

Профилактика и коррекция нейтропении и анемии, вызванных противоопухолевой терапией

**Хвостовой Владимир
Владимирович**

**Заведующий кафедрой онкологии КГМУ ,
главный хирург ОБУЗ КОКОД**

г. Курск, апрель 2017г.

Поддерживающая терапия – новое направление в области онкологии.■■■

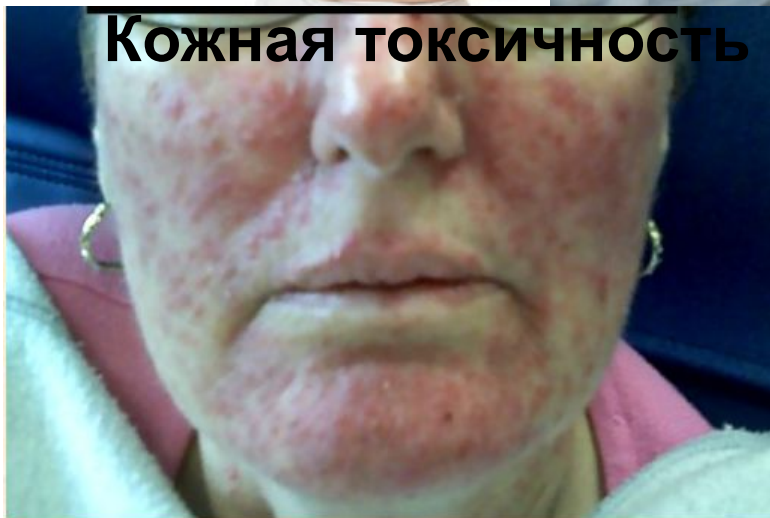
Поддерживающая терапия – мультидисциплинарная область медицины, включающая применение методов диагностики и коррекции осложнений, вызванных наличием опухоли или применением методов ее лечения (хирургического, лучевого, лекарственного).

Зачем нужна поддерживающая терапия?

Боль



Кожная токсичность



Инфекционные осложнения



Осложнения, связанные с наличием опухоли

- Психологический дискомфорт
- Боль
- Анемия
- Истощение
- Тошнота и рвота
- Тромбозы
- Кровотечения
- Водно-электролитные нарушения
- Инфекция



Осложнения оперативного лечения

- Боль
- Тошнота и рвота (постоперационная)
- Тромбозы
- Кровотечения
- Инфекция

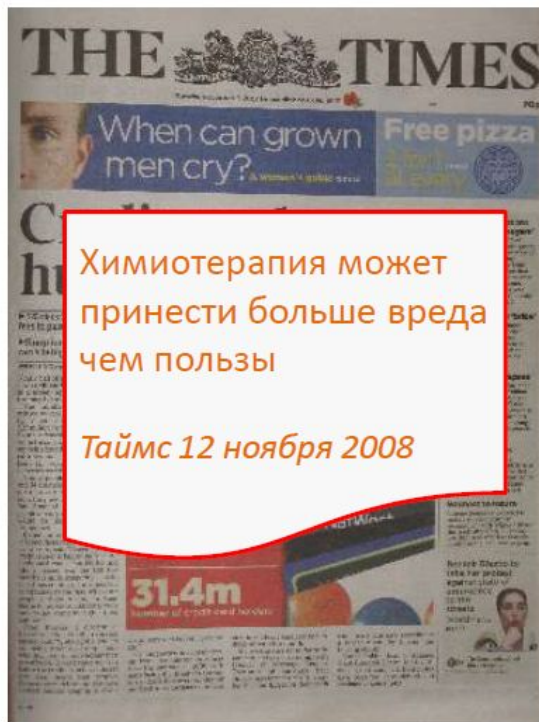


Осложнения, связанные с лучевым и цитостатическим воздействием

- Мукозиты
- Лейко/тромбоцитопения, анемия
- Тошнота и рвота
- Тромбозы
- Инфекция
- Алопеция
- Кардио/пульмонотоксичность

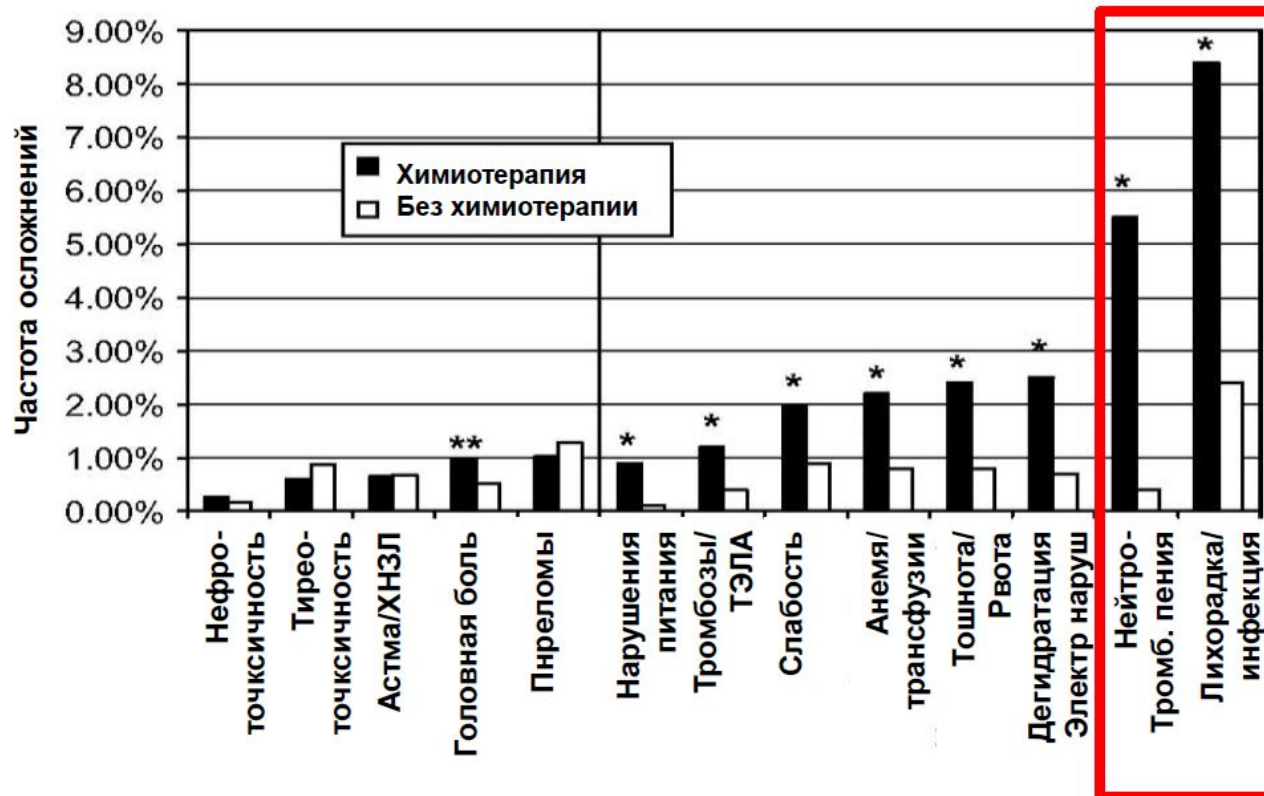


Эмоциональная оценка...





Серьезные осложнения в течение 1 года среди пациенток с РМЖ, получающих ХТ и без нее



Нейтропения и химиотерпия

Классификация нейтропении, Национальный институт рака, США

Нейтропения – снижение числа нейтрофилов в крови.

У онкологических больных обусловлена характером и режимом ХТ
(супрессирующим влиянием на костный мозг)

Степень нейтропении	Абсолютное число нейтрофилов
0	$\geq 2.0 \times 10^9/\text{л}$
1	$\geq 1.5 - < 2.0 \times 10^9/\text{л}$
2	$\geq 1.0 - < 1.5 \times 10^9/\text{л}$
3	$\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/\text{л}$
4	$< 0.5 \times 10^9/\text{л}$

Фебрильная нейтропения

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

Осложнения фебрильной нейтропении

Осложнения	Распространенность (%)
Лейкопения IV степени (критерии CTC v3.0): $< 1000\text{mm}^3$ или $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$	2-28%
Лейкопения III степени (критерии CTC v3.0): 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

Последствия нейтропении и ФН

80-100% - Риск развития тяжелой инфекции при нейтропении 3 или 4 степени и длительностью более 10 дней¹

Смертность при ФН составляет 8-10%, а в группе высокого риска достигает 82%^{2,3}

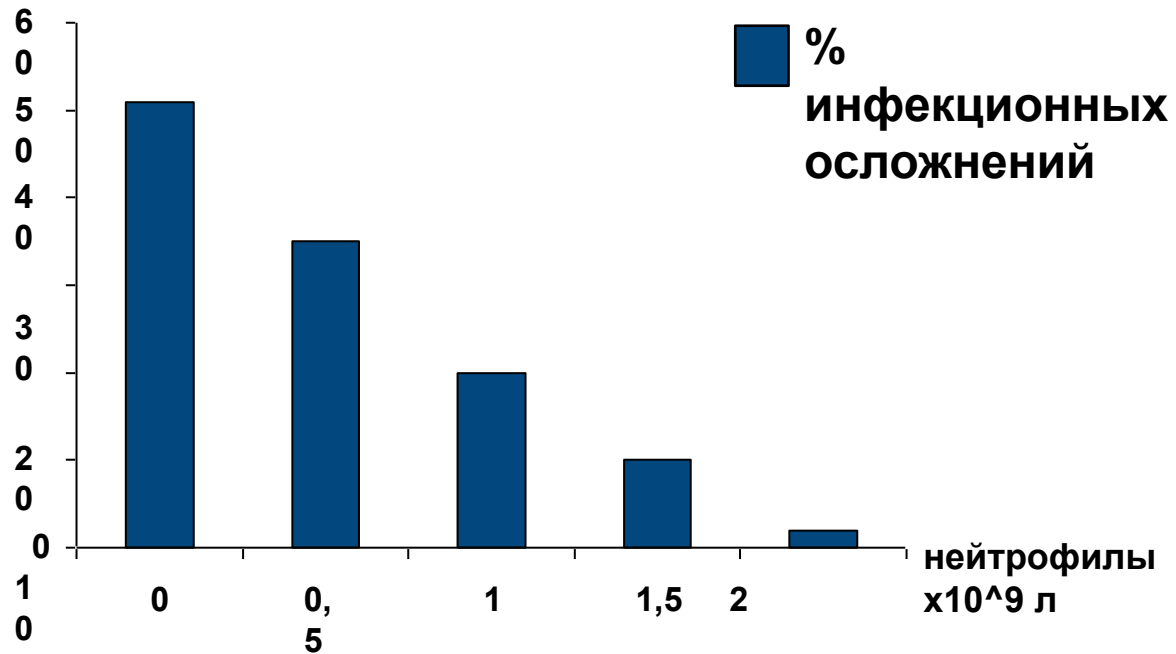
Нарушение протоколов лечения (снижение доз химиопрепаратов и отсроченные курсы ХТ) приводит к ухудшению результатов терапии³

1. *Mangi MH, Newland AC. European Journal of Cancer 2000;35:4-7.*

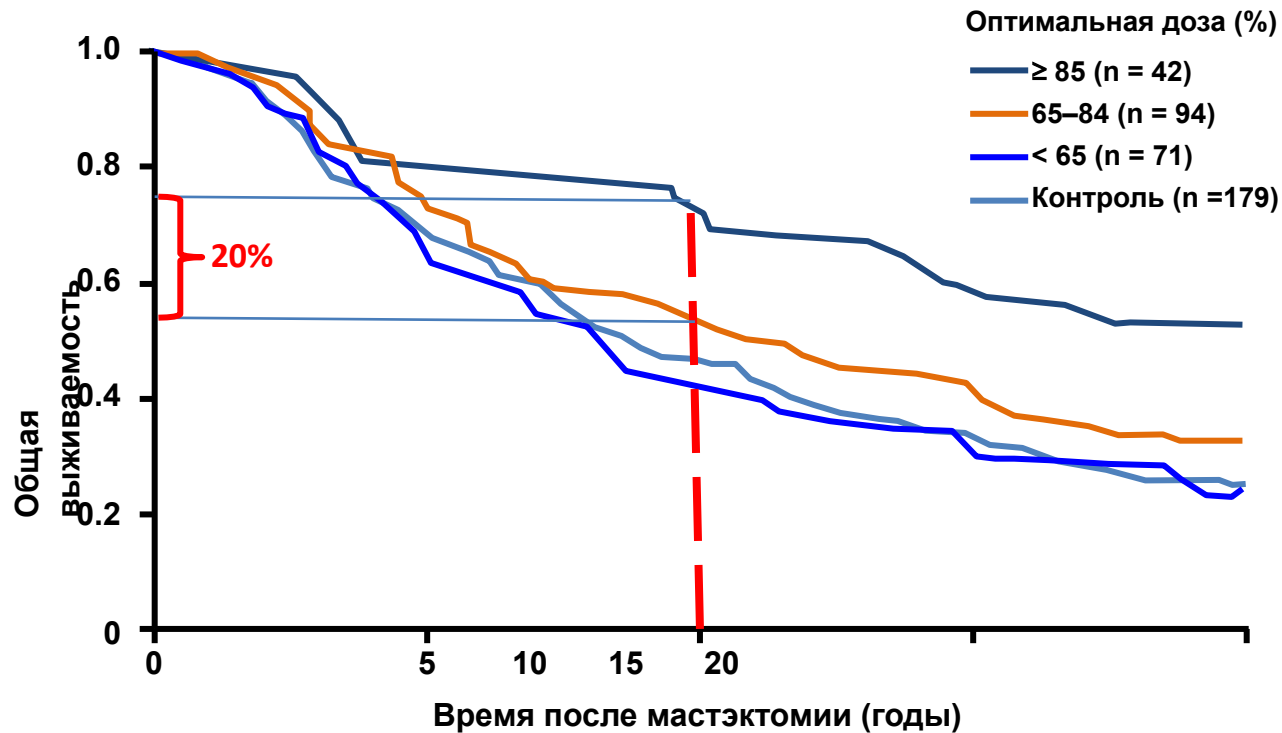
2. *Morrison V. et al. Journal of Managed Care Pharmacy 2007;13:337-48.*

3. *Kuderer N. et al. Journal of Clinical Oncology 2007;25:3158-67.*

Риск инфекции в зависимости от выраженности нейтропении



Поддержание запланированной интенсивности химиотерапии увеличивает общую выживаемость при раке молочной железы



ФН связана со смертностью



Частота снижения интенсивности адъювантной ХТ при РМЖ

- практика онкологов США

- Ретроспективный анализ 20.799 больных, получивших адъювантную химиотерапию РМЖ в различных регионах США с 1997 по 2000 год назначенную 1.243 онкологами
- Редукция доз более 15% - 36,5%
- Отсрочка следующего курса более 7 дней – 24,9%
- Общая дозоинтенсивность менее 85% - 55,5%
- Причиной снижения интенсивности чаще всего становились: возраст, 3-х компонентная терапия (CAF, CMF) площадь тела более 2 м² и позднее назначение или не назначение Г-КСФ

Режимы химиотерапии с риском развития ФН более 20%

Таблица 2. Режимы химиотерапии с риском ФН более 20%

Диагноз	Химиотерапевтический режим	
Рак мочевого пузыря	Диагноз	Хим
	Неходжкинские лимфомы	Схем
Рак молочной железы		<ul style="list-style-type: none"> • цик • док • вин • пре интер
		Схем
Рак шейки матки		<ul style="list-style-type: none"> • ифс • уро • кар • это
		Схем
Рак желудка		<ul style="list-style-type: none"> • рит • ифс • уро • кар • это
		Схем
Рак головы и шеи		<ul style="list-style-type: none"> • декс • цисп • цита
	<ul style="list-style-type: none"> • паклитаксел 175 мг/м² (1-й день); • ифосфамид 1 гр/м² (1-й–3-й дни); • уромитексан 1 гр/м² (1-й–3-й дни); • цисплатин 60 мг/м² (1-й день). 	
		<ul style="list-style-type: none"> • доцетаксел 75 мг/м² (1-й день); • карбоплатин AUC-6 (1-й день).
		<ul style="list-style-type: none"> • циклофосфамид 1 гр/м² (1-й день); • доксорубин 45 мг/м² (1-й день); • этопозид 150 мг/м² (1-й день).
		Монотерапия:
		• топотекан 1,5 мг/м ² (1-й–5-й дни).
		Монотерапия:
		• топотекан: 1,5 мг/м ² (1-й–5-й дни).
		MAID:
		• доксорубин 20 мг/м ² (1-й–3-й дни);
		• ифосфамид 2,5 гр/м ² (1-й–3-й дни);
		• дакарбазин 300 мг/м ² (1-й–3-й дни).
		Доксорубин, ифосфамид:
		• доксорубин 50–75 мг/м ² (1-й день);
		• ифосфамид 5 гр/м ² (1-й день).
		Схема VIP:
		• этопозид 300 мг/м ² (1-й–5-й дни);
		• ифосфамид 2 гр/м ² (1-й–5-й дни);
		• уромитексан 2 гр/м ² (1-й–5-й дни);
		• цисплатин 20 мг/м ² (1-й–5-й дни).

Колониестимулирующие факторы роста, рекомендованные для применения в онкологии

Согласно рекомендациям по лечению и профилактике фебрильной нейтропении необходимо использовать:

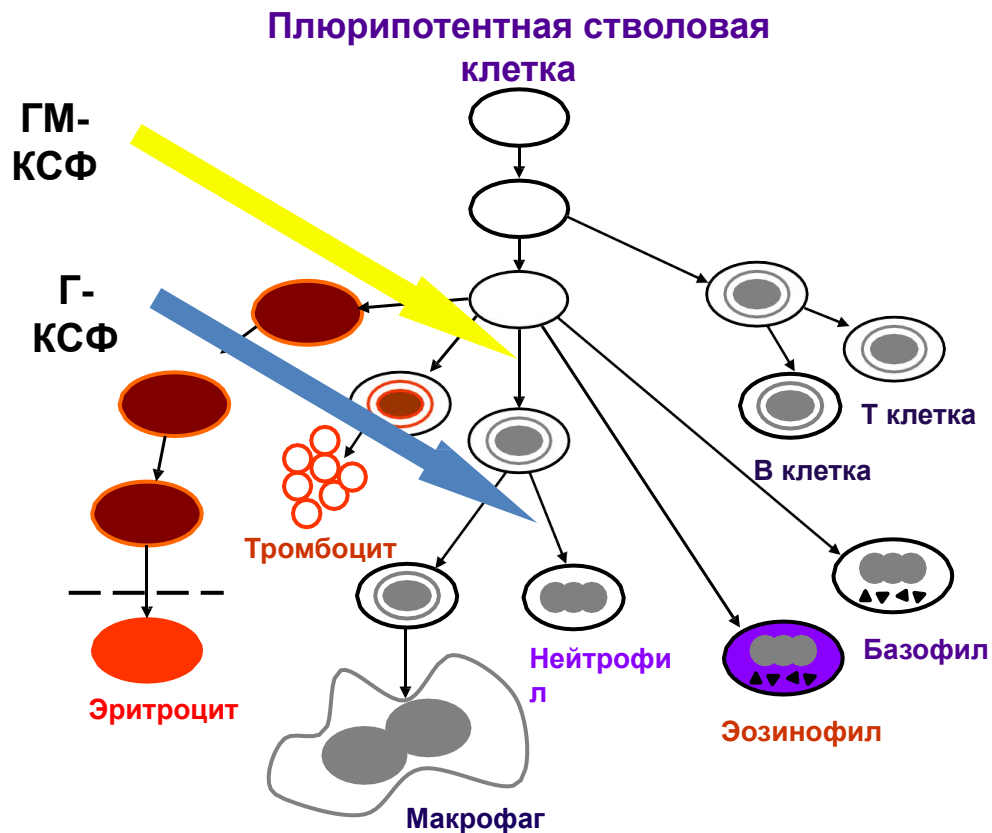
1. Липэгфилграстим
2. Эмпэгфилграстим
3. Пэгфилграстим
4. Филграстим (негликозилированный Г-КСФ)
5. Ленограстим (гликозилированный Г-КСФ)



Г-КСФ пролонгированного действия.
Вводится 1 раз на 1 курс ХТ

Гемопоэз

Точка приложения Г-КСФ



Хар-ка препаратов Г-КСФ

Эндогенный G-CSF	Ленограстим	Филграстим	ПЭГ- филгрстим
Гликозилирован	Гликозилирован	Не гликозилирован	Не гликозилирован
174 аминок-ты	174 аминок-ты	175 аминок-т	175 аминок-т
Мол масса около 20,000	Мол масса около 20,000	Мол масса около 19,000	Мол масса около 39,000
	Продукция СНО клетками	Продукция E.Coli	Продукция E.Coli
	Хранение: +2 °C to +30 °C	Хранение: +2 °C to +8 °C	Хранение: +2 °C to +8 °C

Колонiestимулирующие факторы роста в онкологии

Эффективность КСФ в профилактике ФН подтверждена в крупном мета-анализе, включающем в себя обзор исследований, опубликованных до 2009 г. Сравнивались группы пациентов с солидными опухолями и лимфомами, у которых использовали различные режимы ХТ с применением первичной профилактики Г-КСФ и без них.

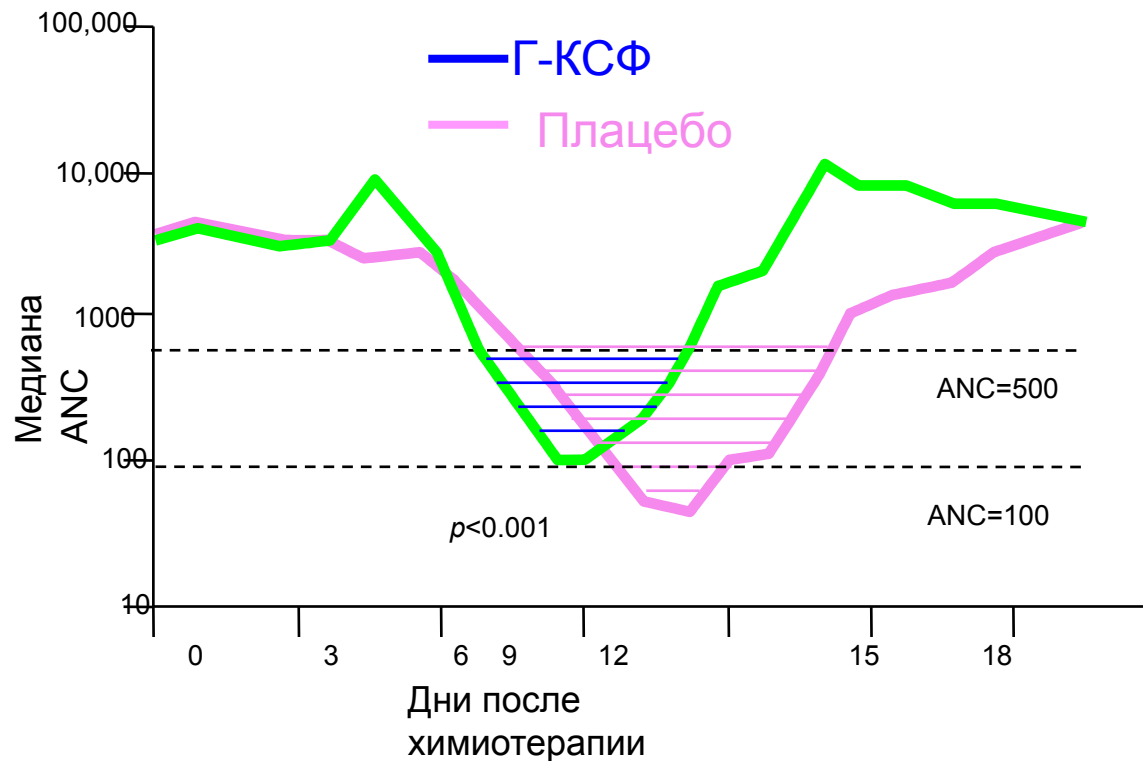
- проанализировано **25 исследований** (в 5 применяли пэгфилграстим, в 10 оценивали филграстим, 5 проводились с использованием ленограстима, в 5 сравнивали эффективность пэгфилграстима и филграстима).
- **Все исследуемые препараты продемонстрировали значимое снижение риска развития ФН.**

Treatment 1	Treatment 2	No of studies	No of patients	Relative risk of FN (95% CI)	p-value	I ² (heterogeneity)
Pegfilgrastim	No primary G-CSF	5	2060	0.30 (0.14 to 0.65)	p = 0.002	76%
Filgrastim	No primary G-CSF	10	2183	0.57 (0.48 to 0.69)	p < 0.00001	50%
Lenograstim	No primary G-CSF	5	467	0.62 (0.44 to 0.88)	p = 0.007	64%
Any G-CSF	No primary G-CSF	20	4710	0.51 (0.41 to 0.62)	p < 0.00001	74%
Pegfilgrastim	Filgrastim	5	606	0.66 (0.44 to 0.98)	p = 0.04	0%

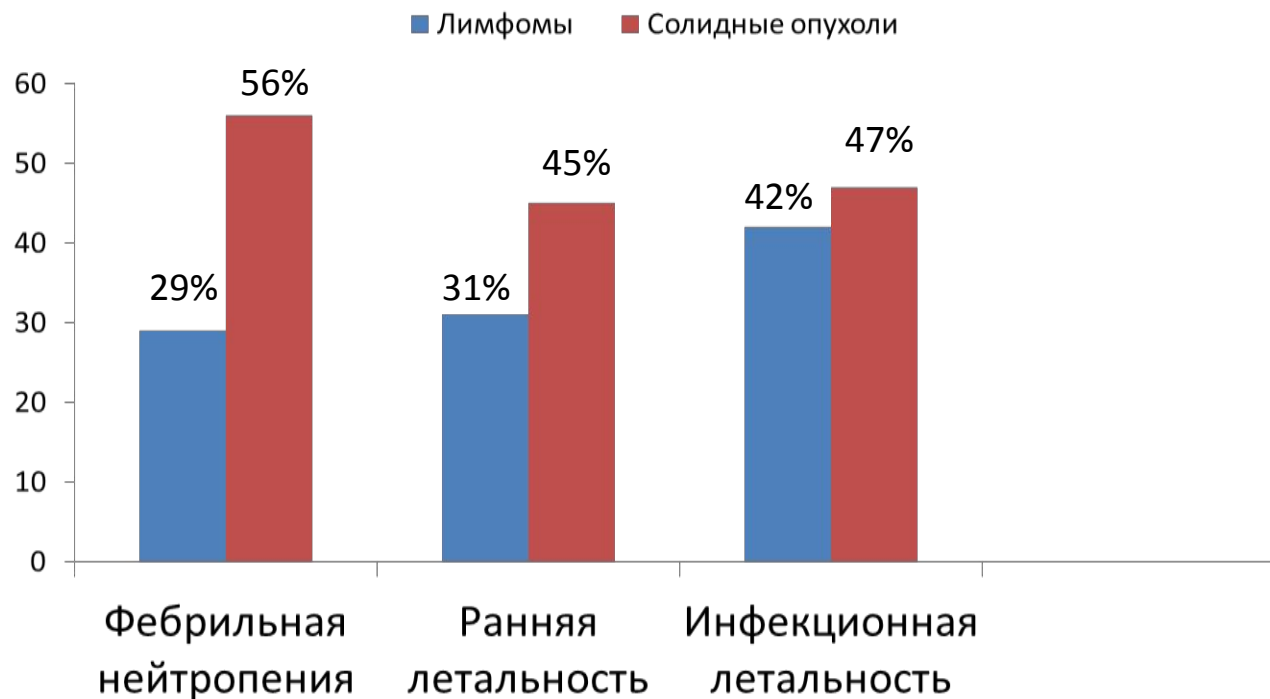
1. RUSSCO. Практические рекомендации, версия 2016г. Практические рекомендации по назначению колонiestимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. Снеговой АВ и др.

2. Cooper et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 2011. 11:404.

Влияние Г-КСФ на длительность нейтропении после химиотерапии

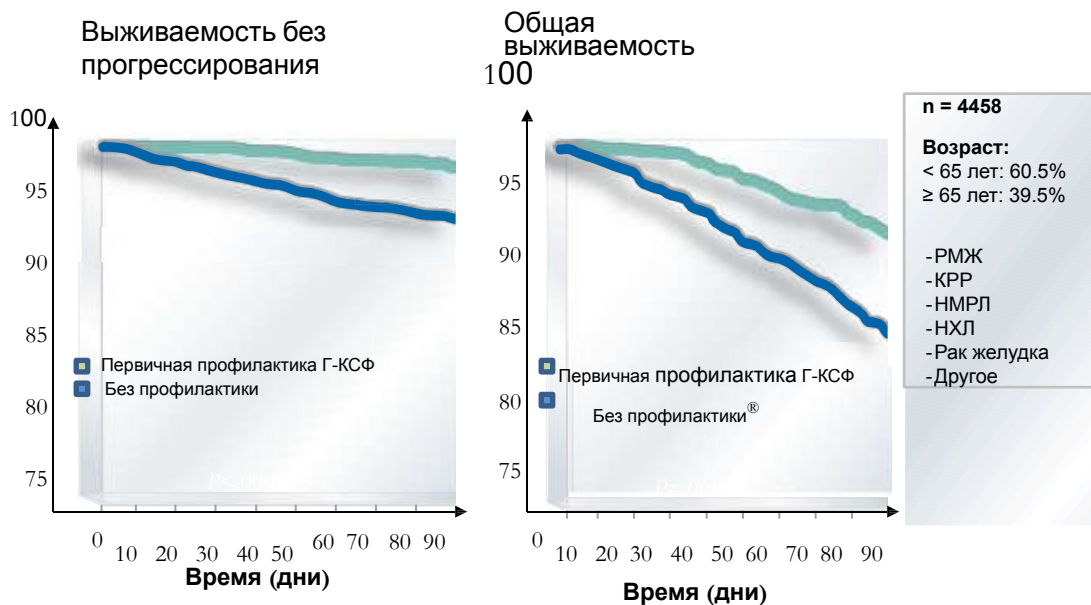


Относительное снижение риска ФН и летальности при использовании Г-КСФ в профилактике

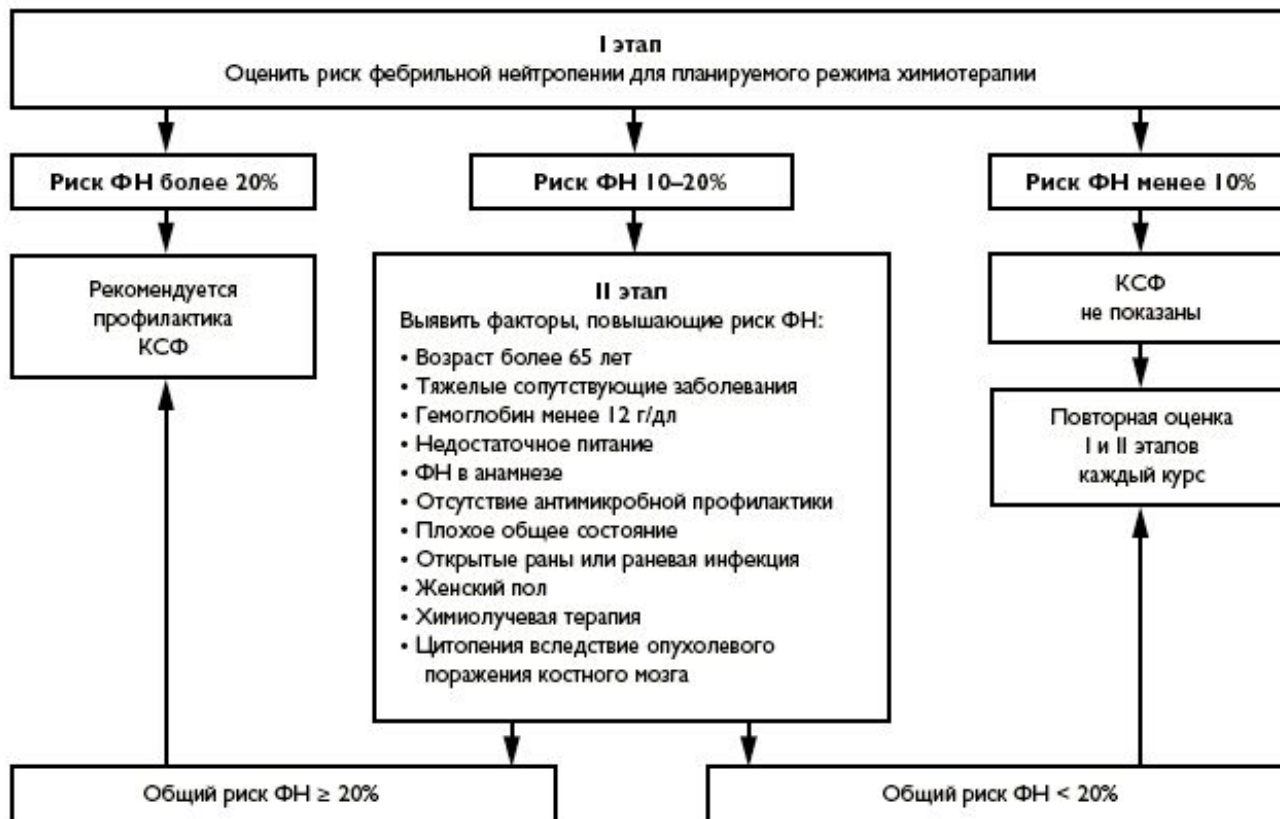


Первичная профилактика Г-КСФ способствует улучшению общей выживаемости

Первичная профилактика Г-КСФ увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость



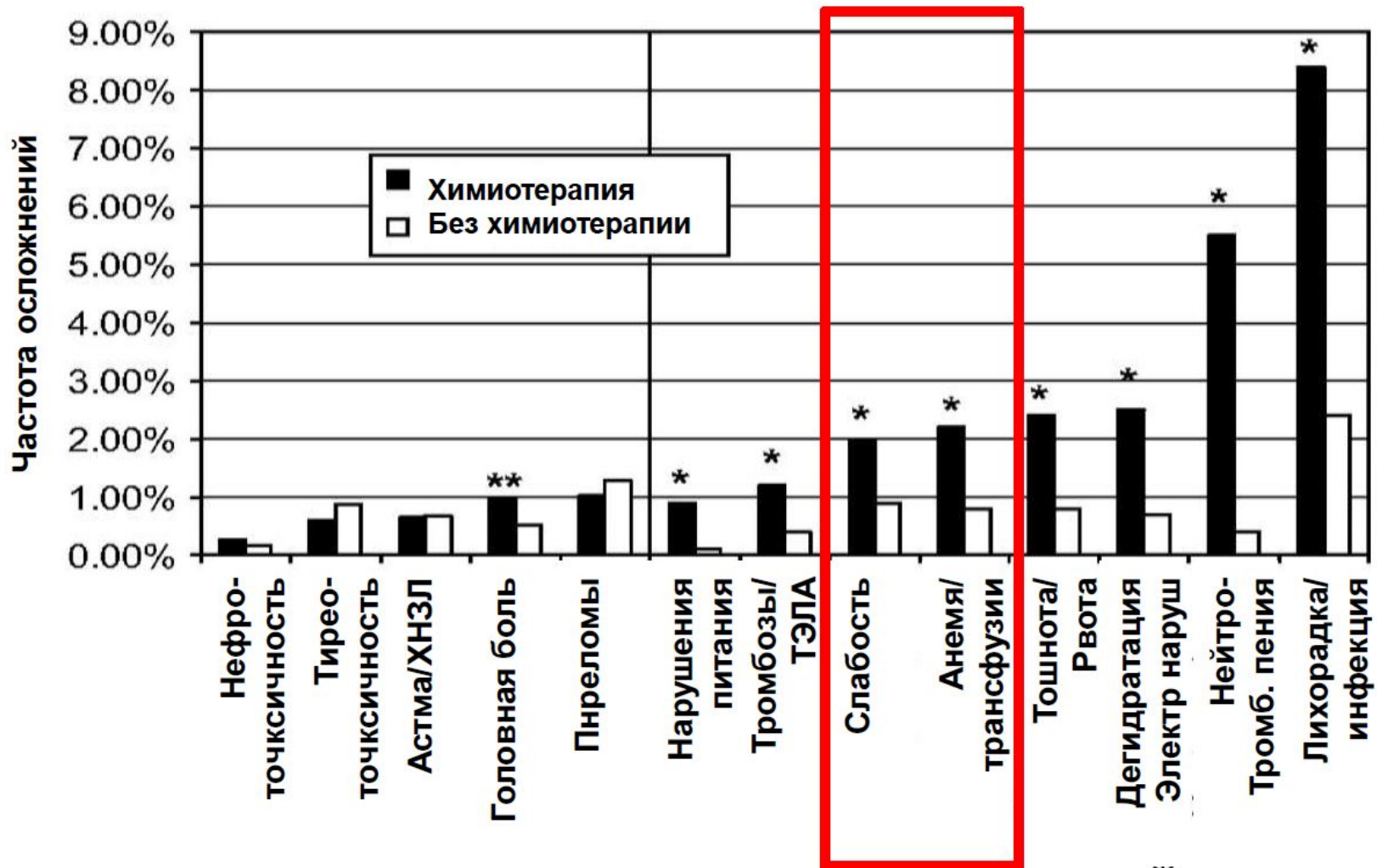
Общий алгоритм назначения Г-КСФ для профилактики ФН (согласно рекомендациям **ESMO/EORTC 2010**)



ВАЖНО ПОМНИТЬ!!!

- Индивидуальный риск фебрильной нейтропении следует оценивать перед каждым курсом химиотерапии.
- Высокоинтенсивная химиотерапия сопровождается более чем 20-процентным риском фебрильной нейтропении.
- К группе риска развития фебрильной нейтропении относятся больные неходжкинской лимфомой старше 65 лет, получающие лечебную химиотерапию.

Серьезные осложнения в течение 1 года среди пациенток с РМЖ, получающих ХТ и без нее



Особенности анемии при онкологических заболеваниях

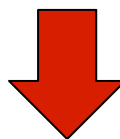


- «Анемия при злокачественных новообразованиях определяется как снижение концентрации гемоглобина ниже нормального значения, обусловленное как наличием самой опухоли, так и ее лечением»

АНЕМИЯ



Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения, обусловленное как наличием самой опухоли, так и ее лечением.



- Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л
- Анемия средней степени — концентрация Hb от 80 до 99 г/л
- Тяжелая анемия — концентрация Hb ниже 80 г/л

Анемия при онкопатологии: распространенность и степень тяжести

Анемия часто встречается при раке легкого и опухолях женской репродуктивной системы

• Распространенность анемии в зависимости от типа опухоли



Распространенность анемии при онкологических заболеваниях



частота развития анемии во время химио- или лучевой терапии

~ 54 %

Анемия чаще встречается при раке легкого (71 %) и опухолях женской репродуктивной системы (65 %) и возрастает с числом полученных курсов лечения

ПОСЛЕДСТВИЯ АНЕМИИ



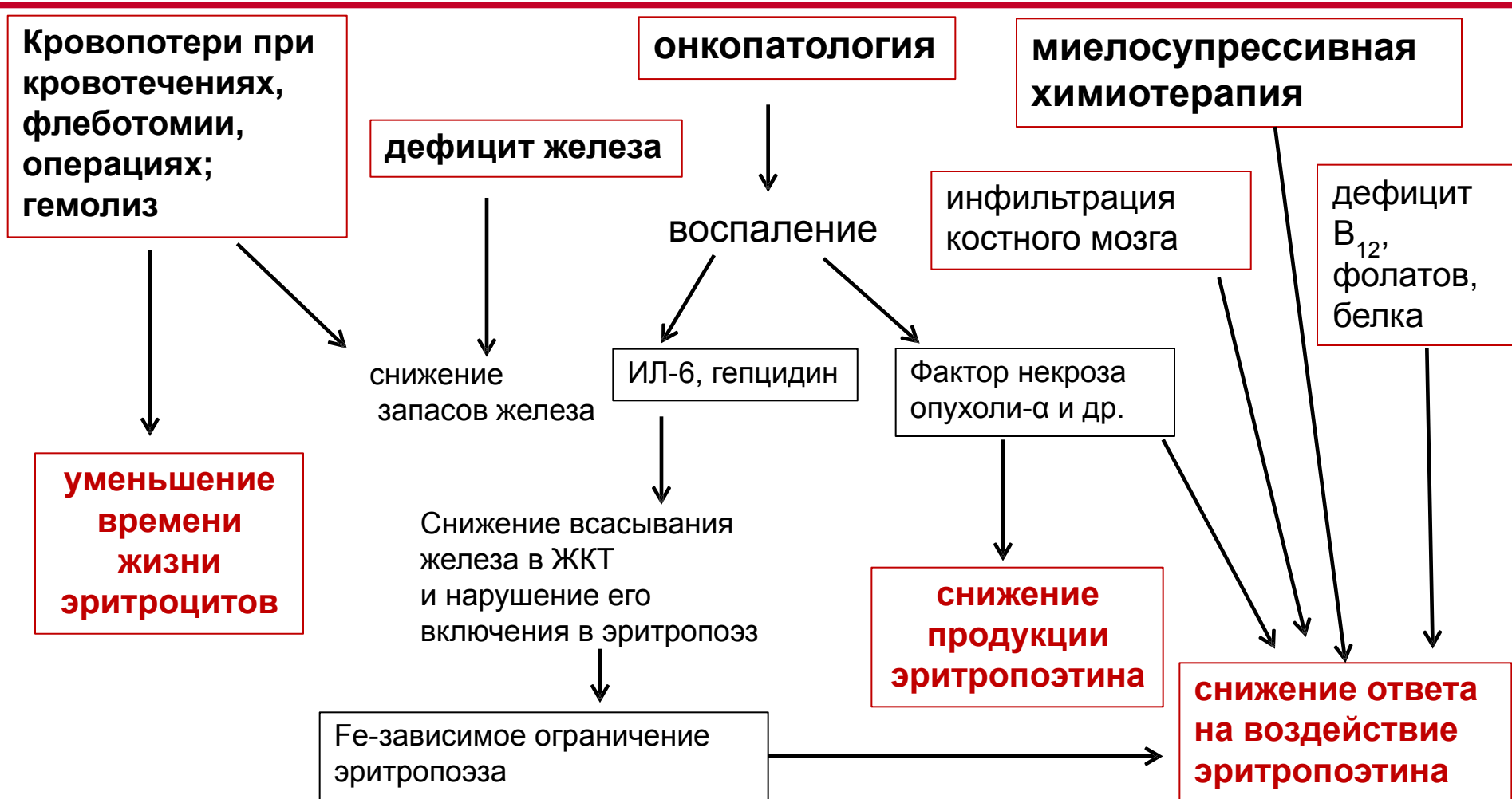
1. Риск гемотрансфузий
2. Плохое качество жизни
3. Увеличение интервала введения и частоты редукций доз препаратов
4. Развитие резистентности к лечению
5. Увеличение риска тромбозов

Причины развития анемии при онкологических заболеваниях



- недостаток железа и витаминов (чаще всего);
- наличие опухоли (инфильтрация костного мозга, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний);
- противоопухолевое лечение (обширная лучевая терапия, индуцированная химиотерапией и другими противоопухолевыми препаратами костномозговая и почечная токсичность, индуцированный препаратами гемолиз);
- Сопутствующие заболевания (гемоглобинопатии, заболевания почек и др.)

Патогенез развития анемии при онкологических заболеваниях



ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

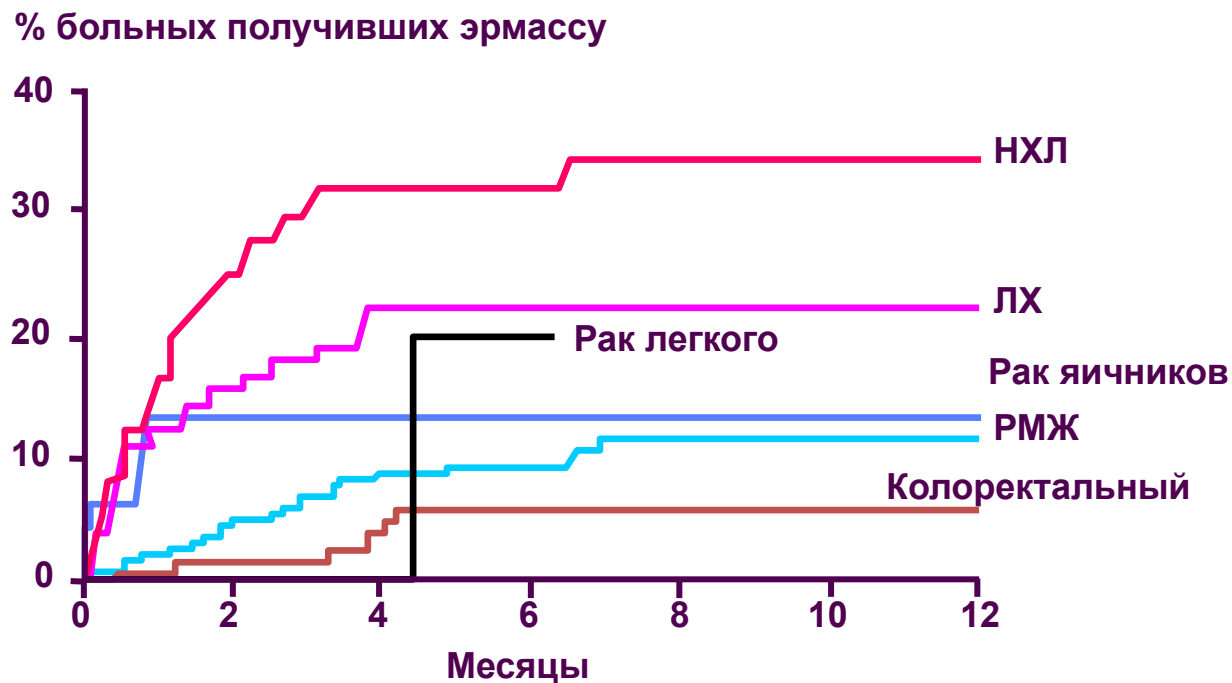
Согласно рекомендациям RUSSCO по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями необходимо использовать

ЭРИТРОПОЭТИНЫ

**ПРЕПАРАТЫ
ЖЕЛЕЗА**

ГЕМОТРАНСФУЗИИ

Высокая вероятность гемотрансфузии на фоне химиотерапии:



Возможное негативное влияние гемотрансфузий на прогноз заболевания для онкологических пациентов

META-ANALYSIS

Effects of Allogeneic Red Blood Cell Transfusions on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery A Systematic Review and Meta-Analysis

Austin G. Acheson, MD,* Matthew J. Brookes, PhD,† and Donat R. Spahn, MD, FRCA‡

TABLE 2. Clinical Outcomes of Transfused Patients Undergoing CRC Surgery Versus NonTransfused Controls

Clinical Outcome	No. Studies	Odds Ratio (95% CI, P)	I ² (95% CI) for OR (%)	Incidence Rate Ratio (95%CI, P)	I ² (95% CI) for IRR (%)
All-cause mortality	29	1.72 (1.55–1.91) <0.001	23.3 (0–51.1)	1.31 (1.23–1.39) <0.001	0.0 (0–37.0)

Аллогенные гемотрансфузии у онкологических больных могут быть ассоциированы с повышением риска рецидива рака [1,2]

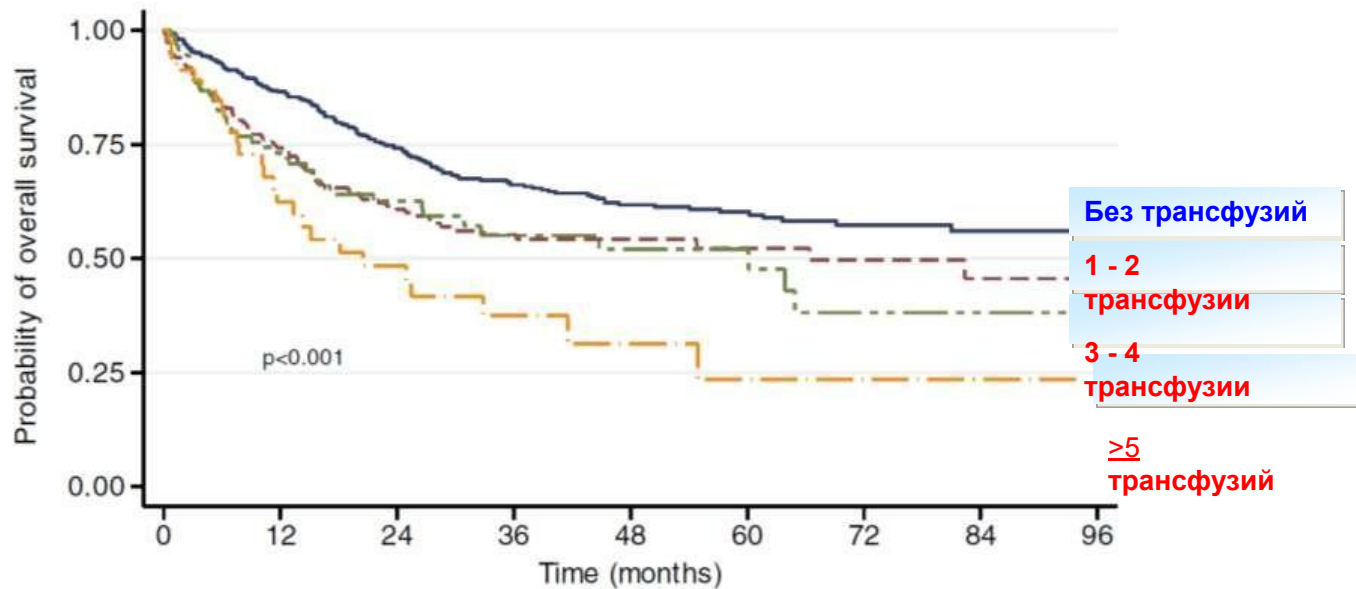
После перенесенных гемотрансфузий возрастает риск :

- ✓ послеоперационных инфекционных осложнений
- ✓ повторных хирургических вмешательств

Переливание крови и иммунодепрессия: риск рецидивов при колоректальном раке

- 36 исследований опубликованных до 2004 г.
- Значимое увеличение риска рецидива у больных, получавших заместительные гемотрансфузии
- OR 1,42 (95% ДИ 1,20-1,67)
- Рекомендации ограничения трансфузий у больных с надеждой на излечение

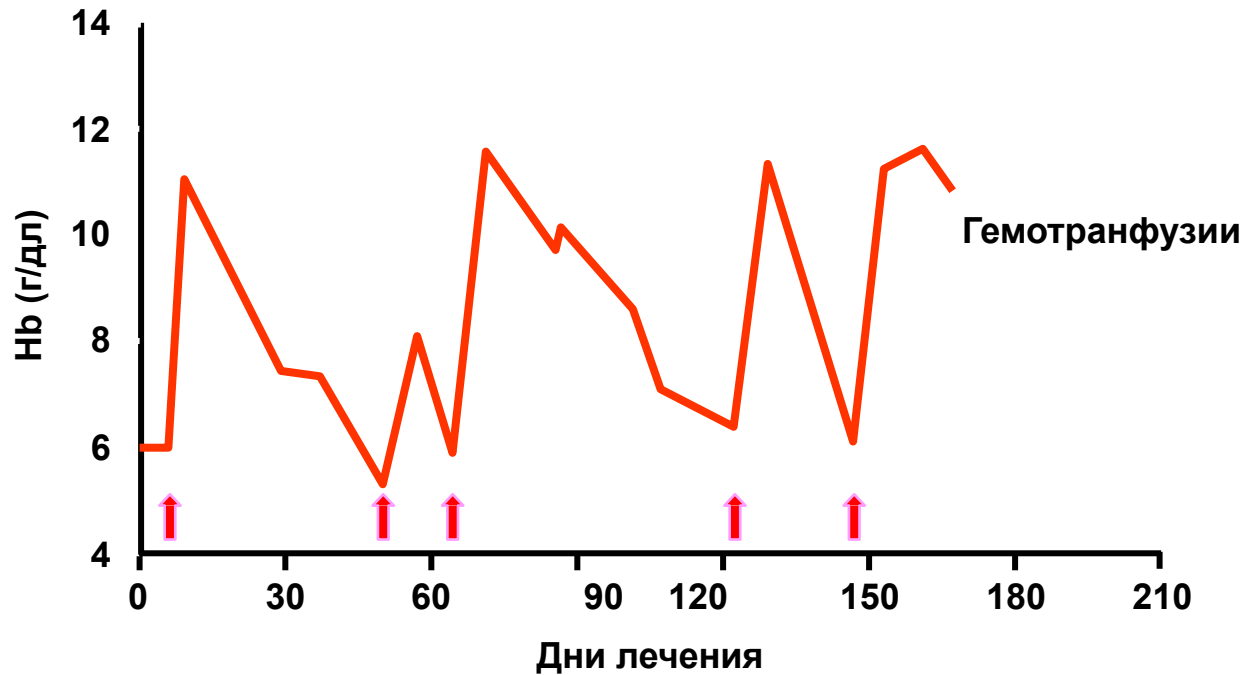
Гемотрансфузии и выживаемость у больных с раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии



Переливание и риск тромбозов

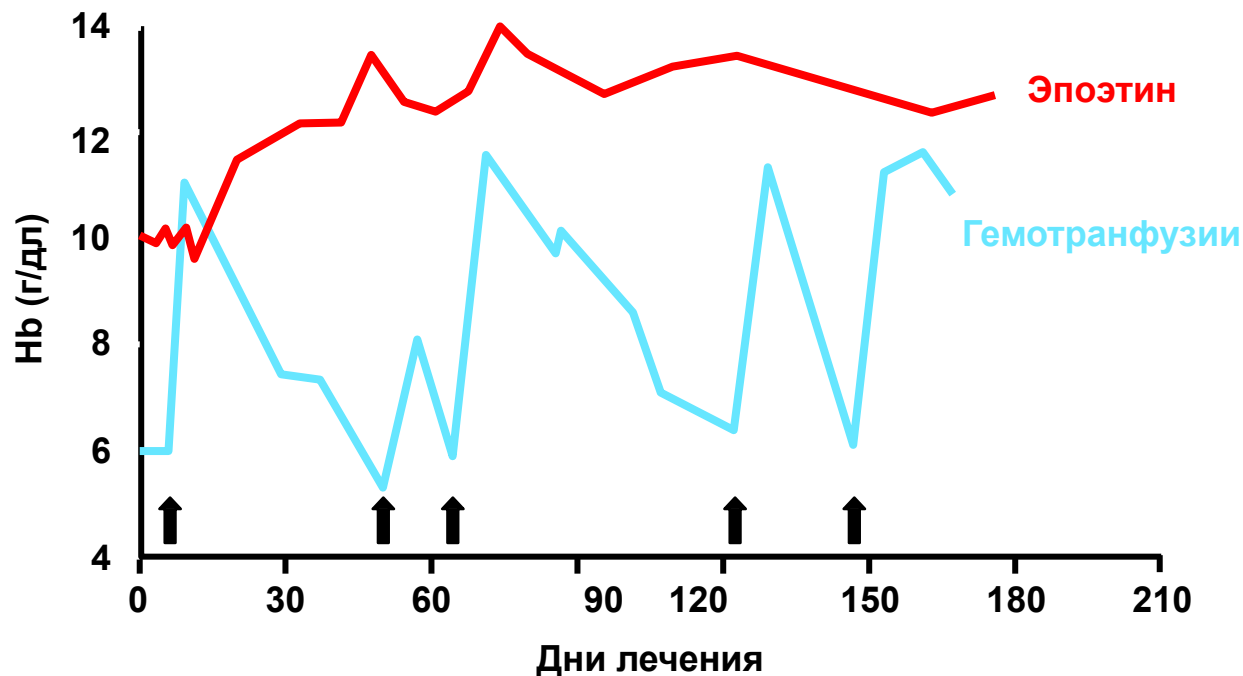
- Для анализа влияния трансфузий эрмассы на тромбозы проведено исследование медицинских записей университетских клиник США (University Health System Consortium) включивших информацию о **500,000 онкологических пациенттах** госпитализированных в 60 медицинских центров в 1995-2003 г.г.
- Khorana с соавторами на материале 70,500 из этих больных получивших трансфузии **выявили частоту тромбозов в 7.2% и ТЭЛА в 5.2%**. Это значимо выше чем 3.8% и 3.1% для тромбозов и ТЭЛА у пациентов не получавших трансфузии.

Гемотрансфузии не обеспечивают длительного подъёма уровня гемоглобина



↑ = проведение гемотрансфузии

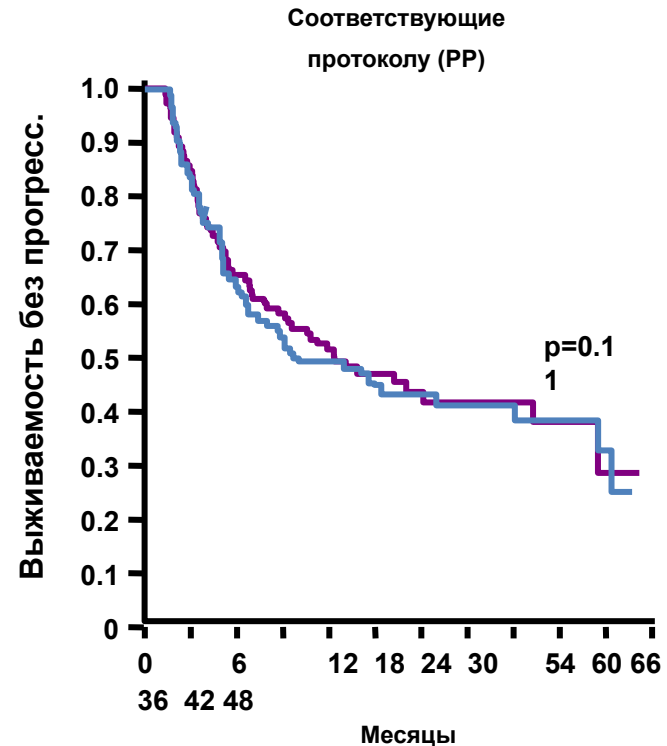
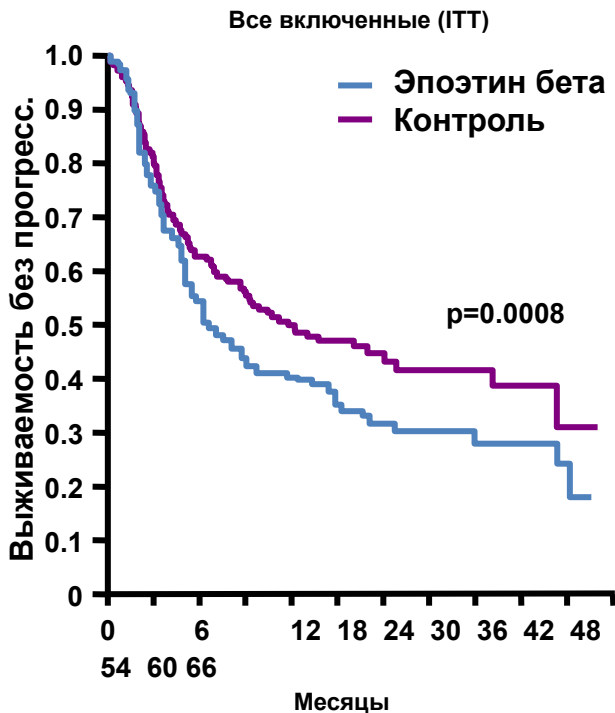
В сравнении с гемотрансфузиями эпоэтин обеспечивает плавный и пролонгированный подъём **Hb**



↑ = проведение гемотрансфузии

Больные с опухолями головы и шеи получавшие радиотерапию \pm ЭПО

(Исследование ENHANCE)



FDA: лечение ЭПО не всегда оправдано:

Применение ЭПО у онкологических пациентов:

- Может приводить к увеличению летальности, серьезные сердечнососудистые и тромботические осложнения, прогрессия рака
- ЭПО укорачивают общую/и беспрогрессивную выживаемость у больных с распространенным раком головы и шеи, молочной железы, немелкоклеточным раком легкого и лимфомами при поддержании уровня Hb более 120 г/л.
- Риск этого действия не исключен при дозировании ЭПО для поддержания Hb менее 120 г/л
- Для минимизирования этого риска, а также риска сердечнососудистых осложнений, целесообразно использовать минимальные дозы для снижения потребности в заместительных трансфузиях
- Использовать только для лечения анемии вследствие проведения Х/Т
- Прекращать ЭПО после окончания Х/Т

Возможные причины негативного влияния ЭСП на ОВ

- Тромбозы/тромбоэмболии
- Стимуляция ЭПО рецепторов опухоли (прогрессия) и эндотелия (неоангиогенез, прогрессия)
- Другие причины (нарушение микроциркуляции при высоких целевых значениях гемоглобина, иммуномодуляторные эффекты)

Влияют ли ЭСП на прогрессию опухоли?

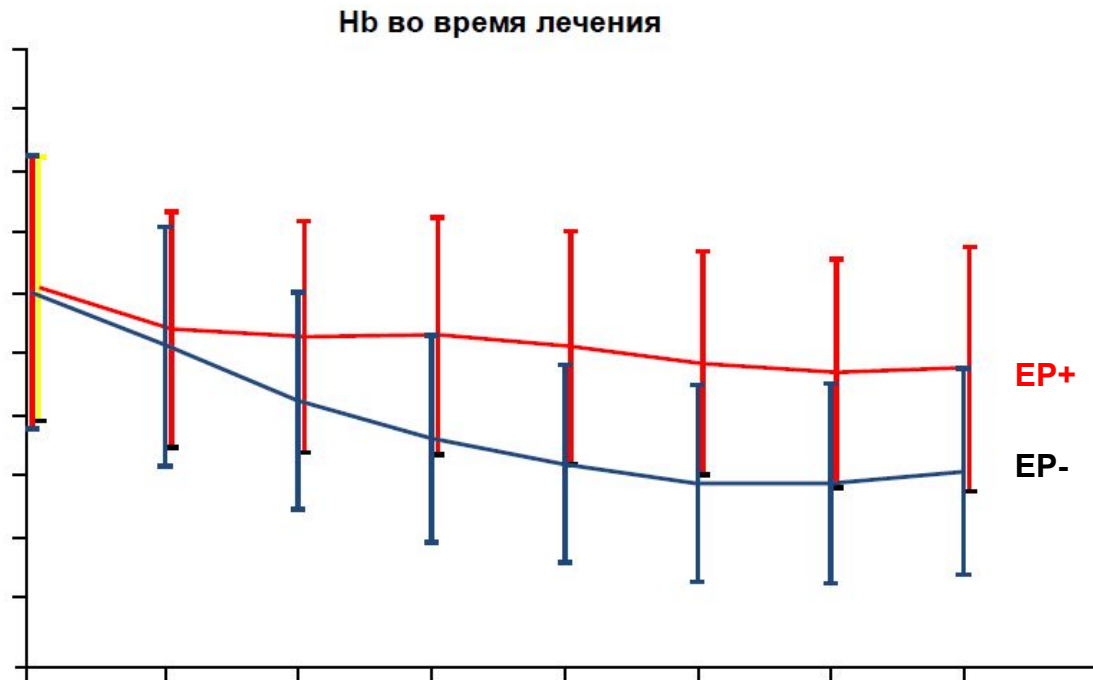
- Данные в эксперименте **противоречивы**
- Ретроспективный анализ Henke вызвал возражения в связи со слабой специфичностью поликлональных антител к ЭПО рецепторам
- Отдельный мета-анализ Aapro не выявил значимого негативного влияния на показатели прогрессии

Meta-analysis publication ^a	Number of trials (number of patients)	Treatment setting	Disease progression statistic
Hedenus <i>et al</i> , 2005	4 (1129)	4 chemotherapy	Hazard ratio for PFS = 0.92 (95% CI: 0.78–1.07)
Boogaerts <i>et al</i> , 2006	3 (454)	3 chemotherapy	No risk identified with regard to ESA use and tumour progression
Seidenfeld <i>et al</i> , 2006	5 (688)	3 chemotherapy 2 radiotherapy only	Relative risk for complete response = 1.00 (95% CI: 0.92–1.10)
Ludwig <i>et al</i> , 2009	6 (2122)	6 chemotherapy	Hazard ratio for disease progression = 0.92 (95% CI: 0.82–1.03) Hazard ratio for PFS = 0.93 (95% CI: 0.84–1.04)
Aapro <i>et al</i> , 2009b	12 (2297)	9 chemotherapy 2 surgery radiotherapy only	Hazard ratio for disease progression = 0.85 (95% CI: 0.72–1.01)
Glaspy <i>et al</i> , 2010	26 (9646)	21 chemotherapy 1 anemia of cancer 4 radiotherapy only	Odds ratio for disease progression = 1.01 (95% CI: 0.90–1.14)

Abbreviations: CI = confidence interval; ESA = erythropoiesis-stimulating agent; PFS = progression-free survival. ^aThese meta-analyses examined >2 studies and included nearly the same studies or a subset of the same studies. Thus, they do not report independent effects based on analyses of completely different data sets.

Гемоглобин (Hb) на фоне лечения

- Исходный уровень поддерживался в группе **EP+** весь период лечения и снижался в группе **EP-** ($p=0.001$)
 - Медиана на все цикль **EP+/EP-** : 126/117 г/л



Эритропоэтины: клинические рекомендации **RUSSCO**

- ✓ Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов.
- ✓ Систематические анализы результатов контролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение ЭСП у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию, а также при АЗН повышает концентрацию Hb в 60–70% случаев
- ✓ При этом применение ЭСП сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6–0,68).

Эритропоэтины: клинические рекомендации **RUSSCO**

- ✓ Большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у больных, не получающих химиотерапию, за исключением пациентов с МДС
- ✓ Недавно проведенные метаанализы, включавшие результаты последних исследований, свидетельствуют об отсутствии значимого влияния ЭСП на показатели общей и безрецидивной выживаемости при назначении по зарегистрированным показаниям.

Эритропоэтины: клинические рекомендации **RUSSCO**

- ✓ Показанием к назначению ЭСП является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией, у взрослых больных с немиелоидными новообразованиями.
- ✓ Целью лечения является предотвращение гемотрансфузий и их возможных осложнений (перегрузка железом, передача инфекции, связанная с трансфузиями иммуносупрессия) и повышение качества жизни путем повышения концентрации Hb.

Эритропоэтины: клинические рекомендации

RUSSCO

- ✓ Ориентировочной концентрацией гемоглобина, которая является безопасной и в то же время обеспечивает удовлетворительное качество жизни больного, является 120 г/л, однако главной целью является снижение потребности в переливаниях эритроцитарной массы.
- ✓ Применение ЭСП может считаться целесообразным у больных с умеренной анемией (концентрация Hb менее 100 г/л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения концентрации Hb, а также у больных с быстро снижающейся концентрацией гемоглобина вследствие химиотерапии

ВАЖНО ПОМНИТЬ!!!

- Оценка общего анализа крови должна проводиться перед каждым курсом химиотерапии
- При снижении уровня гемоглобина и/или показателей MCV, MCHC необходимо использовать алгоритм лечения анемии согласно рекомендациям RUSSCO
- Анемия является серьезным нежелательным явлением отрицательно влияющим не только на качество жизни больных, но и эффективность лечения

Без анемии



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ