

УДК 616

doi:10.18720/SPBPU/2/id22-274

Сергей Олегович Кузин
Алим Баширович Эльмурзаев
Григорий Алексеевич Чиж
Дарья Сергеевна Орлова
Иван Владимирович Рыков

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Санкт-Петербургская клиническая
больница Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург*

**ОПТИМАЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ГРАНУЛОЦИТАРНЫХ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ
ФАКТОРОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ФЕБРИЛЬНОЙ
НЕЙТРОПЕНИИ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ
ХИМИОТЕРАПИИ**

Аннотация. Проблемы развития дозолимитирующей или фебрильной нейтропении у пациентов с солидными опухолями, получающих химиотерапию в адъюватном или паллиативном режиме, остаются до конца не решенной задачей.

Поднимаются вопросы сравнения пролонгированного препарата из группы гранулоцитарных колониостимулирующих факторов (Г-КСФ) эмпегфилграстима с короткой формой Г-КСФ – филграстимом.

Ключевые слова: гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, Г-КСФ, нейтропения, фебрильная нейтропения, филграстим, эмпегфилграстим.

Sergey O. Kuzin
Alim B. El'murzaev
Grigoriy A. Chizh
Darya S. Orlova
Ivan V. Rykov

*Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences,
Saint-Petersburg*

OPTIMAL USE OF GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTORS FOR THE PREVENTION OF FEBRILE NEUTROPENIA DURING CHEMOTHERAPY

Abstract. The problems of the development of dose-limiting or febrile neutropenia in patients with solid tumors receiving adjuvant or palliative chemotherapy remain an unresolved problem.

The use of a prolonged drug from the group of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) empegfilgrastim is compared with a short form of G-CSF – filgrastim.

Keywords: granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF, neutropenia, febrile neutropenia, filgrastim, empegfilgrastim.

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы представляют собой группу веществ, которые стимулируют созревание гранулоцитарного звена в костном мозге, влияя на клетки предшественники гранулоцитопоэза. Под воздействием Г-КСФ в периферической крови поддерживается нормальное количество гранулоцитов нейтрофильного ряда.

Нейтрофилы самый многочисленный тип лейкоцитов в периферической крови, составляющий в норме около 60% всех клеток лейкоцитарного ростка. Они являются основным клеточным звеном ранней реакции воспаления. Наиболее значима для защиты организма их способность уничтожать патогены (в основном бактерии и грибы) с помощью нескольких известных механизмов [1]. Значение нейтрофилов в иммунной системе очевидна на примере пациентов с аплазией костного мозга после

высокодозной химиотерапии при трансплантации костного мозга. Длительность нейтропении коррелирует с риском смерти у этих пациентов и при продолжительности более 45 дней практически составляет 100%.

При стандартной химиотерапии, препараты также способны повреждать стволовые клетки крови и ранние клетки предшественники в костном мозге, вызывая снижение количества нейтрофилов и других эффекторных клеток в периферической крови в среднем на 5–10 сутки от момента воздействия.

Необходимость профилактики

Профилактика нейтропении с использованием Г-КСФ по данным метаанализа Kuderer et al. снижает риск смерти, связанной с инфекционным процессом на 45 % [9].

В российском исследовании DEFENDOR исследовалась реальная клиническая практика применения эмпефилграстима для первичной профилактики ФН у пациентов с различными опухолями. В качестве одной из конечных точек исследования была вероятность сохранения относительной дозовой интенсивности (relative dose intensity – RDI). RDI оценивалось как отношения дозы реально проведенной терапии за единицу времени к запланированной дозе. RDI во всех группах превышала 85 %.

В группе пациенток с опухолями молочных желез, при сравнении частоты полных патоморфологических ответов с историческим контролем, отмечалось увеличение частоты достижения полных патоморфологических ответов (pCR). Поскольку по некоторым исследованиям частота pCR коррелирует с общей выживаемостью, такие результаты могут свидетельствовать о эффективности Г-КСФ и в этой подгруппе пациентов. Однако, данное клиническое исследование не преследовало цели это продемонстрировать [16].

Использование Г-КСФ при лечении развившейся фебрильной нейтропении и афебрильной нейтропении 4 ст. в настоящий момент не является стандартом для всех пациентов и, как правило, используется при тяжелых инфекционных осложнениях.

При исследовании Г-КСФ у пациенток с нейтропенией 4 ст., получавших лечение по поводу рака молочной железы, было выявлено уменьшение длительности нейтропении. Однако, это не снижало число госпитализаций и развития инфекционных осложнений, подтвержденных микробиологическим исследованием [10].

Метаанализ 14 исследований, оценивающий использование антибактериальной терапии с Г-КСФ или с плацебо при развитии фебрильной нейтропении не смог показать достоверное снижение смертности [11].

Риски развития нейтропении в зависимости от режима химиотерапии

Цитостатики различаются по своей способности угнетать лейкопоз. Все схемы химиотерапии разделены на группы риска в зависимости от вероятности развития фебрильной нейтропении (ФН). Согласно определению ФН представляет собой состояния, при котором отмечается повышение температуры тела выше 38,0 С при двух последовательных измерениях в течение 2-х часов на фоне нейтропении 4 ст. (абсолютное число нейтрофилов ниже 0.5) [2]. В зависимости от риска ФН, режим химиотерапии может относиться к одному из трех групп: Высокий риск – более 20 % вероятность развития ФН, средний риск 10–20 % вероятности ФН и низкий риск менее 10 % вероятности ФН [2, 3].

Наиболее часто используемые схемы с высоким риском ФН это дозоуплотненные режимы, ТСН, ТСНР, DCF, FOLFIRINOX (при наличии дополнительных факторов риска). Такие режимы требуют проведения первичной профилактики – введение Г-КСФ должно начинаться непосредственно после первого цикла терапии.

В группе среднего риска первичная профилактика рассматривается при наличии одного или болееотягчающих факторов: возраст более 65 лет, поражение опухолью костного мозга, недавнее хирургическое вмешательство или наличие открытых ран, скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин, повышение билирубина выше референсных значений [3, 4].

При низком риске первичная профилактика ФН не требуется.

Вторичная профилактика подразумевает под собой назначение Г-КСФ после развития дозолимитирующей нейтропении или фебрильной нейтропении.

Виды Г-КСФ

Препараты группы Г-КСФ представлены двумя основными формами: короткого действия (филграстим, ленограстим) и препараты с длительным высвобождением (пэгфилграстим, эмпэгфилграстим, липэгфилграстим).

В настоящий момент российскими и зарубежными рекомендациями разрешается применение как коротких форм Г-КСФ, так и с длительным высвобождением [3, 4]. Эффективность обеих форм Г-КСФ в профилактике ФН подтверждено во многих рандомизированных клинических исследованиях [5].

По данным нескольких исследований было показано, что пегфилграстим как минимум так же эффективен и более удобен в применении, чем Г-КСФ короткого действия, для первичной профилактики ФН [6–8].

Систематический обзор клинических исследований для изучения оптимального варианта терапии с применением пегелированных форм Г-КСФ или коротких форм также показал превосходство пегелированных форм [12].

Однако, при изучении исследований, вошедших в данный обзор, было отмечено несистематическое использование коротких форм Г-КСФ. Например, использовалось однократное введение Г-КСФ, до достижения нейтрофилов более $2 \times 10^9/\text{л}$ после надира [13]. Такое назначение коротких форм Г-КСФ не позволяет провести адекватное сравнение режимов профилактики нейтропении.

При исследовании применения коротких форм Г-КСФ было продемонстрировано превосходство применения курсов, состоящих из 7–10 последовательных введений, независимо от количества нейтрофилов в анализах крови. В данных работах также ретроспективно оценивались риски развития ФН при сокращении длительности курса Г-КСФ с 7 до 5 дней при адьювантной терапии рака молочной железы [14, 15].

Опыт Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук

В течение 2021 и 2020 года в клике пролечена 41 пациентка (проведено 246 циклов) адьювантной терапией в режиме ТСНР или ТСН. Подавляющее большинство циклов терапии проведено с использованием пегилированных форм Г-КСФ. Частота развития фебрильной нейтропении по циклам 2 из 246 (0,81%). Летальности на фоне инфекционных осложнений не наблюдалось. Развитие нейтропении 4 ст., требующей отсрочки лечения или снижения дозы зафиксировано еще при двух циклах (0,81%). Суммарно у 3 пациенток (7,38%) отмечено развитие фебрильной или дозолимитирующей нейтропении. Дозовая интенсивность (RDI) превысила 0,9.

Также 27 пациенток с раком молочной железы в качестве адьювантной терапии получили химиотерапию в режиме АС (доксорубин + циклофосфан) в дозоуплотненном режиме с проведением профилактики фебрильной нейтропении короткими формами Г-КСФ (филграстим) со 2 по 11 день терапии включительно. Среди выполненных 108 циклов терапии лишь при одном было зафиксировано развитие фебрильной нейтропении. RDI составила 0.97. При этом среди пациенток, профилактика у которых осуществлялась короткими формами КСФ, было 4 пациентки, получивших по различным причинам от 5 до 7 дней введения КСФ. В этой группе не отмечалось развития фебрильной нейтропении.

Заключение

В реалиях сегодняшней клинической практики профилактическая необходимость использования Г-КСФ не вызывает сомнений.

Проведение первичной профилактики в группе пациентов высокого риска развития ФН и в группе среднего риска с дополнительными факторами риска должно осуществляться с первого цикла химиотерапии.

Вторичная профилактики должна выполняться при наличии фебрильной или дозолимитирующей нейтропении на предшествующих циклах.

Наличие разных форм Г-КСФ и меняющиеся парадигмы их применения не позволили до настоящего времени сформировать оптимальный режим профилактического применения Г-КСФ. Необходимы дополнительные исследования в данной сфере.

Список литературы

1. **Lehman HK, Segal BH.** The role of neutrophils in host defense and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jun;145(6):1535-1544. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.038. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283205; PMCID: PMC8912989. **Lehman HK, Segal BH.** The role of neutrophils in host defense and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jun;145(6):1535-1544. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.038. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283205; PMCID: PMC8912989.
2. **Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J;** ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.
3. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2022 Management of Febrile Neutropenia
4. **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, 2022 (том 12). 55–63.
5. **Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Szabo Z.** Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2015 Feb;23(2):525-45. doi: 10.1007/s00520-014-2457-z. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25284721.
6. **Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, Siena S, Lalisang RI, Samonigg H, Clemens MR, Zani V, Liang BC, Renwick J, Piccart MJ;** International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003 Jan;14(1):29-35. doi: 10.1093/annonc/mdg019. PMID: 12488289.
7. **Holmes FA, O’Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, Glaspy J, Moore M, Meza L, Wiznitzer I, Neumann TA, Hill LR, Liang BC.** Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy

in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):727-31. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.727. PMID: 11821454.

8. **Vose JM, Crump M, Lazarus H, Emmanouilides C, Schenkein D, Moore J, Frankel S, Flinn I, Lovelace W, Hackett J, Liang BC.** Randomized, multi-center, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003 Feb 1;21(3):514-9. doi: 10.1200/JCO.2003.03.040. PMID: 12560443.

9. **Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH.** 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 Jul 20;25(21):3158-67. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8823. PMID: 17634496.

10. **Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, Ebbert LP, Johnson PS, Mailliard JA, Levitt R, Suman VJ, Witzig TE, Wieand HS, Miller LL, Moertel CG.** Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med.* 1997 Jun 19;336(25):1776-80. doi: 10.1056/NEJM199706193362502. PMID: 9187067.

11. **Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B.** Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;2014(10):CD003039. doi: 10.1002/14651858.CD003039.pub2. PMID: 25356786; PMCID: PMC7141179.

12. **Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Szabo Z.** Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2015 Feb;23(2):525-45. doi: 10.1007/s00520-014-2457-z. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25284721.

13. **von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A, Eiermann W, Eidtmann H, Gerber B, Hilfrich J, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Grasshoff ST, Vescia S, Skacel T, Loibl S, Mehta KM, Kaufmann M;** German Breast Group. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPAR-TRIO study. *Ann Oncol.* 2008 Feb;19(2):292-8. doi: 10.1093/annonc/mdm438. Epub 2007 Sep 9. PMID: 17846019.

14. **Hendler D, Rizel S, Yerushalmi R, Neiman V, Bonilla L, Braunstein R, Sulkes A, Stemmer SM** (2011) Different schedules of granulocyte growth factor support for patients with breast cancer receiving adjuvant dose-dense chemotherapy: a prospective nonrandomized study. *Am J Clin Oncol* 34(6):619-624. doi:10.1097/COC.0b013e3181f94716

15. Clemons M, Fergusson D, Simos D, Mates M, Robinson A, Califaretti N, Zibdawi L, Bahl M, Raphael J, Ibrahim MFK, Fernandes R, Pitre L, Aseyev O, Stober C, Vandermeer L, Saunders D, Hutton B, Mallick R, Pond GR, Awan A, Hilton J. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):951-957. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.005. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32325257. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e18788 *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) e18788-e18788.

Сведения об авторах

Кузин Сергей Олегович, врач-онколог отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург
E-mail: dr.kuzin@bk.ru

Эльмурзаев Алим Баширович, врач-онколог отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург
E-mail: el_alim@mail.ru

Чиж Григорий Алексеевич, врач-онколог отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург
E-mail: ya.grisha234@yandex.ru

Орлова Дарья Сергеевна, врач-терапевт отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург
E-mail: doc_orlova@vk.ru

Рыков Иван Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии, реабилитации и паллиативного лечения Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург
E-mail: rykov.ivan@gmail.com

Kuzin O. Sergey, Oncologist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: dr.kuzin@bk.ru

Alim B. El'murzaev, Oncologist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: el_alim@mail.ru

Grigory A. Chizh, Oncologist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: ya.grisha234@yandex.ru

Daria S. Orlova, Therapist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: doc_orlova@vk.ru

Ivan V. Rykov, Candidate of Sciences in Medicine, Head of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: rykov.ivan@gmail.com