

# Опыт профилактики нейтропении у больных диссеминированными саркомами мягких тканей, получающих полихимиотерапию

Л.Ю.Владими́рова, И.С.Мита́шок, Т.А.Сне́жко<sup>✉</sup>, Н.Ю.Саманева, А.Э.Сторожакова, И.С.Корнилова

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России. 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Основным методом лечения метастатических форм сарком мягких тканей является химиотерапия (ХТ), часто вызывающая развитие нейтропении, для борьбы с которой применяются различные колониестимулирующие факторы (КСФ). Целью данного исследования была оценка эффективности и частоты развития нежелательных явлений при применении различных КСФ (филграстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим) у больных диссеминированными саркомами мягких тканей, получающих миелосупрессивную ХТ. Материалом для анализа стали данные о 34 пациентах с впервые выявленными диссеминированными саркомами мягких тканей, получивших 4 курса ХТ комбинацией доксорубина и ифосфамида на фоне применения КСФ: ежедневного введения филграстима или однократного введения КСФ длительного действия. Были получены следующие результаты: продолжительность нейтропении и степень ее тяжести были наибольшими в группе применения филграстима. Частота встречаемости фебрильной нейтропении, потребовавшей назначения антибактериальных препаратов, и количество случаев отмены или редукции доз цитостатиков в 1–4-м циклах в связи с гематологическими осложнениями были достоверно ниже в группах пэгфилграстима и липэгфилграстима. Наиболее частым нежелательным явлением на фоне применения цитостатиков были костно-мышечные боли. Таким образом, однократное применение пэгфилграстима и липэгфилграстима способствовало достоверному сокращению продолжительности и степени тяжести нейтропении в сравнении с ежедневным введением филграстима, при одинаковом профиле безопасности препаратов.

**Ключевые слова:** химиотерапия, фебрильная нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, филграстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим, саркомы мягких тканей.

<sup>✉</sup>tatyana\_snezhko@mail.ru

**Для цитирования:** Владимиро́ва Л.Ю., Мита́шок И.С., Сне́жко Т.А. и др. Опыт профилактики нейтропении у больных диссеминированными саркомами мягких тканей, получающих полихимиотерапию. Современная Онкология. 2016; 18 (3): 65–68.

## Experience in prevention of neutropenia in patients with disseminated soft tissue sarcomas receiving polychemotherapy

L.Yu.Vladimirova, I.S.Mitashok, T.A.Snezhko<sup>✉</sup>, N.Yu.Samaneva, A.E.Storozhakova, I.S.Kornilova

Rostov Research Institute of Oncology. 344037, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. 14-ia Liniia, d. 63

The main treatment for metastatic soft tissue sarcomas is chemotherapy (CT); neutropenia is its frequent complication that is treated with various colony stimulating factors (CSFs). The purpose of the study was to assess the treatment effectiveness and frequency of adverse events in administration of various CSFs (filgrastim, pegfilgrastim and lipegfilgrastim) in patients with disseminated soft tissue sarcomas receiving myelosuppressive CT. Data on 34 patients firstly diagnosed with disseminated soft tissue sarcomas were studied; the patients received 4 cycles of CT: doxorubicin plus ifosfamide, combined with CSFs: filgrastim daily or a single injection of long-acting CSFs. Following results were received: both duration and severity of neutropenia were highest in the filgrastim group. Frequency of febrile neutropenia requiring antibacterial treatment and the number of cases of discontinuation of cytostatics or dose reduction associated with hematological complications during the cycles 1–4 were significantly lower in patients receiving pegfilgrastim and lipegfilgrastim. Musculoskeletal pain was the most frequent adverse event during cytokine administration. Thus, a single injection of pegfilgrastim and lipegfilgrastim contributed to a significant reduction of neutropenia duration and severity, compared with daily filgrastim, with similar safety profiles of the drugs.

**Key words:** chemotherapy, febrile neutropenia, granulocyte colony stimulating factor, filgrastim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, soft tissue sarcomas.

<sup>✉</sup>tatyana\_snezhko@mail.ru

**For citation:** Vladimirova L.Yu., Mitashok I.S., Snezhko T.A. et al. Experience in prevention of neutropenia in patients with disseminated soft tissue sarcomas receiving polychemotherapy. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (3): 65–68.

Основным методом лечения метастатических форм сарком мягких тканей является химиотерапия (ХТ). В последние годы в лечении этих опухолей достигнуты определенные успехи, связанные с повышением эффективности системной лекарственной терапии, применение которой приводит к удлинению сроков общей выживаемости и существенному улучшению общего самочувствия и качества жизни в данной группе пациентов [1, 2]. Возможности ХТ ограничены прежде всего рис-

ком развития нейтропении. Наиболее грозным осложнением является развитие фебрильной нейтропении – ФН, критерием которой является лихорадка (однократный подъем температуры тела выше 38,3°C или выше 38,0°C в течение более 1 ч) на фоне снижения уровня нейтрофилов 3 и 4-й степени (абсолютное число нейтрофилов в крови большого менее 1000 или менее 500 клеток в 1 мм<sup>3</sup> крови). Возникновение данного осложнения приводит к повышению летальности, по некоторым данным, смерт-

ность может достигать 10% [3]. Эпизод ФН, отмеченный в процессе терапии, приводит к снижению расчетных доз цитостатиков и, как следствие, уменьшению эффективности терапии и ухудшению показателей общей выживаемости [4].

Способом профилактики развития или сокращения сроков нейтропении 3 и 4-й степени, возникающей на фоне ХТ, является назначение миелоидных колониестимулирующих факторов (КСФ). Миелоцитокины представляют собой белки, которые являются специфическим стимулятором роста и дифференцировки клеток – предшественниц нейтрофилов. Внедрение в клиническую практику в начале 1990-х годов рекомбинантных форм КСФ при лечении цитостатиками позволило добиться значительных успехов в снижении частоты развития ФН [5].

Филграстим – один из первых миелоцитокинов, успешно примененный в клинике. Его назначение с целью профилактики гематологических осложнений заключается в ежедневном подкожном введении с момента окончания введения цитостатиков (не ранее чем через 24 ч после завершения ХТ) и до восстановления уровня нейтрофилов в периферической крови после максимального снижения их концентрации. Такой режим применения обусловлен фармакокинетикой препарата, который быстро выводится почками. Разработка пролонгированных лекарственных форм (пэгфилграстима и липэгфилграстима) сделала возможным назначать КСФ однократно в каждом цикле ХТ, благодаря саморегулируемому клиренсу. Однократное введение гранулоцитарных КСФ имеет неоспоримое преимущество, так как позволяет избежать многократных подкожных инъекций и минимизирует риск возникновения ошибок в дозировке, способе и режиме введения [6].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности и частоты развития нежелательных явлений при применении различных КСФ (филграстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим) у больных диссеминированными саркомами мягких тканей, получающих миелосупрессивную ХТ.

## Материалы и методы

Материалом для изучения послужили данные о 34 пациентах с впервые выявленными диссеминированными саркомами мягких тканей, проходивших лечение в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России в 2014–2016 гг. В исследование были включены 15 (44%) женщин и 19 (56%) мужчин в возрасте  $44 \pm 11,3$  года. Морфологические варианты сарком мягких тканей распределялись следующим образом: лейомиосаркома – 15 (44%) случаев, синовиальная саркома – 7 (21%), липосаркома – 8 (23,5%), злокачественная фиброзная гистиоцитома – 4 (11,5%). Первичная опухоль локализовалась преимущественно в области нижних конечностей – 20 (59%) случаев. У 82% больных (28 человек) наблюдалось изолированное метастатическое поражение легких, в остальных случаях отмечались множественные очаги поражения внутренних органов.

Всем больным проводилась системная ХТ на фоне адекватной сопроводительной терапии по схеме А1: доксорубин  $75 \text{ мг/м}^2$  в виде 72-часовой инфузии, ифосфамид  $2,5 \text{ г/м}^2$  в виде 3-часовой инфузии в 1–4-й дни цикла, месна  $500 \text{ мг/м}^2$  в 1 день вместе с ифосфамидом, затем  $1500 \text{ мг/м}^2$  в виде 24-часовой инфузии в течение 4 дней с интервалом 3 нед на фоне применения КСФ, в связи с высокой миелотоксичностью данной схемы лечения. В зависимости от получаемого КСФ пациенты были разделены на 3 сопоставимые группы. 1-я группа – 13 (38%) больных, которые получали филграстим в режиме  $5 \text{ мг/кг}$  массы тела 1 раз в день до восстановления уровня нейтрофилов, но не более 14 дней. 2-я группа – 11 (33%) больных, у которых применялся пэгфилграстим (Неуластим) в дозе  $6 \text{ мг}$  подкожно однократно в цикле ХТ через 24 ч после введения цитостатиков. 3-я группа – 10 (29%) больных, которые получали

липэгфилграстим (Лонквекс) в аналогичном режиме. Каждому больному были проведены 4 курса ХТ под контролем показателей крови на аппарате Sysmex 2100 с подсчетом абсолютного числа нейтрофилов. Согласно рекомендациям NCI (National Cancer Institute), в зависимости от абсолютного числа нейтрофилов в  $1 \text{ мм}^3$  крови выделяли следующие степени нейтропении: 1-я степень – от нижней границы нормы до 1500 клеток; 2-я степень – менее 1500, но более 1000 клеток; 3-я степень – от 1000 до 500 клеток; 4-я степень – менее 500 клеток [7]. У всех пациентов оценивали тяжесть нейтропении, ее длительность, частоту развития на фоне терапии случаев ФН, необходимость редуциции доз цитостатиков в связи с миелосупрессией и нежелательные явления, связанные с применением миелоцитокинов.

## Полученные результаты

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что в 1-м цикле химиотерапии продолжительность нейтропении 1–4-й степени была наибольшей в группе применения филграстима и составляла 8,14 дня ( $p < 0,05$ ). В группах пэгфилграстима и липэгфилграстима данный показатель был ниже и составил 2,3 и 1,99 дня соответственно ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем во 2–4-м циклах химиотерапии эта тенденция сохранялась.

При изучении распределения случаев развившейся нейтропении по степеням тяжести выявлено, что 4-я степень (абсолютное число нейтрофилов менее  $500$  в  $1 \text{ м}^3$ ) достоверно чаще встречалась в группе пациентов, получавших ежедневно инъекции филграстима, – 11 (33%) случаев. В то же время применение пролонгированных форм (пэгфилграстима и липэгфилграстима) продемонстрировало большую эффективность. В группе пэгфилграстима нейтропении 4-й степени отмечалась в 2 (6%) случаях и не встречалась в группе липэгфилграстима ( $p < 0,05$ ).

Частота встречаемости ФН, потребовавшая госпитализации и назначения антибактериальных препаратов, была достоверно ниже в группах применения пролонгированных форм гранулоцитарных КСФ. В группе ежедневного введения филграстима за все время терапии отмечено 5 (14,7%) таких случаев, тогда как во 2 и 3-й группах ФН развилась лишь в 1 случае ( $p < 0,05$ ).

Количество пациентов, которым потребовалась редуциция доз цитостатиков или увеличение интервала между циклами ХТ в связи с нейтропенией и/или инфекционными осложнениями в 1–4-м циклах, составило в 1-й группе 4 (11,8%) человека, во 2-й группе – 2 (6%), в 3-й группе – 1 (3%) человек ( $p < 0,05$ ).

Наиболее частым нежелательным явлением на фоне применения цитокинов были костно-мышечные боли, которые во всех трех группах встречались с одинаковой частотой (70–75% случаев), носили преходящий характер, имели легкую и среднюю степень тяжести и в отдельных случаях потребовали назначения анальгетиков из группы нестероидных противовоспалительных препаратов.

## Заключение

Однократное применение пэгфилграстима и липэгфилграстима способствовало достоверному сокращению продолжительности нейтропении 1–4-й степени в сравнении с ежедневным введением филграстима, а также снижению частоты развития фебрильной нейтропении. Использование пролонгированных форм гранулоцитарных КСФ в данном исследовании продемонстрировало сопоставимый профиль безопасности с традиционными препаратами (филграстим) для ежедневного введения.

На основании полученных данных сделан вывод о том, что применение в режимах ХТ у больных диссеминированными формами сарком мягких тканей пролонгированных форм КСФ безопасно и позволяет достичь поддержания запланированной интенсивности лечения, а также служит методом эффективной профилактики развития инфекционных осложнений на фоне нейтропении.

## Литература/References

1. Горбунова ВА. Новые подходы в лекарственном лечении сарком мягких тканей. Поволжский онкологический вестник. 2012; 2: 25–34. / Gorbunova VA. *Novye podkhody v lekarstvennom lechenii sarkom miagkikh tkanei. Povolzhskii onkologicheskii vestnik.* 2012; 2: 25–34. [in Russian]
2. Кит ОИ, Касаткин ВФ, Максимов АЮ и др. Факторы, влияющие на выживаемость больных с неорганными забрюшинными опухолями. Паллиативная медицина и реабилитация. 2012; 2: 16–9. / Kit OI, Kasatkin VF, Maksimov AIu. i dr. *Faktory, vliiaiuschie na vyzhivaemosť boľnykh s neorgannymi zabriushinnyimi opukholiami. Palliativnaia meditsina i reabilitatsiia.* 2012; 2: 16–9. [in Russian]
3. Kuderer NM, Dale DC, Crauford J et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106 (10): 2258–66.
4. Fortner BV, Houts AC, Schwartzberg LS. A prospective investigator of chemotherapy-induced neutropenia and quality of life. *J Support Oncol* 2006; 4 (9): 472–78.
5. Феденко АА, Строяковский ДЛ. Пэгфилграстим в профилактике и лечении постцитостатической болезни. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010; 3: 54–62. / Fedenko AA, Stroiakovskii DL. *Pegfilgrastim v profilaktike i lechenii postsitostatsicheskoi bolezni. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi.* 2010; 3: 54–62. [in Russian]
6. Птушкин ВВ, Жуков НВ, Борисов ВИ и др. Профилактика нейтропении при химиотерапии мелостимуляторами пролонгированного действия. Онкогематология. 2015; 2 (10): 37–45. / Ptushkin VV, Zbukov NV, Borisov VI. i dr. *Profilaktika neutropenii pri khimioterapii mielostimulatorami prolongirovannogo deistviia. Onkogematologiya.* 2015; 2 (10): 37–45. [in Russian]
7. Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consensus Statement 2000; 17 (4): 1–35.

## Сведения об авторах

**Владиминова Любовь Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ

**Миташок Ирина Степановна** – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ

**Снежко Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ. E-mail: tatyana\_snezhko@mail.ru

**Саманева Наталья Юрьевна** – врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ

**Сторожакова Анна Эдуардовна** – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ

**Корнилова Ирина Сергеевна** – врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ