ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»

ПРИМЕНЕНИЕ И РОЛЬ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

К.м.н. Е.Г. Овчиникова

Нижний Новгород

26 апреля 2019

Гематологические осложнения противоопухолевой терапии

- **Химиотерапия неспецифична!**
- **В наибольшей степени страдает костный мозг как орган с высокой репродуктивной способностью гемопоэтических клеток.**
- **Миелотоксический эффект всех трех ростков миелопоэза (грануломоноцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного).**

Гематологические осложнения химиотерапии:

- **Анемия**
- **Нейтропения**
- **Тромбоцитопения**

Химиотерапия в РФ

- 2014 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 566 970 случаев злокачественных новообразований*;
- Закончили радикальное лечение в 2014 году 287829 больных*;
- 36,3% больных получили химиотерапию (в т.ч. в составе комплексного лечения)*;
- В 2014 г. в Российской Федерации стояло на учете 5 лет и более – 1 725 456 человек*;
- Расчетно 12,8% данных пациентов получили химиотерапевтическое лечение.

* А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, 2015.

Проведение химиотерапии в полных дозах и в установленные сроки – необходимое условие эффективного лечения

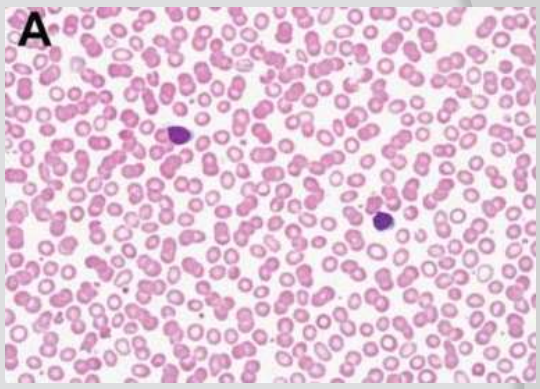
Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы:

	5-летняя	20-летняя
Без химиотерапии	48%	27%
<65% от запланированной дозы	48%	30%
>85% от запланированной дозы	75%	52%

Bonadonna et al. N Engl J Med, 1995, 332, 901-906.

Частота развития нейтропении при проведении химиотерапии

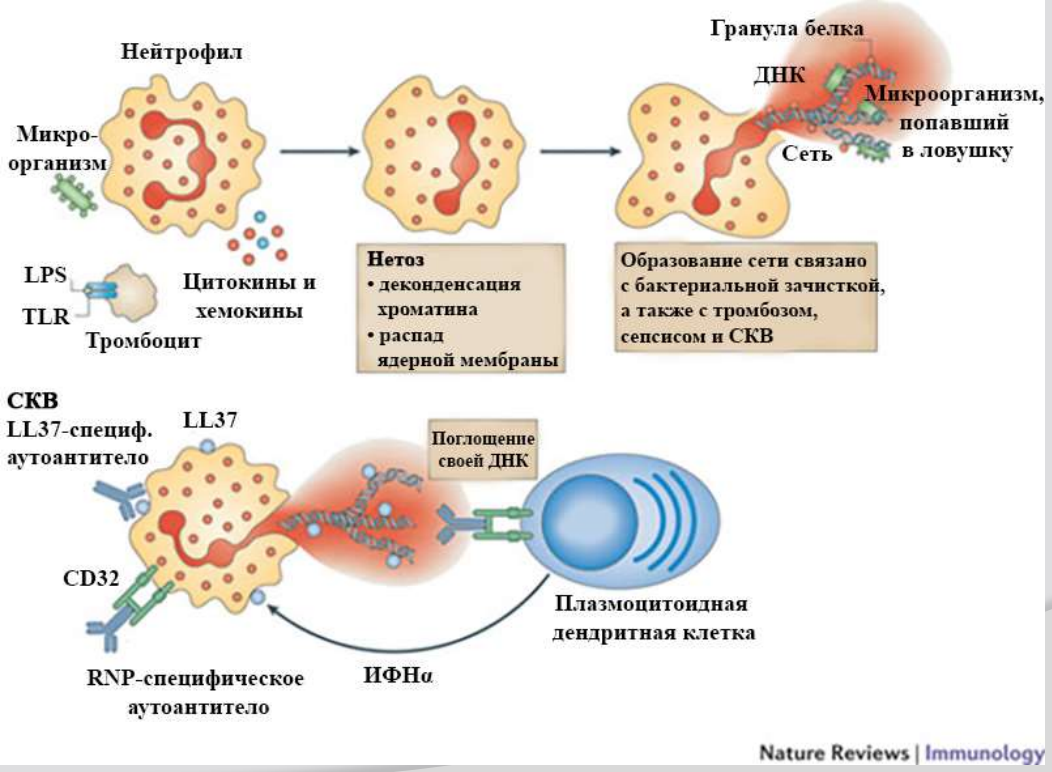
Рак молочной железы	52%
Лимфомы	49%
Рак яичников	45%
Рак легкого	35%
Колоректальный рак	21%



Wolf D, Culakova E, et al. 30-th Annual Congress of Oncology Nursing Society, 2005;

Нейтропения

- Нейтрофил живет в крови 6-8 часов.
- В костном мозге в день образуется от 5×10^{10} до 10×10^{10} нейтрофилов.
- Большое число митозов в костном мозге делают миелоидный росток особенно чувствительным к химиотерапии.



Серьезное клиническое следствие нейтропении: фебрильная нейтропения (ФН)

Фебрильная нейтропения (ФН) – повышение температуры, измеренной в аксилярной области: > 38,0°С на протяжении часа и более при абсолютном числе нейтрофилов в крови (ANC) < 0,5 х 10^9/л (< 500кл/мкл).

Снеговой А. В., Кагония Л. М., Кононенко И. Б.и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 342–349.

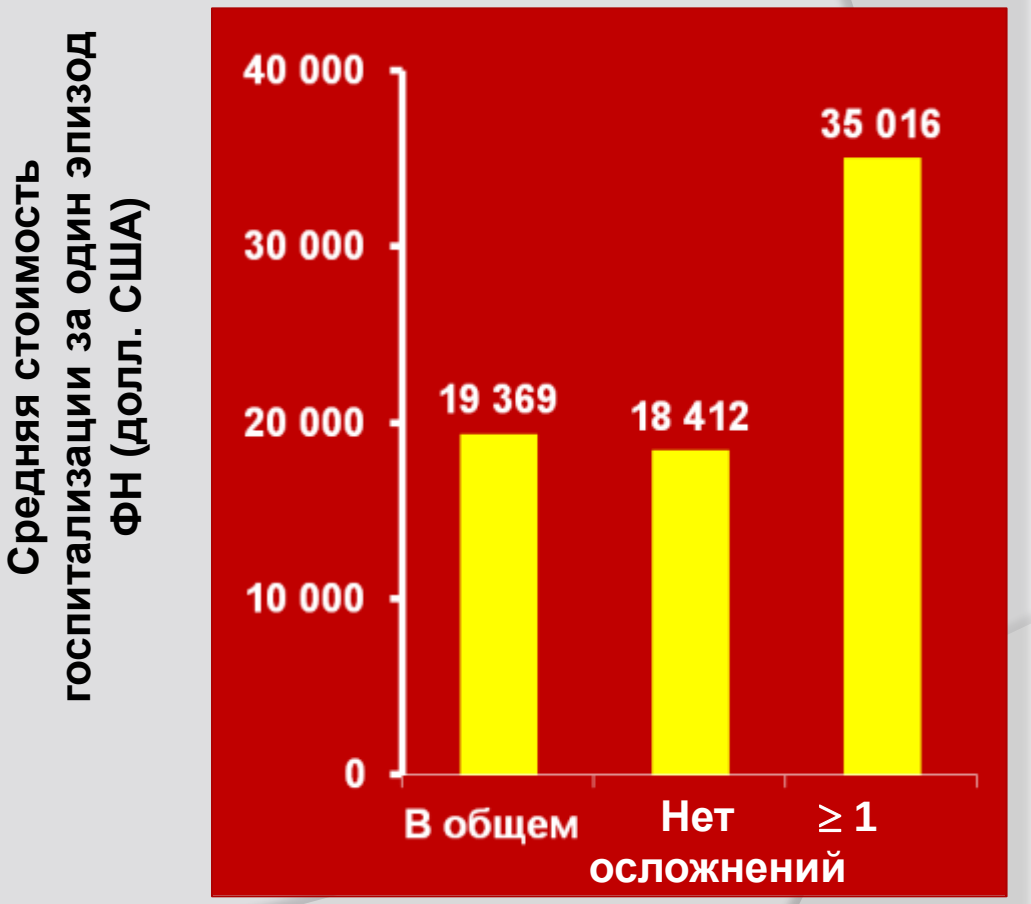
Лечение эпизода ФН значимо увеличивает стоимость терапии

- 115 крупных академических учреждений
- 41779 госпитализаций* по поводу ФН, 1995-2000 гг.

Средняя ДП 11,3 дня

Средняя стоимость 19369 долларов

Летальные исходы 9,5%



*Включает солидные опухоли, лимфомы и лейкемии
ДП =длительность пребывания

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

Влияние нейтропении на выживаемость

Миелосупрессивная химиотерапия

Нейтропения

Фебрильная нейтропения

Жизнеугрожающая инфекция
Продолжительная госпитализация

Отсрочка проведения химиотерапии
Редукция доз лекарственных препаратов

Уменьшение относительной интенсивности дозы

Уменьшение выживаемости

Риск развития нейтропении зависит от :

- **Пациента**

  Костно-мозговой резерв
- **Заболевания**

  Солидная опухоль

  Гематобластозы
- **Химиотерапии**

  Препарат

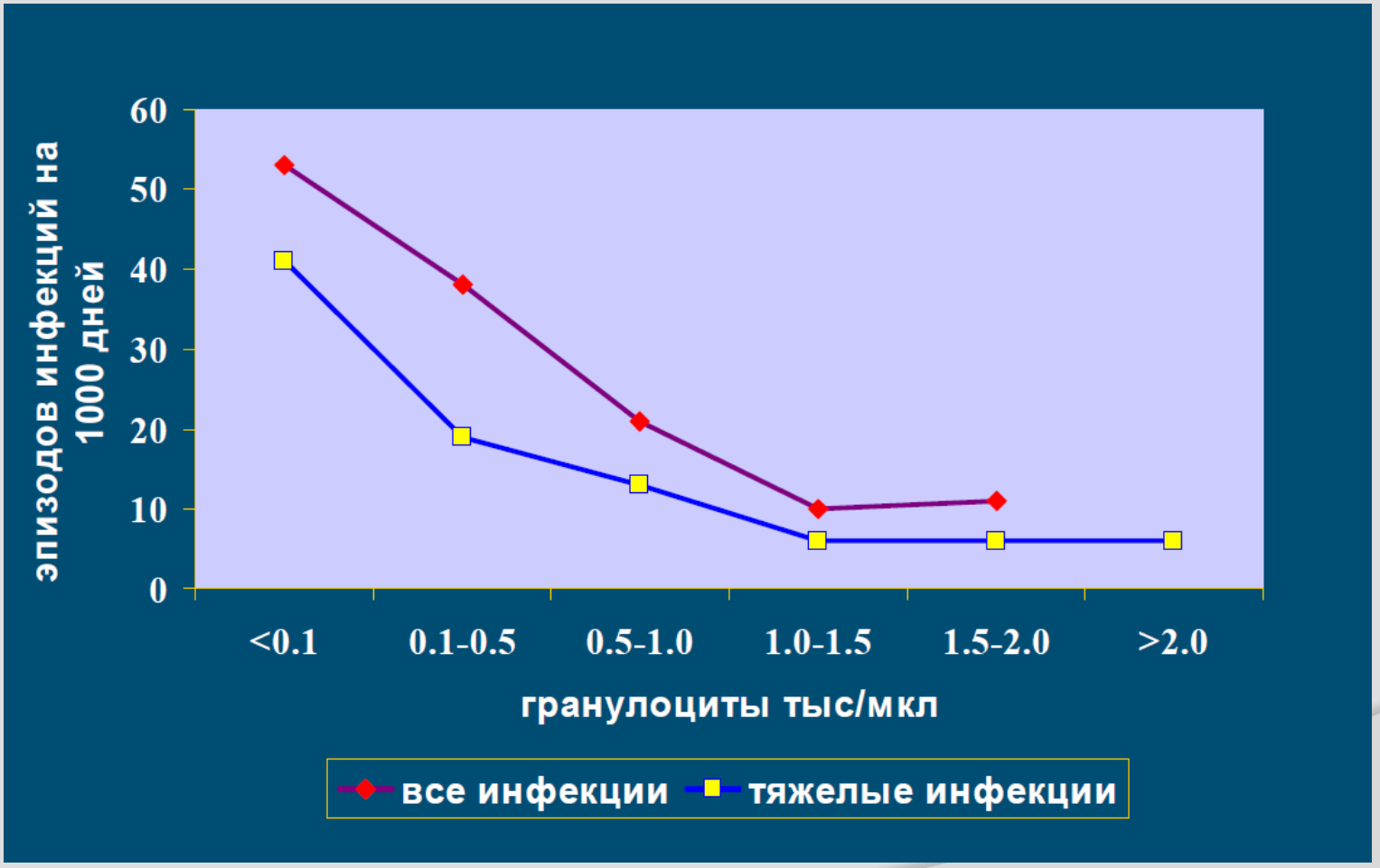
  Дозы

  Интенсивность дозы

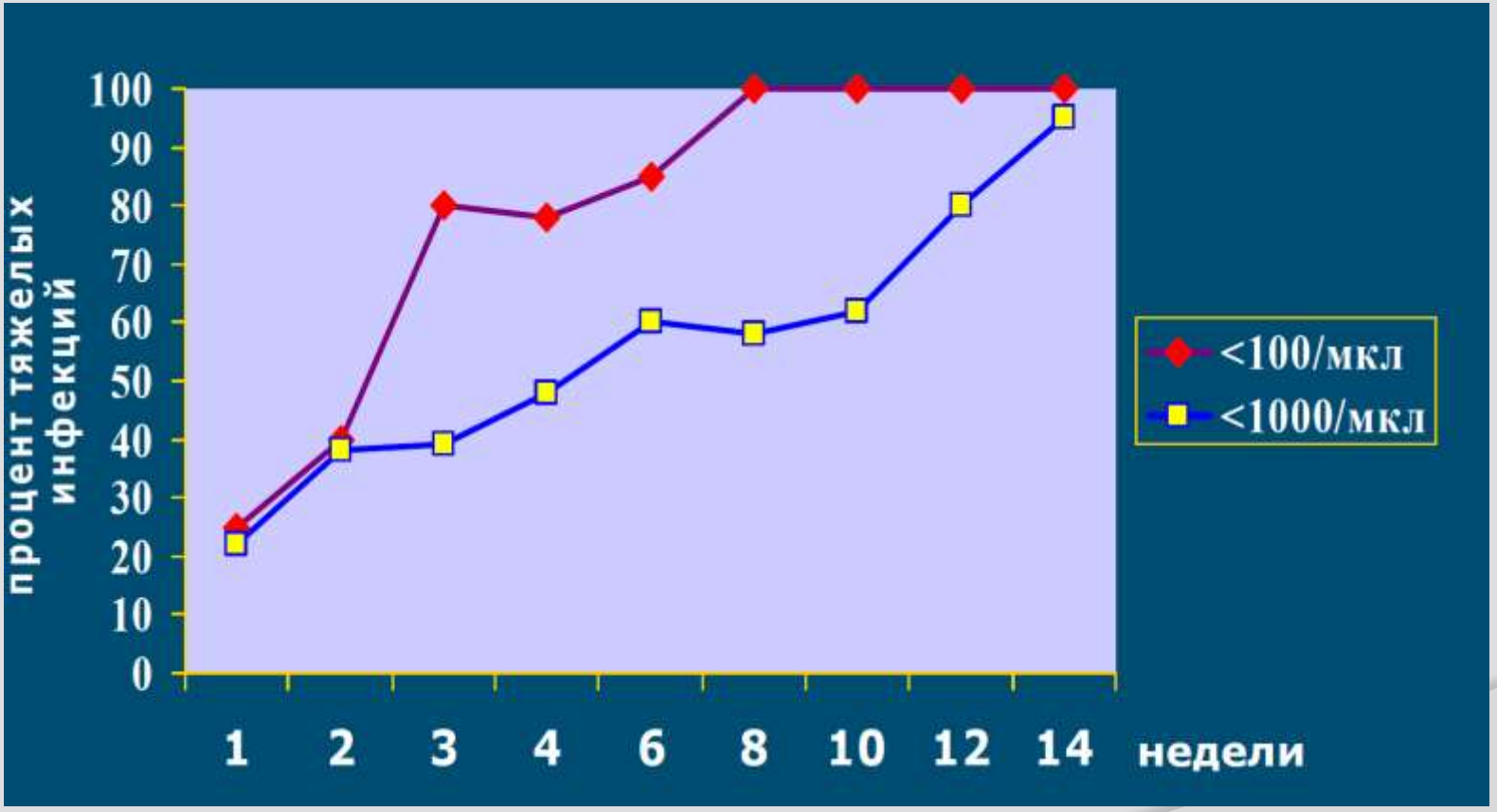
Частота лейкопении при проведении химиотерапии по данным ВОЗ

Осложнения	Распространенность (%)
Лейкопения IV степени (критерии CTC v.3.0): < 1000 / mm3 или < 1.0 x 109/ L	2-28%
Лейкопения III-IV степени (критерии CTC v.3.0): инфекции, требующие обязательного назначения антимикробной терапии (антибактериальной и / или противогрибковой), клинического и диагностического контроля	16 % больных с лейкопенией IV степени
Фебрильная нейтропения	10-57 % больных с лейкопенией IV степени
Смерть на фоне ФН 7 % больных с лейкопенией IV степени	7 % больных с лейкопенией IV степени

Зависимость частоты инфекционных осложнений нейтропении от числа нейтрофилов



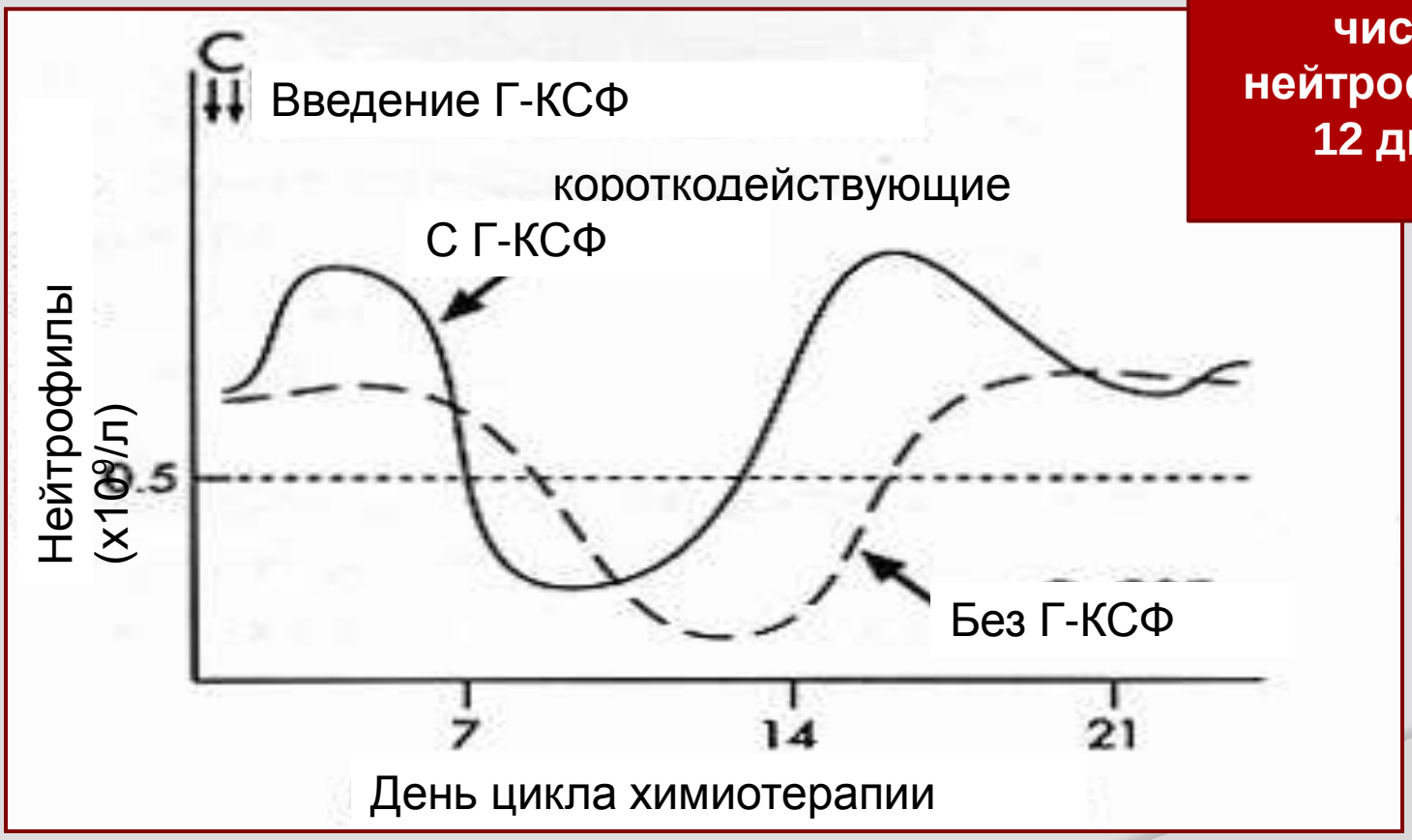
Зависимость вероятности инфекционных осложнений от длительности нейтропениии



Г-КСФ уменьшает длительность и степень тяжести нейтропении

Влияние Г-КСФ на количество нейтрофилов

Время восстановления числа нейтрофилов 12 дней



Liesche GJ. *Aust Prescr*. 1994;17:96-9.

Г-КСФ используются при первичной и вторичной профилактике фебрильной нейтропении

При нейтропении, вызванной химиотерапией, Г-КСФ используются для:

Первичная профилактика

- **Начиная с первого цикла/**
- **При риске ФН выше 20%**
- **При низком резерве костного мозга ; у пациентов с вирусом иммунодефицита; у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, которым назначена химиотерапия с целью излечения (CHOP], при высокоинтенсивных режимах химиотерапии агрессивных лимфом;**
- **для предупреждения редукции дозы цитостатиков, негативно влияющей на выживаемость больного.**

Вторичная профилактика

- **После тяжелой нейтропении или нейтропении с осложнениями, или после нейтропении, ограничивающей дозу химиотерапевтического препарата, развившейся после цикла химиотерапии**

Лечение

- **• КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью: гипотония, сепсис,**
- **пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропения (более 7 дней) или глубокая нейтропения (менее 100 / мкл)**

- Рекомендации RUSSCO
- Crawford J, *et al.* Myeloid growth factors, NCCN guidelines version 2. Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США, Fort Washington, PA, 2013.
- Dale DC. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3(3):207-12.

Первичная профилактика проводитсяпри риске фебрильной нейтропении выше 20%

Режимы, при которых риск ≥ 20%

Тип рака	Режим
Рак мочевого пузыря	MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин) TC (паклитаксел, цисплатин)
Рак молочной железы	TAC (доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид) Частые дозы AC/T (доксорубицин, циклофосфамид, паклитаксел)
Рак шейки матки	TC (паклитаксел, цисплатин)
Рак желудка	DCF (доцетаксел, цисплатин, 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 яичника	Топотекан
Саркома	MAID (месна, доксорубицин, ифосфамид, этопозид) доксорубицин, ифосфамид
Мелкоклеточный рак легкого	CAE (циклофосфамид, доксорубицин, этопозид) Топотекан
Рак яичек	VIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин)

Crawford J, *et al. Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v248-51.

Факторы риска развития ФН, связанные с пациентом

- Возраст ≥ 65 лет
- Не использована антимикробная профилактика
- ФН в анамнезе
- Тяжелые сопутствующие заболевания
- Плохое общее состояние
- Открытые раны или раневая инфекция
- Недостаточное питание
- Женский пол
- Химиолучевая терапия
- Цитопения, вследствие опухолевого поражения костного мозга
- Гемоглобин < 12 г/дл

Алгоритм назначения КСФ для профилактики ФН

1 этап: Оценить риск ФН для планируемого режима химиотерапии

- Риск ФН для пациента должен быть определен в плановом порядке перед каждым циклом химиотерапии

Риск ФН ≥ 20% → **Профилактика Г-КСФ рекомендуется**

Риск ФН 10%–20% → **2 этап: Выявить факторы, повышающие риск ФН**

- Возраст ≥ 65 лет
- Не использована антимикробная профилактика
- ФН в анамнезе
- Тяжелые сопутствующие заболевания
- Плохое общее состояние
- Открытые раны или раневая инфекция
- Недостаточное питание
- Женский пол
- Химиолучевая терапия
- Цитопения, вследствие опухолевого поражения костного мозга
- Гемоглобин < 12 г/дл

→ **Общий риск ФН ≥ 20%** → **Профилактика Г-КСФ рекомендуется**

→ **Общий риск ФН < 20%** → **Применение Г-КСФ не показано** → **Перед каждым циклом**

Риск ФН < 10% → **Применение Г-КСФ не показано** → **Перед каждым циклом**

ФН = фебрильная нейтропения; Г-КСФ = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста; НХЛ = Неходжкинская лимфома

[1]Aapro MS, et al. *Eur J Cancer.* 2010.
[2]Smith TJ, et al. *J Clin Oncol.* 2006;24:3187-3205

Рекомбинантные Г-КСФ доступны в виде короткодействующих и долгодействующих вариантов

- **Человеческий эндогенный Г-КСФ**
  - Г-КСФ проходят естественное *0*-гликозилирование в клетках млекопитающих после трансляции[1]

- **Рекомбинантные Г-КСФ**
  - *E.coli* не имеет механизма для гликозилирования Г-КСФ
  - Рекомбинантные Г-КСФ, продуцируемые *E. coli,* не гликозилированы

Г-КСФ короткого действия

- **Филграстим**
- **Биоаналоги филграстима**

Г-КСФ длительного действия

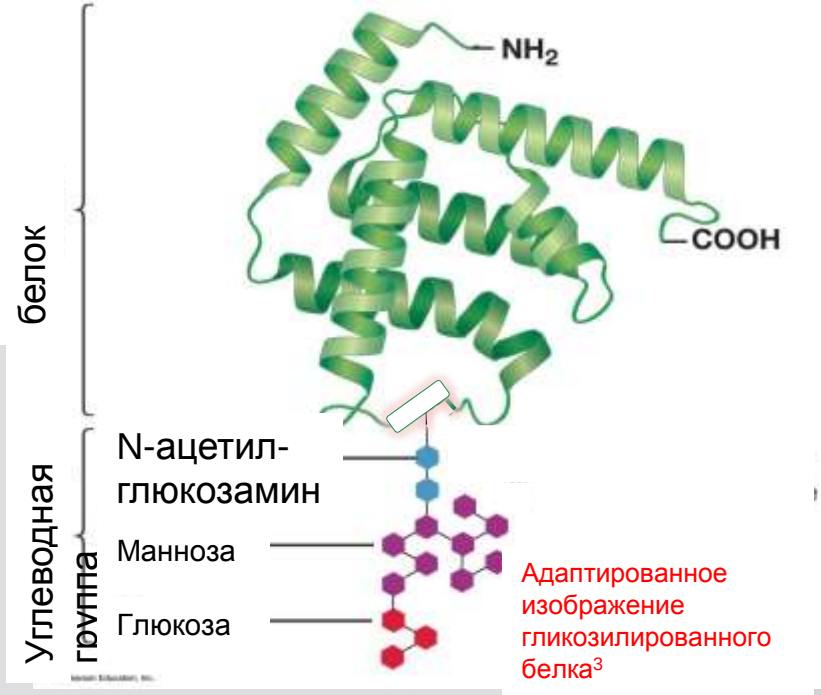
- **Пэгилированные**
  - **пэгфилграстим**
- **Гликопэгилированные**
  - **Липэгфилграстим**

1. Ganellin CR, Jefferis R, Roberts S, eds. Introduction to Biological and Small Molecule Drug Research and Development: Theory and case studies. Amsterdam: Elsevier; 2013:136-7.

Гликозилирование Г-КСФ может обеспечивает защиту от разрушения под действием протеаз

Гликозилирование эндогенного Г-КСФ

- Гликозилирование – это ферментативное присоединение углеводной группы к аминокислотной последовательности белка
- Считается, что гликозилирование:[1]
  - Стабилизирует Г-КСФ в кровотоке
  - Защищает Г-КСФ от расщепления протеазами



Адаптированное изображение гликозилированного белка[3]

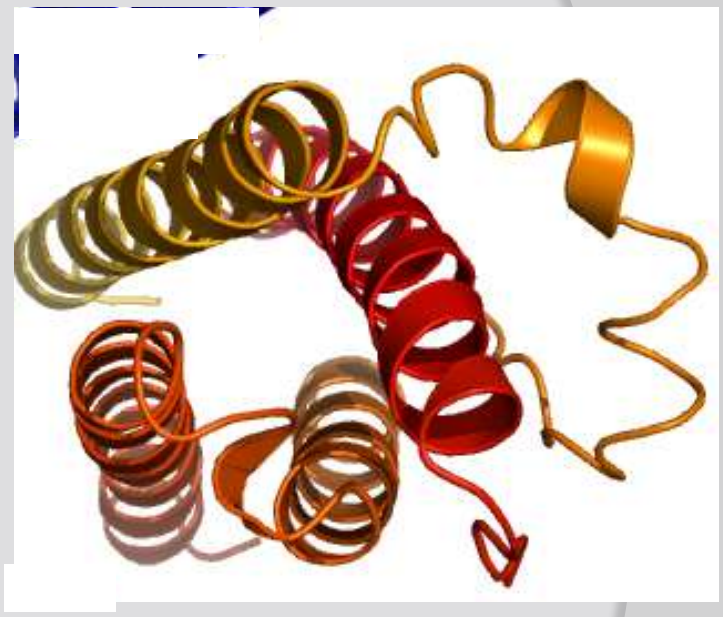
Период полужизни эндогенного Г-КСФ составляет около 6 часов[2]

1. Ganellin CR, Jefferis R, Roberts S, eds. Introduction to Biological and Small Molecule Drug Research and Development: Theory and case studies. Amsterdam: Elsevier; 2013:136-7. 2. Fischer JE, *et al. Pediatr Res*. 1996;40(3):529. 3. Cells - Structure and function. University of Illinois at Chicago, Chicago, 2011.

Филграстим обладает коротким периодом полужизни

Рекомбинантный Г-КСФ короткого действия (филграстим) быстро разрушается и выводится, поскольку подвергается:

- Быстрому разрушению протеазами[1]
- Выведению почками при первом прохождении
- Распознаванию антителами и выведению при участии лейкоцитов[2]

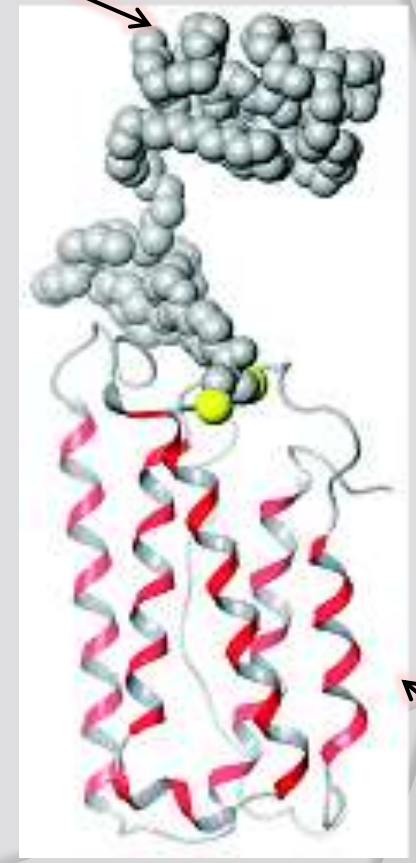


Г-КСФ: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

1. Fishburn CS. *J Pharm Sci.* 2008;97(10):4167-83.
2. Pasut G, Veronese FM. *J Control Release.* 2012;161(2):461-72.

Химическое присоединение ПЭГ-части удлиняет период полужизни Г-КСФ

- **Пэгилирование – это присоединение группы полиэтиленгликоля (ПЭГ)**
  - Часть ПЭГ химически присоединяется к особой части аминокислотной последовательности[1,2]
- **Пэгилирование увеличивает гидродинамический объем молекулы**
  - Пэгилирование увеличивает эффективный размер молекулы в 5-10 раз[1]
- **Пэгилирование обеспечивает защиту от:**
  - Немедленного протеолиза[1]
  - Выделению через почки при первом прохождении[1]
  - Распознавания антителами и выведения с помощью иммунной системы[2]



Пэгилирование увеличивает период полужизни молекулы

1. Fishburn CS. *J Pharm Sci.* 2008;97(10):4167-83.
2. Pasut G, Veronese FM. *J Control Release.* 20 2012;161(2):461-72.

Когда нам особенно нужны пэгилированные формы Г-КСФ?

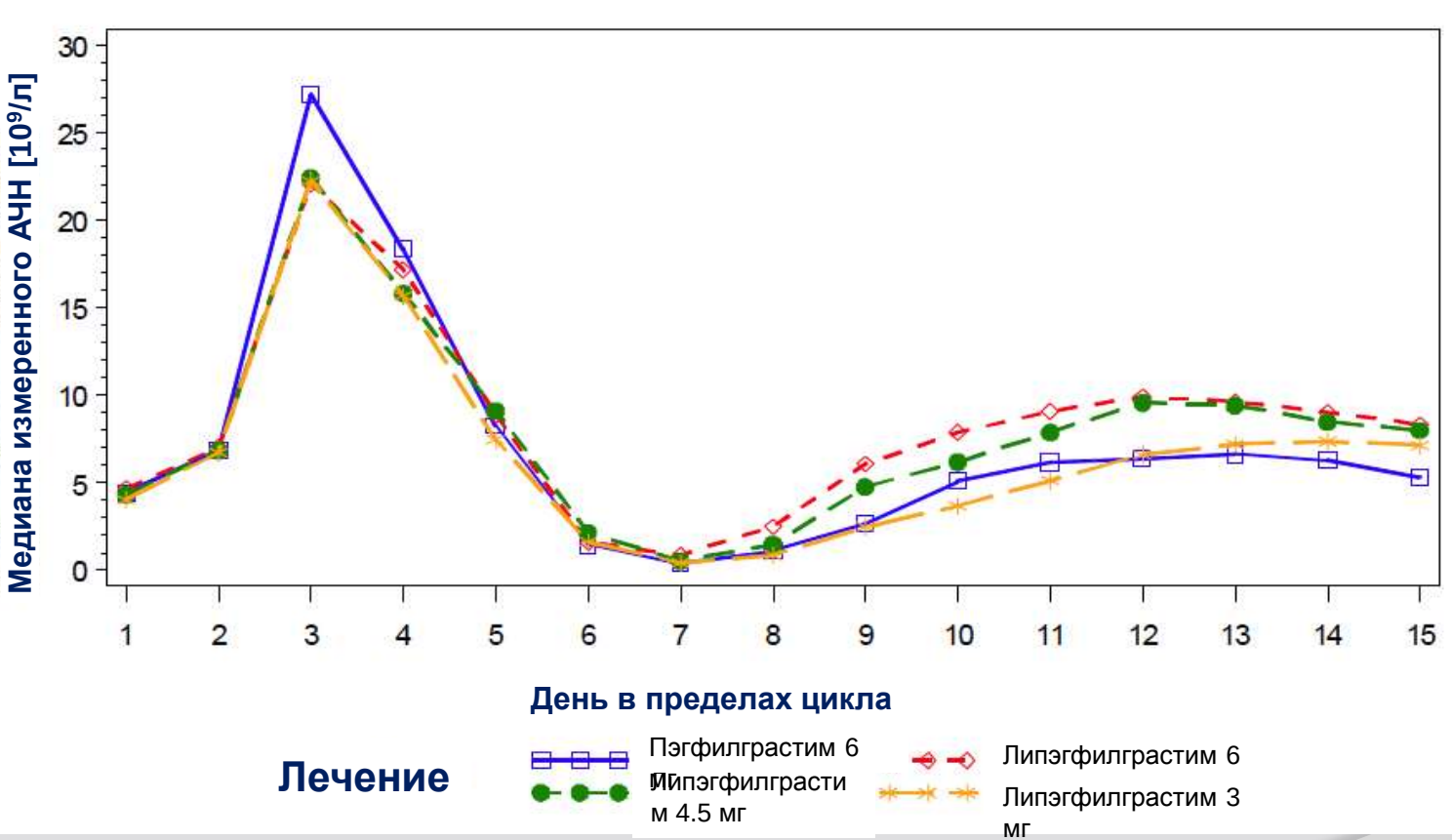
- Режим с более короткими интервалами между циклами (dose-dense)
- Режим с эскалацией доз препаратов (dose-intense)

- При проведении ХТ с продолжительностью цикла 14 дней

Aapro MS, et al. Eur J Cancer. 2010.

XM22-02: во время первого цикла Лонквекс в дозе 6 мг восстановливал АЧН быстрее, чем пэгфилграстим

Восстановление АЧН во время первого цикла, популяция анализа в соответствии с исходно назначенным лечением



АЧН: абсолютное число нейтрофилов

1. Kaufmann M, *et al*. Research report XM22-02. Mannheim, Germany: BioGenerix, 2011.