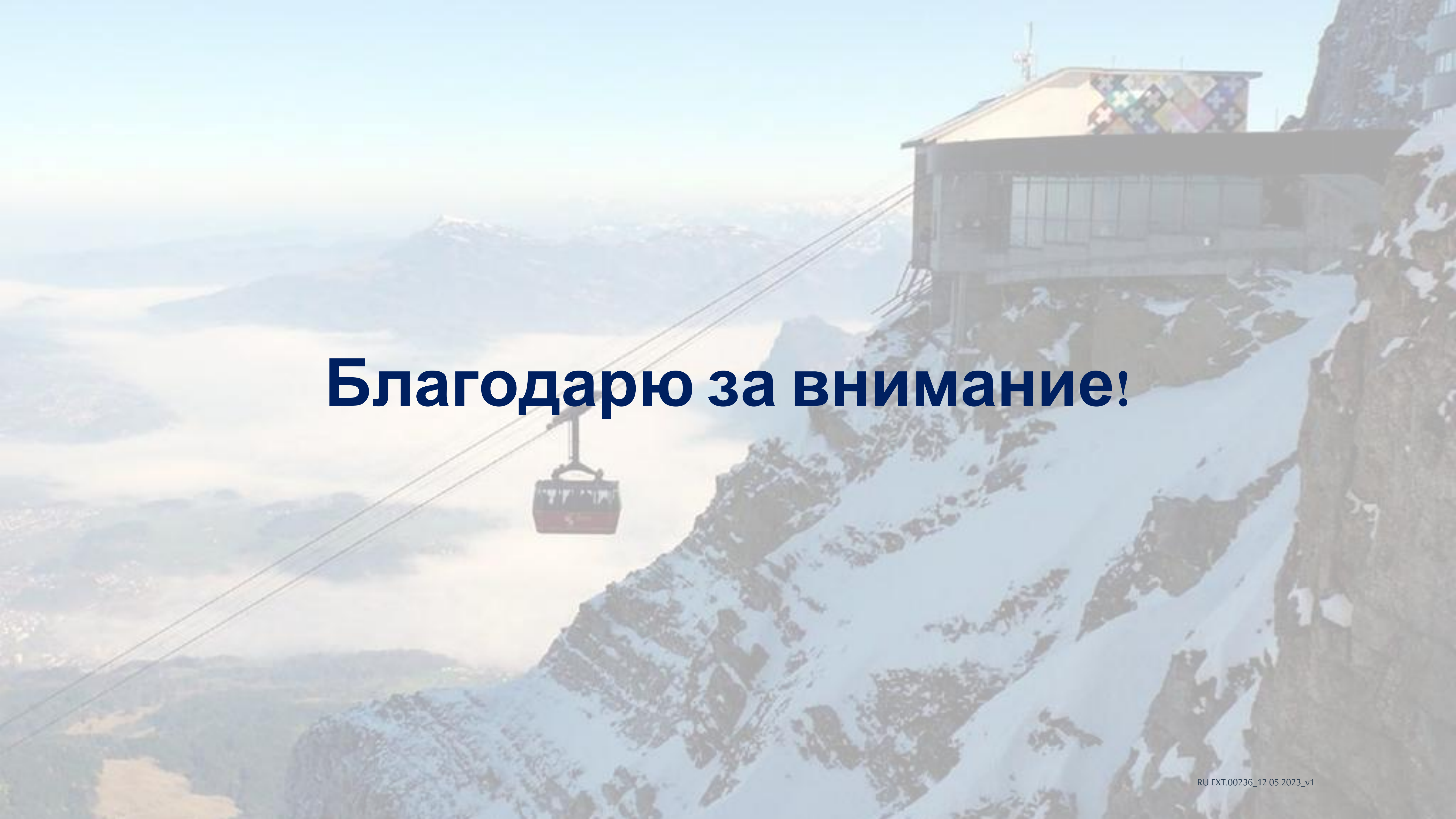
Пациентка О., 47 лет

Исходы терапии:

- . 07.08.2023 г – операция – радикальная мастэктомия по Пэйти
- . **Гистологическое заключение** - молочная железа с разрастанием фиброзированной ткани, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией, опухолевых клеток не обнаружено. Все выделенные по группам лимфатические узлы без опухолевого роста. **IV ст. лечебного патоморфоза, RCB - 0 (pCR).**
- . Врачебный консилиум – показано продолжение анти-HER2 терапии трастузумаб + ЛТ

Выводы

- Профилактическое назначение эмпагфилграса в неоадъювантной терапии РМЖ позволило провести лечение в полном объеме (полные дозы и запланированные интервалы введения препаратов), без гематологической токсичности.
- У пациентки с агрессивным подтипом РМЖ удалось достигнуть тотального патоморфологического ответа, что определяет благоприятный прогноз заболевания.

A scenic view of a snowy mountain peak. In the foreground, a cable car is suspended from a cable, moving across the frame. To the right, a building with a colorful, quilted roof is perched on the edge of the mountain. The background shows a vast, hazy landscape of snow-covered mountains under a clear sky.

Благодарю за внимание!