

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-72-82



Профилактика нейтропении как важный фактор успешной химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи

Л.Г. Бабичева, С.О. Подвязников

Кафедра онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Лали Галимовна Бабичева lalibabicheva@mail.ru

Несмотря на значительные успехи поддерживающего лечения при курации онкологических пациентов, зачастую у них возникает такое серьезное осложнение химиотерапии, как фебрильная нейтропения. Данная патология является основной причиной снижения эффективности лечения в связи с сокращением доз цитостатиков, увеличением интервалов между циклами, а в ряде случаев и прекращением миелосупрессивной терапии. В настоящее время смертность от инфекционных осложнений при фебрильной нейтропении составляет в среднем 10 %.

Наличие факторов риска в сочетании с перспективой применения агрессивных режимов химиотерапии обуславливает важность профилактики фебрильной нейтропении для снижения потенциального риска осложнений. В настоящее время в этих целях применяют препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. Среди пациентов с опухолями головы и шеи наиболее уязвимы больные, которые получают терапию по схеме TPF (DCF, доцетаксел, цисплатин и 5-фторурацил), а также комбинированное химиолучевое лечение. В данном случае необходимо превентивное использование препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. При развитии нейтропении III–IV степени тяжести рекомендуется профилактика фебрильной нейтропении, предполагающая применение пегилированных форм препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (например, эмпэгфилграстима). Это поможет достичь оптимальных результатов лечения.

Ключевые слова: рак головы и шеи, гематологическая токсичность, миелотоксичность, фебрильная нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, филграстим, эмпэгфилграстим

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Подвязников С.О. Профилактика нейтропении как важный фактор успешной химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):72–82. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-72-82.

Prevention of neutropenia as an important factor in successful chemotherapy for head and neck cancer

L.G. Babicheva, S.O. Podvaznikov

A.I. Savitsky Department of Oncology and Palliative Medicine Academy of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 123995, Russia

Contacts: Lali Galimovna Babicheva lalibabicheva@mail.ru

Despite the advances in supportive care for cancer patients, they often develop such a serious complication of chemotherapy as febrile neutropenia. This disorder is the main cause of reduced treatment efficacy because of the lower doses of cytostatics or even withdrawal of myelosuppressive therapy in some cases. The mortality rate from infectious complications of febrile neutropenia currently reaches 10 %.

Presence of risk factors in combination with aggressive chemotherapy necessitates prevention of febrile neutropenia to reduce potential risks of complications. Synthetic granulocyte colony-stimulating factors can be used to address this issue.

Among patients with head and neck tumors, the most vulnerable population includes individuals receiving TPF or DCF regimen or chemoradiotherapy. Such patients require preventive administration of granulocyte colony-stimulating

factors. Patients with grade III–IV neutropenia require prevention of febrile neutropenia with pegylated forms of granulocyte colony-stimulating factors (such as empegfilgrastim). This will ensure optimal treatment outcomes.

Key words: head and neck cancer, hematologic toxicity, myelotoxicity, febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, filgrastim, empegfilgrastim

For citation: Babicheva L.G., Podvyaznikov S.O. Prevention of neutropenia as an important factor in successful chemotherapy for head and neck cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(3):72–82. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-72-82.

Введение

Применение противоопухолевых препаратов часто сопровождается развитием нежелательных явлений. Среди них преобладают реакции, обусловленные поражением быстро обновляющихся (с высоким темпом пролиферации) клеток кроветворных и иммунокомпетентных органов, в первую очередь костного мозга.

Токсическое действие на гемопоэз — наиболее частый побочный эффект химиотерапии (ХТ). Воздействуя в основном на пролиферирующие клетки костного мозга, противоопухолевые препараты способны вызывать угнетение любого ростка кроветворения. Наиболее выраженное миелосупрессивное действие оказывают алкилирующие вещества, антрациклиновые антибиотики, цитарабин, таксаны, производные мочевины и платины. Эти группы препаратов активно применяются практически при всех злокачественных новообразованиях, в том числе при опухолях головы и шеи, и составляют основу режимов TPF (DCF, доцетаксел, цисплатин и 5-фторурацил).

Несмотря на значительные успехи поддерживающего лечения при курации онкологических пациентов, зачастую у них возникает такое серьезное осложнение ХТ, как фебрильная нейтропения (ФН). Основным способом ее профилактики является применение препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) на фоне миелосупрессивной терапии. Некоторые метаанализы продемонстрировали, что первичная профилактика ФН с использованием Г-КСФ (когда препараты вводятся сразу после завершения 1-го цикла ХТ) снижает риск развития данной патологии у пациентов с солидными новообразованиями не менее, чем на 50 %. Большинство российских и международных клинических и практических рекомендаций включают обязательное применение Г-КСФ в качестве первичной профилактики ФН, если риск ее возникновения превышает 20 %. Кроме того, если в анамнезе имеется эпизод ФН, при развитии афебрильной нейтропении после 2 последовательных случаев удлинения интервалов между циклами и/или двукратной редукции дозы на фоне адьювантной ХТ может проводиться вторичная профилактика ФН с использованием данных препаратов. Также Г-КСФ активно применяются в качестве лечебной опции у пациентов с уже развившейся ФН.

Важно отметить, что современные высокоэффективные схемы дозоинтенсивной ХТ невозможно применять без обязательного планового включения в них Г-КСФ.

Значение соблюдения запланированной дозоинтенсивности при опухолях головы и шеи

Одним из важнейших условий достижения оптимального эффекта лекарственного лечения является соблюдение режима ХТ. В это понятие входят адекватность дозы и способа введения противоопухолевого агента, последовательность применения химиопрепаратов, соблюдение сроков их введения и интервалов между циклами. Выполнение данных требований обуславливает поддержание так называемой интенсивной дозы препарата — дозы, введенной за определенный период времени лечения (с учетом общепринятых стандартов, мг/м² в нед, г/м² в нед).

У пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи ХТ может применяться на любом этапе лечения, как в самостоятельном виде, так и в комбинации с лучевой терапией (ЛТ), что значительно увеличивает риск развития миелотоксических осложнений. Так, выявление неблагоприятных патоморфологических факторов в ходе исследования материала после хирургического вмешательства требует проведения адьювантного лечения. При этом многочисленные исследования показали, что добавление цисплатина к стандартной адьювантной ЛТ приводит к значительному улучшению отдаленных результатов лечения.

Лечение пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом начинается с индукционной ХТ или конкурентной химиолучевой терапии (ХЛТ). И в том, и в другом случае базовыми химиопрепаратами являются таксаны и производные платины, обладающие высокой гематологической токсичностью (частота возникновения нейтропении может достигать 50 %). Для этой группы пациентов критически важным фактором является соблюдение интенсивной дозы данных препаратов.

Наглядно результаты терапии при соблюдении запланированной дозоинтенсивности продемонстрированы в исследовании RTOG-0129, в которое были включены 743 пациента. В этой работе оценивались

эффективность и безопасность комбинированного применения цисплатина с ускоренным фракционированием (AFX-C) при местно-распространенных опухолях головы и шеи (рак полости рта, ротоглотки или гортани III–IV стадии). Полученные результаты сравнивались с данными использования цисплатина со стандартным фракционированием (SFX). Применялись следующие режимы ЛТ: 70 Гр в 35 фракциях в течение 7 нед (SFX) или 72 Гр в 42 фракциях в течение 6 нед (AFX-C). Цисплатин назначали в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 нед: 1, 2 или 3 цикла. Согласно результатам исследования, у пациентов, получивших менее 2 курсов ХТ, отмечалось значимое снижение показателей общей выживаемости (рис. 1) [1].

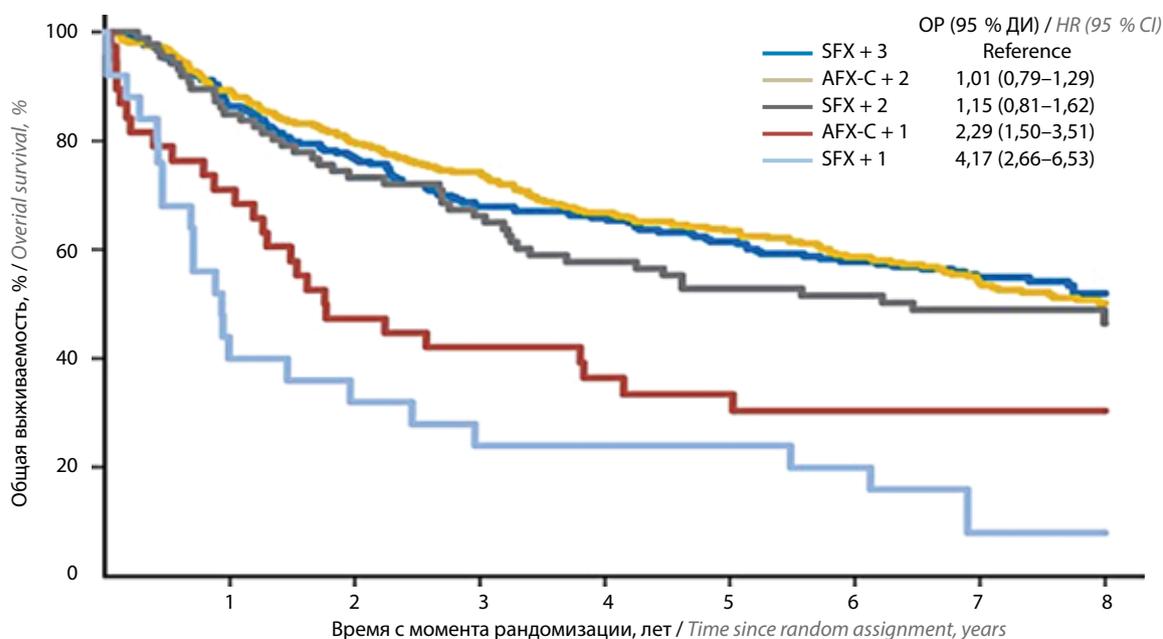
Аналогичное влияние наблюдается и при других солидных и гематологических новообразованиях. В частности, в исследовании G. Bonadonna и соавт. было показано, что уменьшение интенсивной дозы химиопрепаратов менее чем на 85 % от запланированной дозы при адъювантной терапии рака молочной железы снижает показатели 10-летней общей выживаемости

в среднем на 20 %. У пациенток, получавших режим ХТ в дозах, которые были меньше запланированных на 65 %, эффект от ХТ был равен эффекту от плацебо (рис. 2) [2].

Риск возникновения и последствия фебрильной нейтропении

Смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН в настоящее время составляет в среднем 10 %. Существует четкая взаимосвязь между степенью тяжести данной патологии и интенсивностью режима ХТ, в связи с чем различные лекарственные схемы подразделяются на схемы высокого (>20 %), промежуточного (10–20 %) и низкого (<10 %) риска ее развития.

Также значимыми факторами, влияющими на возникновение ФН, являются возраст пациента, коморбидность, предшествующие ХТ и ЛТ, проведение антибиотикопрофилактики, мукозит, тяжелое общее состояние, сердечно-сосудистые заболевания, анемия. Наличие факторов риска в сочетании с перспективой применения агрессивных режимов ХТ обуславливает важность



Количество пациентов в группе риска / No. at risk

SFX + 3	249	214	188	163	153	139	124	99	53
AFX-C + 2	316	282	250	231	204	188	167	133	72
SFX + 2	86	73	63	56	48	43	39	33	19
AFX-C + 1	38	27	18	16	12	11	9	7	2
SFX + 1	25	10	8	6	6	6	5	1	1

Рис. 1. Показатели общей выживаемости в различных группах лечения [1]. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; AFX-C + 1 – ускоренное фракционирование с повышением дозы + 1 цикл цисплатина; AFX-C + 2 – ускоренное фракционирование с повышением дозы + 2 цикла цисплатина; SFX + 1 – стандартное фракционирование + 1 цикл цисплатина; SFX + 2 – стандартное фракционирование + 2 цикла цисплатина; SFX + 3 – стандартное фракционирование + 3 цикла цисплатина

Fig. 1. Overall survival rates in different treatment groups [1]. HR – hazard ratio; CI – confidence interval; AFX-C+1 – accelerated fractionation with increased dose + 1 cycle of cisplatin; AFX-C+2 – accelerated fractionation with increased dose + 2 cycles of cisplatin; SFX+1 – standard fractionation + 1 cisplatin cycle; SFX+2 – standard fractionation + 2 cisplatin cycles; SFX+3 – standard fractionation + 3 cisplatin cycles;

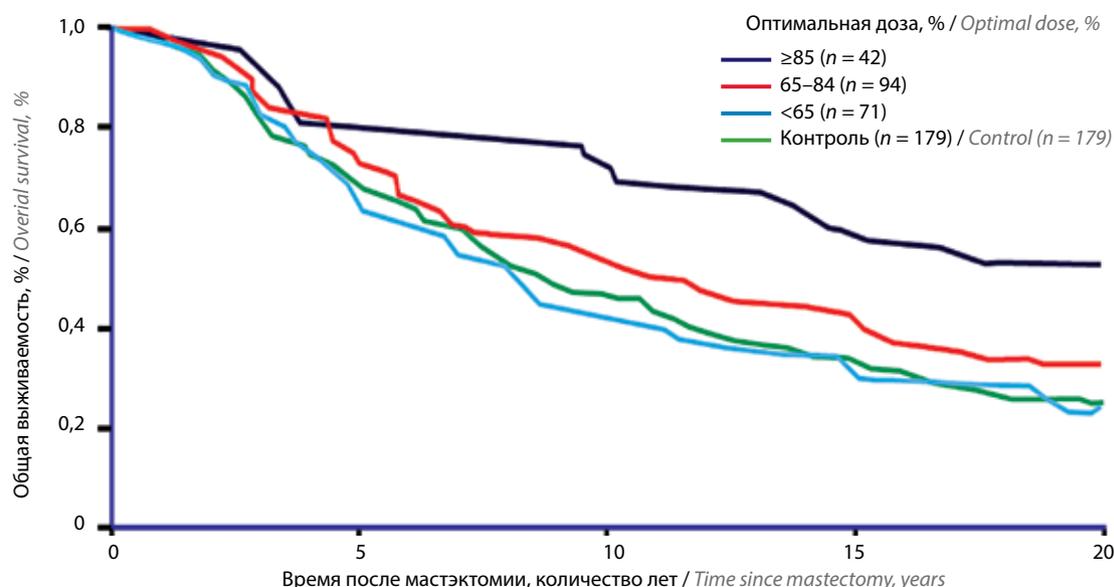


Рис. 2. Показатели общей выживаемости пациенток с раком молочной железы в зависимости от дозоинтенсивности лечения [2]

Fig. 2. Overall survival rates of patients with breast cancer depending on dose intensity [2]

первичной профилактики ФН для снижения потенциального риска осложнений.

Большинство российских и международных клинических и практических рекомендаций включают первичную профилактику ФН (использование Г-КСФ, если риск данного осложнения превышает 20 % во время проведения всех запланированных циклов). Если пациент проходит терапию с промежуточным риском ФН (10–20 %), на принятие решения о проведении профилактики влияют дополнительные факторы риска, в том числе возраст пациента, коморбидность, анамнестические данные и изменения в показателях крови (например, анемия). При наличии хотя бы одного из отягощающих факторов врач должен рассмотреть необходимость осуществления первичной профилактики ФН с использованием Г-КСФ.

Алгоритм принятия решений о первичной профилактике ФН с применением Г-КСФ представлен на рис. 3 [3].

Вторичная профилактика ФН проводится при развитии афебрильной нейтропении, после 2 последовательных эпизодов удлинения интервалов между циклами терапии и/или двукратной редукции дозы на фоне адьювантной ХТ, а также при развитии ФН на предшествующем курсе ХТ.

Необходимо отметить, что применение Г-КСФ сразу после ХТ (в первые 24 ч) или на ее фоне может привести к выраженной цитопении. Поэтому необходимо начинать использовать эти препараты не ранее, чем через 24 ч после цикла ХТ, и заканчивать их применение не позднее, чем за 48 ч до начала следующего цикла. Введение Г-КСФ рекомендуется продолжать

до достижения необходимого стабильного показателя абсолютного числа нейтрофилов (АЧН), который не должен превышать $10,0 \times 10^9/\text{л}$. Цикл ХТ рекомендуется начинать в том случае, если число нейтрофилов составляет не менее 1500 кл/мкл.

Большинство профессиональных онкологических сообществ рекомендуют применять следующие Г-КСФ:

- филграстим – в дозе 5 мг/кг массы тела подкожно или внутривенно 1 раз в сут;
- пэгфилграстим – в фиксированной дозе (6 мг) подкожно однократно;
- эмпэгфилграстим – в фиксированной дозе (7,5 мг) подкожно однократно;
- ленограстим – в дозе 150 мкг/м² или 5 мг/кг массы тела подкожно или внутривенно 1 раз в сут.

Сравнение использования коротких и пролонгированных форм препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов для профилактики фебрильной нейтропении

На сегодняшний день клиницисты используют 2 формы Г-КСФ: короткого (филграстим, ленограстим) и пролонгированного действия (пегилированные формы: эмпэгфилграстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим). Основным отличием пегилированных форм Г-КСФ является механизм их выведения. Клиренс осуществляется нейтрофилами и является саморегулируемым. Иными словами, концентрация пролонгированной формы Г-КСФ в сыворотке быстро снижается с началом восстановления числа нейтрофилов.

Риск ФН $\geq 20\%$ / FN risk $\geq 20\%$

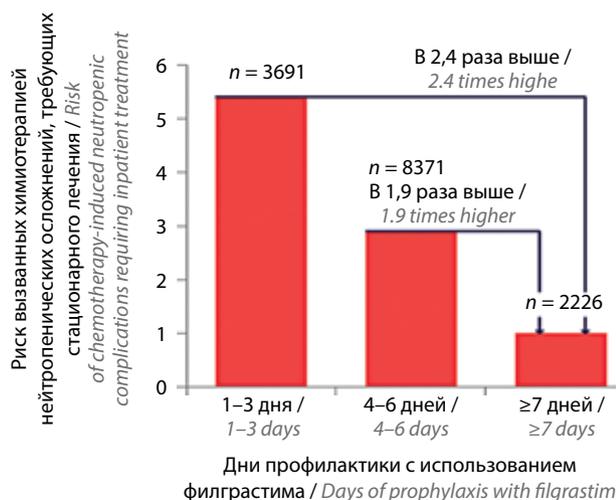
Риск ФН 10–20% / FN risk 10–20%

Риск ФН $\leq 10\%$ / FN risk $\leq 10\%$



Рис. 3. Алгоритм принятия решения о первичной профилактике ФН с использованием Г-КСФ [3]. Г-КСФ – препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов; ФН – фебрильная нейтропения

Fig. 3. Algorithm of decision-making on primary prevention of FN using G-CSF [3]. G-CSF – granulocyte colony-stimulating factors; FN – febrile neutropenia



Смертность на фоне осложнений нейтропении, % / Mortality due to complications of neutropenia, %



Рис. 4. Снижение эффективности филграстима при укорочении курса его приема (менее 7 дней) [4]

Fig. 4. Reduced efficacy of filgrastim due to a shorter course (less than 7 days) [8]

Исходя из этой особенности, пролонгированные формы Г-КСФ вводятся однократно в течение 1 цикла ХТ, через 24 ч после последнего введения цитостатиков или через 3–4 дня после окончания ХТ. Между дозой данных препаратов и началом следующего цикла ХТ должно быть минимум 11 дней.

В отличие от пегилированной формы Г-КСФ короткого действия филграстим вводится ежедневно в течение не менее 7 дней или до достижения АЧН $> 10 \times 10^9/\text{л}$. К сожалению, в рутинной клинической практике этот

препарат обычно используют менее 7 дней, что отражается на его эффективности. Так, в исследовании D. Weusker и соавт. было показано, что сокращение курса использования филграстима до 1–3 дней вместо 7 и более дней в 2,4 раза (95 % ДИ 1,6–3,4) увеличивает частоту нейтропенических осложнений, требующих госпитализации, а сокращение до 4–6 дней – в 1,9 раза (95 % ДИ 1,3–2,8) (рис. 4) [4].

Сравнение филграстима и пэгфилграстима, проведенное P. Cognes и соавт. в ходе крупнейшего метаанализа, включавшего 28 нерандомизированных и 17 рандомизированных исследований, показало, что филграстим может быть также эффективен, как и пэгфилграстим, но только при условии его использования более 7 дней. В клинической практике это условие не выполняется в 50 % случаев [5].

Отечественный эмпэгфилграстим

В 2015 г. было проведено регистрационное исследование III фазы, в ходе которого оценивались эффективность и безопасность применения эмпэгфилграстима (Экстимия®) у пациентов с РМЖ. Было продемонстрировано, что этот препарат превосходит по эффективности короткодействующий Г-КСФ филграстим: снижает риск развития нейтропении на 33 %, а частоту развития нейтропении III–IV степени – на 44 % по сравнению с ним [6].

В 2019 г. были опубликованы результаты крупнейшего метаанализа, в который были включены 73 рандомизированных клинических исследования эффективности и безопасности всех существующих на сегодняшний день препаратов Г-КСФ. Результаты анализа данных более 15 тыс. пациентов показали, что пегилированные или пролонгированные формы филграстима с большей частотой предупреждают развитие

ФН. В ходе метаанализа было выявлено, что отечественный эмпагфилграстим входит в тройку лучших препаратов, используемых для профилактики тяжелых форм нейтропении [7].

В настоящее время проводятся многоцентровые проспективные и амбиспективные наблюдательные пострегистрационные исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® у пациентов с солидными (NCT04811443 и NCT04905329) и лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. Предварительный анализ исследования онкогематологической популяции (40 пациентов) на момент 1-го среза данных показал полное отсутствие случаев ФН. Нежелательные явления были зарегистрированы у 2 (5 %) из 40 пациентов: у 1 – «разлитые» боли 1-й степени тяжести и у 1 – оссалгия 2-й степени тяжести [8].

Влияние использования препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов на отдаленные результаты лечения злокачественных новообразований

Согласно результатам крупных международных метаанализов, применение Г-КСФ при различных злокачественных опухолях достоверно увеличивает показатели общей выживаемости и снижает смертность. Метаанализ, выполненный в 2013 г., в который включены данные 61 исследования и 10 тыс. пациентов (медиана наблюдения 2 года), зафиксировал увеличение общей выживаемости на 14 % [9]. Другой метаанализ (проведенный в 2007 г.), включавший 17 рандомизированных исследований и почти 3,5 тыс. пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями, показал, что применение Г-КСФ снижает риск ранней смерти и смерти от инфекционных осложнений на 40 и 45 % соответственно (рис. 5) [10–23].

Профилактика мукозита с помощью препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов у пациентов с опухолями головы и шеи

Опосредованный вклад первичной профилактики Г-КСФ на эффективность основной противоопухолевой терапии был продемонстрирован в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании B.S. Yungro и соавт., целью которого было оценить способность Г-КСФ уменьшать частоту и клинические проявления мукозита во время послеоперационной ЛТ (суммарная очаговая доза 63 Гр; 1,8 Гр/сут) при плоскоклеточном раке головы и шеи II–IV стадии. Первичной конечной точкой работы стала необходимость чрескожной эндоскопической гастростомии. В группы плацебо и Г-КСФ был включен 41 пациент: средний возраст – 59 и 54 года; pT4 – 16 и 23 %; pN2/3 – 68 и 59 %; стадия IV – 79 и 68 % случаев соответственно. В результате терапии

у больных в группе Г-КСФ не было проведено ни одной чрескожной эндоскопической гастростомии (0 против 14 % в группе плацебо; $p = 0,2$). Также отмечена тенденция к снижению частоты возникновения мукозита и степени его тяжести ($p = 0,13$) и меньшая средняя продолжительность ЛТ ($48,4 \pm 4,32$ дня против $51,6 \pm 1,84$ дня, $p = 0,005$). Показатели общей выживаемости были значимо выше в группе Г-КСФ (отношение рисков 0,37; $p = 0,037$) (рис. 6) [24].

Таким образом, применение Г-КСФ во время ЛТ приводит к значительному сокращению продолжительности лечения, уменьшению частоты возникновения мукозита и степени его тяжести, что отразилось на показателях общей выживаемости [24].

Данные реальной клинической практики

К сожалению, реальная клиническая практика отличается от условий, в которых проводятся клинические исследования. Частота проведения профилактики ФН с использованием Г-КСФ в группе пациентов, которым она показана, довольно низкая. Так, в работе P. Gawade и соавт. была проанализирована база данных страховых компаний США, насчитывающая 22 868 пациентов с различными опухолями. Из них 36,8 % больных получили ХТ с высоким риском развития ФН, а 63,2 % – ХТ с промежуточным риском ее возникновения. Было выявлено, что примерно 24 % американских пациентов с высоким риском ФН не получают Г-КСФ в реальной клинической практике (рис. 7) [25].

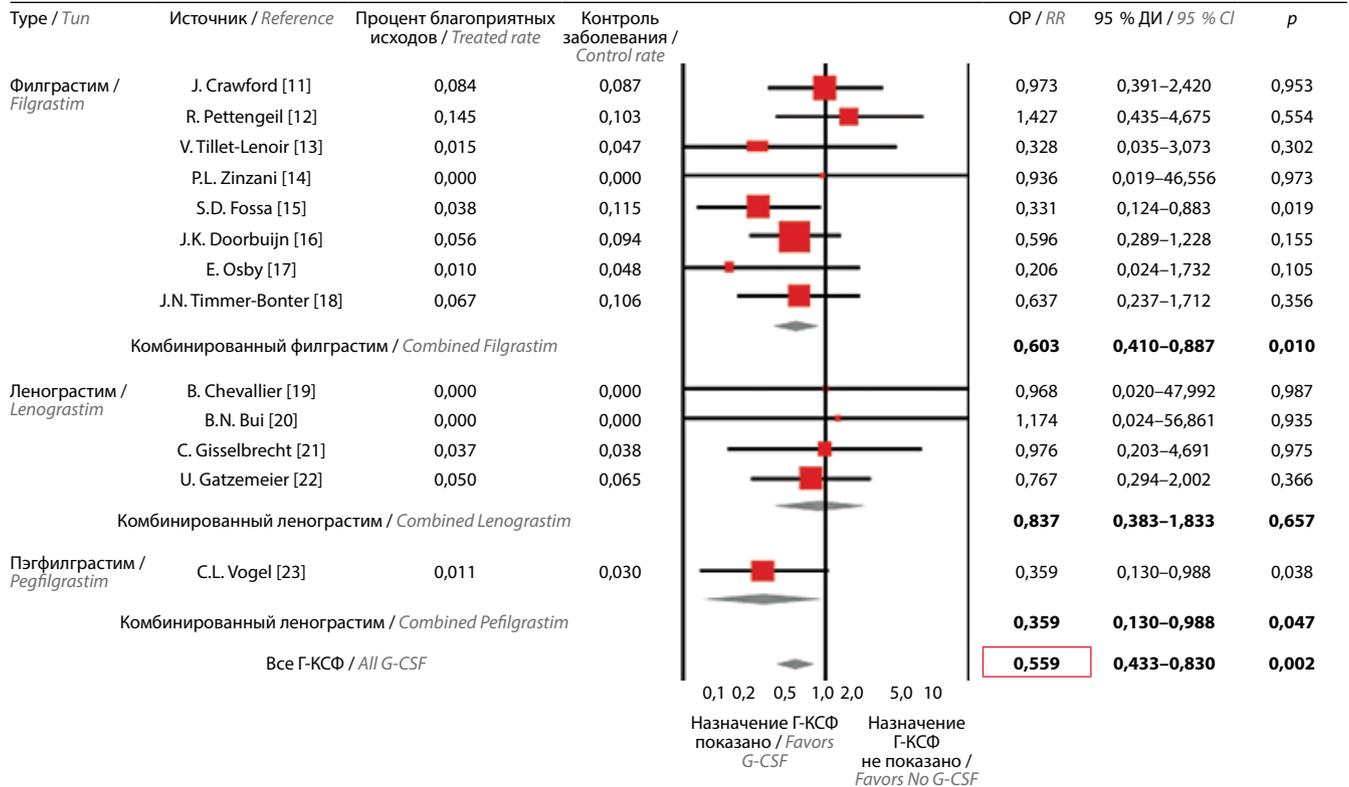
В 2020 г. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) инициировало опрос, в котором приняли участие 64 онколога. По результатам анализа ответов, 41 % врачей перед началом ХТ не проводят оценку риска развития нейтропении, 42 % часто сталкиваются с дозолимитирующей нейтропенией. К сожалению, 41 % респондентов предпочитают модифицировать режим ХТ вместо того, чтобы использовать Г-КСФ в профилактических целях. Очевидно наличие определенных стереотипов в принятии решений о проведении профилактики ФН с использованием Г-КСФ среди онкологов и химиотерапевтов.

Режимы химиотерапии, требующие профилактического назначения препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов у пациентов с опухолями головы и шеи

У пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих таксаны и производные платины в составе режимов TPF или DCF, необходимо проводить первичную профилактику ФН. Эти комбинации входят в категорию высокого риска развития ФН, который превышает 20 %.

Первичная профилактика ФН с использованием Г-КСФ при терапии TPF или DCF включена как в зарубежные,

Ранняя смертность (во время химиотерапии) / Early mortality (during chemotherapy)



Смерть от инфекционных осложнений / Death due to infectious complications

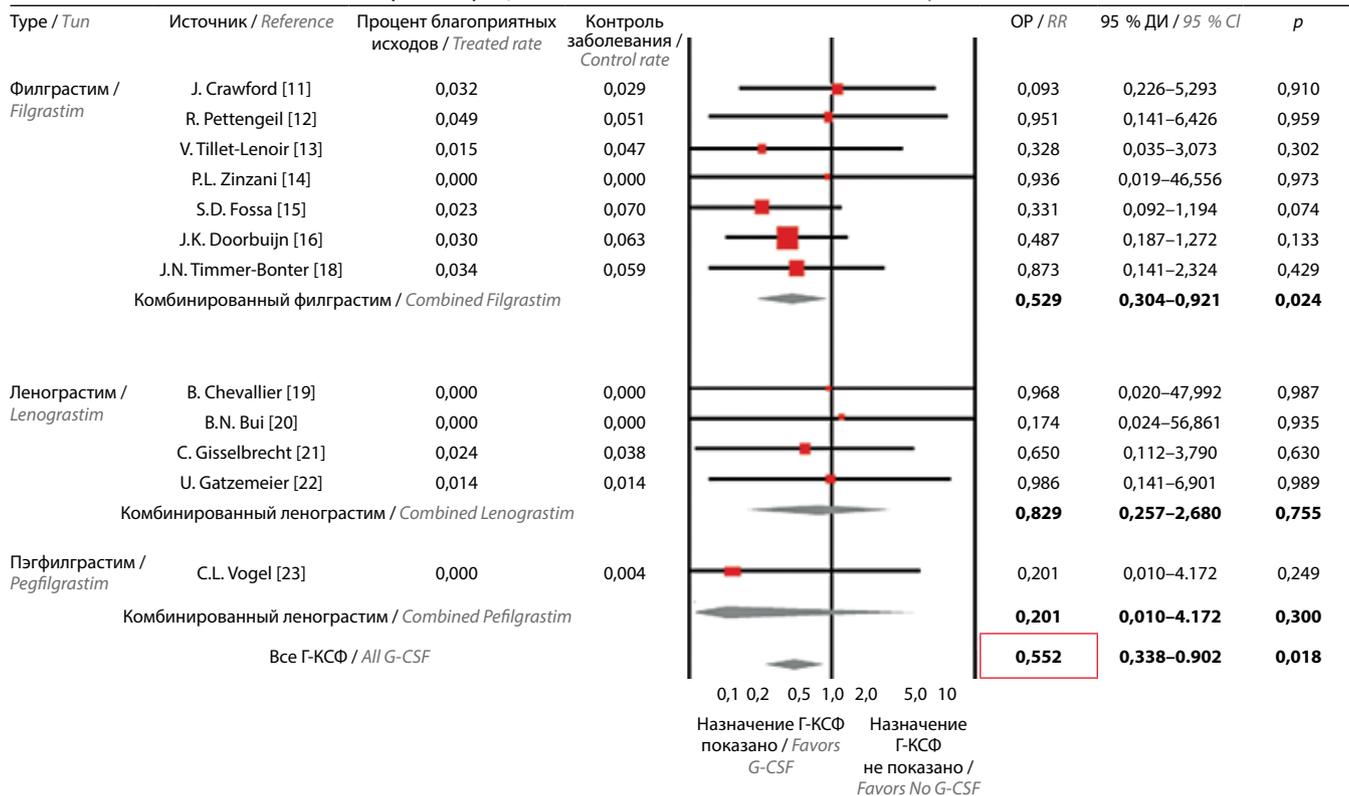


Рис. 5. Показатели ранней смертности и смертности от инфекционных осложнений у пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями при приеме препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов [10]. ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск; Г-КСФ – препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов
 Fig. 5. Early mortality and mortality due to infectious complications in patients with solid tumors and lymphoproliferative disorders receiving granulocyte colony-stimulating factor [10]. CI – confidence interval; RR – risk ratio; G-CSF – granulocyte colony-stimulating factors

так и в отечественные клинические рекомендации [3]. В клинических рекомендациях RUSSCO предпочтительным вариантом такой профилактики является использование эмпэгфилграстима.

Время применения ПЭГ-Г-КСФ на фоне режима DCF при опухолях головы и шеи

При местно-распространенных опухолях головы и шеи применяется индукционная ХТ доцетакселом,

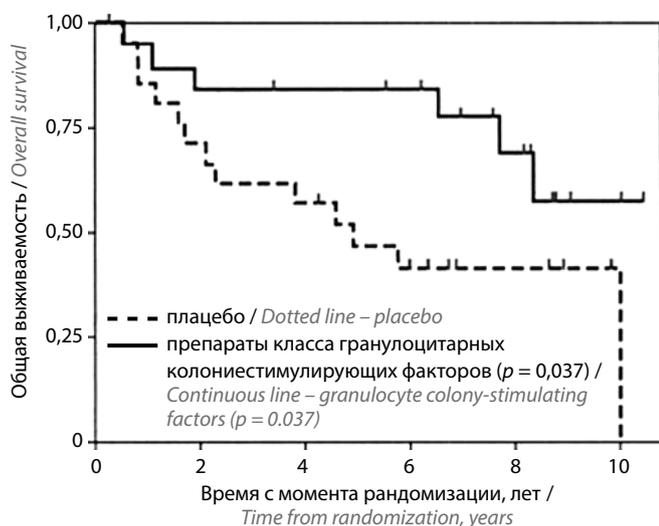


Рис. 6. Показатели общей выживаемости в группах препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов и плацебо [24]. Г-КСФ – препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов

Fig. 6. Overall survival in patients receiving granulocyte colony-stimulating factors and placebo [24]. G-CSF – granulocyte colony-stimulating factors

цисплатином и 5-фторурацилом (DCF), которая связана с высоким риском развития ФН. В этом случае важен вопрос оптимального времени введения Г-КСФ.

В. Linot и соавт. провели ретроспективное исследование и сравнили эффективность и безопасность применения Г-КСФ на 3-й день цикла ХТ (ранняя стимуляция Г-КСФ) с введением как короткодействующих, так и пролонгированных Г-КСФ по окончании ХТ в соответствии с действующими рекомендациями, т.е. на 7-й день после окончания инфузии 5-фторурацила.

С 01 января 2003 г. по 01 декабря 2010 г. в исследовании участвовали 70 пациентов. На 7-й день пэгфилграстим получали 36 (51,4 %) больных. 28 (40 %) пациентов начали профилактику ФН с использованием Г-КСФ во время ХТ: из них 12 (17,1 %) ежедневно получали филграстим и 16 (22,9 %) – пэгфилграстим на 3-й день однократно. Частота общего ответа составила 89,6 %. Зарегистрированы 3 (4,3 %) ранние смерти из-за инфекционных осложнений. Трехлетняя общая выживаемость составила 72,8 %, частота развития ФН – 14,3 %. Цикл ХТ был задержан в 12,9 % случаев. В группе позднего назначения пэгфилграстима (на 7-й день) показатели частоты возникновения нейтропении III–IV степени тяжести, ФН и задержки цикла терапии были значимо выше, чем в группе раннего назначения Г-КСФ. Авторы сделали вывод, что раннее введение Г-КСФ безопасно и, по-видимому, более эффективно, чем на 7-й день цикла ХТ [26].

Лечение фебрильной нейтропении

В качестве терапевтической опции абсолютными показаниями к применению Г-КСФ служат снижение

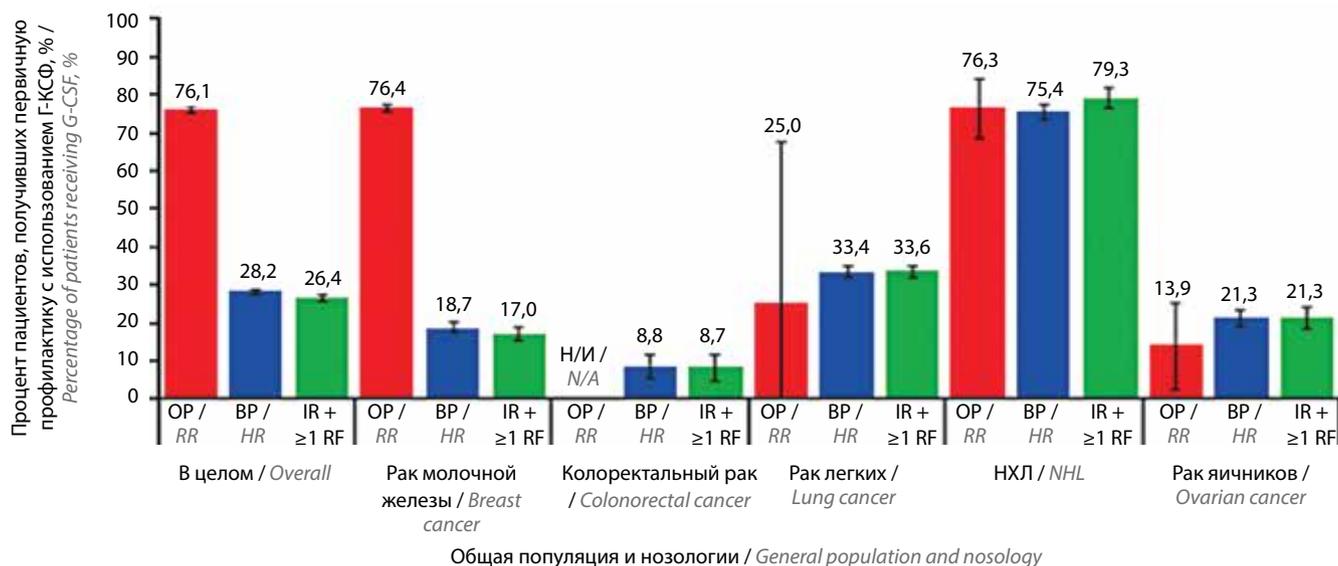


Рис. 7. Частота использования препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в реальной клинической практике [25]. НХЛ – неходжкинская лимфома; Н/И – неизвестно; ВР – высокий риск; ПР – промежуточный риск; ФР – фактор риска; Г-КСФ – препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов

Fig. 7. Frequency of administration of granulocyte colony-stimulating factor in routine clinical practice [6]. NHL – non-Hodgkin lymphoma; RR – risk ratio; HR – high risk; IR – intermediate risk; RF – risk factor; N/A – unknown; G-CSF – granulocyte colony-stimulating factors

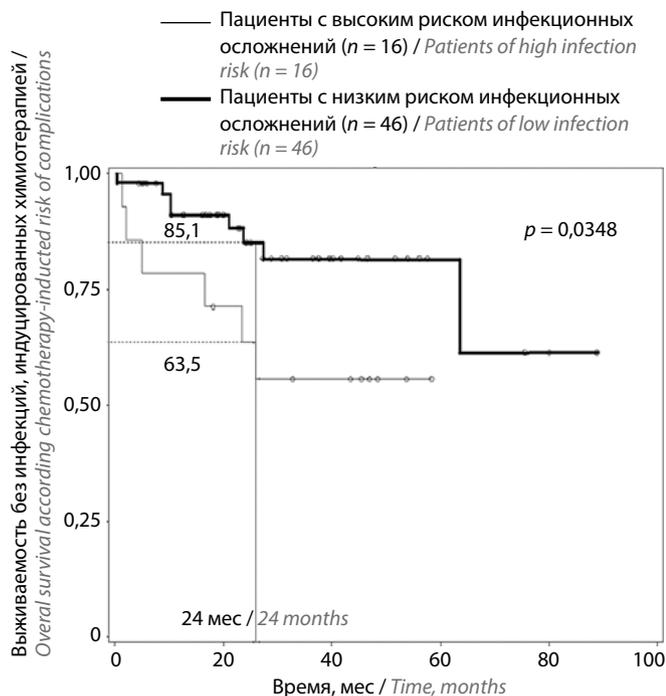


Рис. 8. Показатели общей выживаемости у пациентов с опухолями головы и шеи с высоким и низким риском фебрильной нейтропении [26]
Fig. 8. Overall survival in patients with head and neck tumors with high or low risk of febrile neutropenia [26]

нейтрофилов (<500 кл/мкл) и/или развитие ФН независимо от глубины подавления количества нейтрофилов. Эти препараты являются неотъемлемой частью лечения данной патологии наряду с эмпирической

антибактериальной терапией. Алгоритм применения Г-КСФ при развившейся ФН представлен на рис. 9.

При развитии ФН у пациентов, которым проводилась профилактика данной патологии с использованием Г-КСФ короткого действия, необходимо продолжить введение этих препаратов, в отличие от пациентов, которым с профилактической целью назначались Г-КСФ пролонгированной формы.

Пациентам, которые не получали в профилактическом режиме Г-КСФ, рекомендовано их назначение с лечебной целью при доказанной инфекции или наличии дополнительных факторов риска, включающих возраст старше 65 лет, глубокую нейтропению (АЧН <0,1 × 10⁹/л), ожидаемую длительную нейтропению (более 10 дней) и эпизоды тяжелых инфекций в анамнезе.

Заключение

Для пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих полихимиотерапию по схеме TPF или DCF (с включением доцетаксела и цисплатина), необходима первичная профилактика ФН, поскольку при проведении такой терапии риск развития данной патологии превышает 20 %, а снижение относительной дозоинтенсивности лечения значительно уменьшает эффективность основной терапии, в том числе негативно сказывается на показателях выживаемости. Наиболее эффективным методом профилактики ФН с точки зрения безопасности и достижения оптимальных результатов лечения является применение пролонгированных форм Г-КСФ (эмпэгфилграстима).

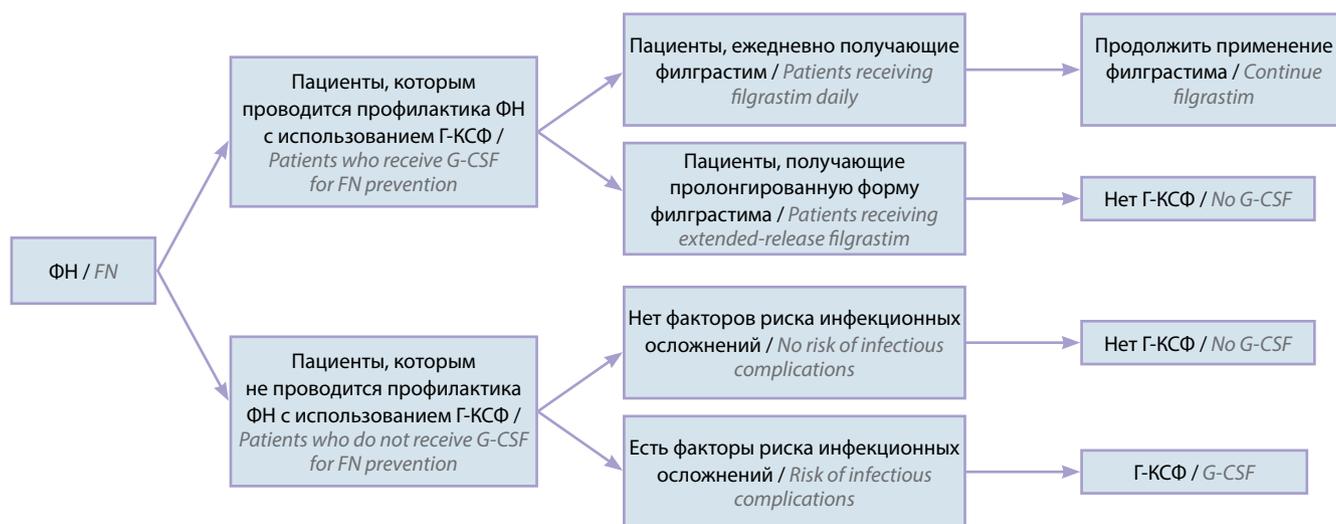


Рис. 9. Алгоритм терапии фебрильной нейтропении. ФН — фебрильная нейтропения; Г-КСФ — препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов

Fig. 9. Treatment algorithm for febrile neutropenia. FN — febrile neutropenia; G-CSF — granulocyte colony-stimulating factors

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Nguyen-Tan P.F., Zhang Q., Ang K.K. et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3858–66. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.3925.
2. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. et al. 30 years' follow up of randomized study of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005;330:217–20. DOI: 10.1136/bmj.38314.622095.8F.
3. Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаяева М.М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2020;10(39). Доступно по: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-39.pdf>. [Sakaeva D.D., Kurmukov I.A., Orlova R.V., Shabaeva M.M. Practical recommendations for the diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Zlokachestvenny'e opukholi: Prakticheskie rekomendaczii = Malignant tumors: Practical Recommendations of RUSSCO #3s2 2020;10(39)*. (In Russ.)]. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-39.pdf>. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39/.
4. Weycker D., Barron R., Edelsberg J. et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Serv Res* 2014;14:189. DOI: 10.1186/1472-6963-14-189.
5. Cornes P., Gascon P., Chan S. et al. Systematic review and meta-analysis of short-versus long-acting granulocyte colony-stimulating factors for reduction of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Adv Ther* 2018;35(11):1816–29. DOI: 10.1007/s12325-018-0798-6.
6. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ницаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпегфилграстим) 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. [Krivorotko P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis “breast cancer” receiving myelosuppressive chemotherapy. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2015;17(2):45–52. (In Russ.)].
7. Wang Y., Chen L., Liu F. et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9(1):15374. DOI: 10.1038/s41598-019-51982-4.
8. Нестерова Е.С., Клиточенко Т.Ю., Глонина Н.Н. и др. Промежуточные результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия ЗАО «Биокад» у пациентов с лимфолиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. *Современная онкология* 2020;22(4):77–84. [Nesterova E.S., Klitochenko T.Yu., Glonina N.N. et al. Interim results of a multicenter retrospective-prospective observational post-registration study of the safety and efficacy of the drug Extimia CJSC “BIOCAD” in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2020;22(4):77–84. (In Russ.)]. DOI: 10.26442.18151434.2020.4.200492.
9. Lyman G.H., Dale D.C., Culakova E. 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. *Ann Oncol* 2013;24(10):2475–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt226.
10. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Lyman G.H. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158–67. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8823.
11. Crawford J., Ozer H., Stoller R. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164–70. DOI: 10.1056/NEJM199107183250305.
12. Pettengell R., Gurney H., Radford J.A. et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992;80(6):1430–6.
13. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29A(3):319–24. DOI: 10.1016/0959-8049(93)90376-q.
14. Zinzani P.L., Pavone E., Storti S. et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89(11):3974–9.
15. Fossa S.D., Kaye S.B., Mead G.M. et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol* 1998;16(2):716–24. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.716.
16. Doorduijn J.K., van der Holt B., van Imhoff G.W. et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3041–50. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.076.
17. Osby E., Hagberg H., Kvaloy S. et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood* 2003;101(10):3840–8. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3238.
18. Timmer-Bonte J.N., de Boo T.M., Smit H.J. 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(31):7974–84. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.7955.
19. Chevallier B., Chollet P., Merrouche Y. et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1564–71. DOI: 10.1200/jco.1995.13.7.1564.
20. Bui B.N., Chevallier B., Chevreau C. et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2629–36. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.10.2629.
21. Gisselbrecht C., Haioun C., Lepage E. et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive nonHodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration – Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Leuk Lymphoma* 1997;25(3–4):289–300. DOI: 10.3109/10428199709114168.

22. Gatzemeier U., Kleisbauer J.P., Drings P. et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study. *Am J Clin Oncol* 2000;23(4):393–400.
23. Vogel C.L., Wojtukiewicz M.Z., Carroll R.R. 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(6):1178–84. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.102.
24. Su Y.B., Vickers A.J., Zelefsky M.J. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of granulocyte colony stimulating factor during postoperative radiotherapy for squamous head and neck cancer. Available at: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.487.9730&rep=rep1&type=pdf>.
25. Gawade P., Li S., Henry D. et al. Patterns of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer* 2020;28(9):4413–24. DOI: 10.1007/s00520-020-05295-2.
26. Linot B., Augereau P., Breheret R., Laccourreye L., Capitain O. Efficacy and safety of early G-CSF administration in patients with head and neck cancer treated by docetaxel-cisplatin and 5-fluorouracil (DCF protocol): a retrospective study. *Support Care Cancer* 2014;22(10):2831–7. DOI: 10.1007/s00520-014-2270-8.

Вклад авторов

Л.Г. Бабичева: разработка концепции исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.О. Подвязников: научное обоснование, научная консультация, научное редактирование.

Authors' contributions

L.G. Babicheva: developing of study concept, reviewing of publications on the the article's theme, article writing;

S.O. Podvyaznikov: scientific justification, scientific consultation, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Бабичева / L.G. Babicheva: <https://orcid.org/0000-0001-8290-5564>

С.О. Подвязников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.09.2021. Принята к публикации: 06.10.2021.

Article submitted: 09.09.2021. Accepted for publication: 06.10.2021.