



Иркутская
государственная
медицинская
академия
последипломного
образования

Применение липэгфилграстима у больных с лимфопролиферативными заболеваниями в целях первичной профилактики нейтропении

М.В. Демченкова, А.В. Шевчук, Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук,
Е.В. Зубкова, Л.Е. Иванова, А.Л. Хороших, Т.Н. Юкальчук, З.В. Дьяконенко

Адрес для переписки: Марина Викторовна Демченкова, mdemchenkova@yandex.ru

В статье представлены промежуточные результаты применения в клинической практике липэгфилграстима у пациентов с лимфомами в целях первичной профилактики нейтропении, возникшей на фоне химиотерапии по схеме ICE. Целевой уровень был достигнут у всех больных. На вторые-третьи сутки после введения липэгфилграстима показатели гранулоцитов составляли $28,4-50,4 \times 10^9/\text{л}$ (в среднем $43,1 \times 10^9/\text{л}$). У всех пациентов из группы наблюдения к следующему курсу химиотерапии количество нейтрофильных гранулоцитов в полном гематологическом анализе крови превышало $4,0 \times 10^9/\text{л}$ (от $3,9$ до $5,8 \times 10^9/\text{л}$).

Полученные результаты исследования подтверждают, что применение липэгфилграстима в целях первичной профилактики нейтропении у пациентов с лимфомами из группы высокого риска на фоне химиотерапии второй линии (с риском фебрильной нейтропении более 20%) значительно снижает частоту нейтропении.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфопролиферативные заболевания, миелотоксичность, фебрильная нейтропения, липэгфилграстим, Лонквекс

Введение

Эффективность лечения лимфопролиферативных заболеваний зависит от соблюдения доз цитостатиков и тайминга. Уменьшение доз препаратов и удлинение интервалов их введения снижают эффективность

лечения. Одним из основных дозозаменяющих факторов при использовании цитостатиков считается нейтропения.

Наиболее частой причиной смерти от осложнений химиотерапии являются инфекции, возникающие на фоне нейтропении.

Развитие фебрильной нейтропении обусловлено ухудшением состояния пациента, снижением качества жизни, повышением риска смертности, что обычно требует госпитализации и существенных экономических затрат на лечение.



В целях предотвращения развития или сокращения длительности глубокой нейтропении после цитостатической химиотерапии назначают миелоцитокины – белки, специфически стимулирующие клетки-предшественники гемопоэза миелоидной направленности и ускоряющие продукцию нормальных нейтрофилов (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста).

Лимфомы – злокачественные новообразования лимфатической системы, которые активно прогрессируют и приводят к летальному исходу, если лечение отсутствует в течение нескольких недель или месяцев.

Выделяют два основных типа лимфом – лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому.

Лимфома Ходжкина – одна из наиболее курабельных злокачественных опухолей. Показатели заболеваемости составляют 2,4 случая на 100 000 населения в год. В структуре общей онкологической заболеваемости на долю лимфомы Ходжкина приходится около 0,67%. Тем не менее она составляет около 30% от общего числа лимфом. Важный момент: в возрасте от 15 до 24 лет каждый шестой онкологический диагноз – лимфома Ходжкина.

В зависимости от клинического течения неходжкинская лимфома бывает двух типов – медленно растущая (индолентная) и агрессивная. Среди причин смерти от онкологических заболеваний неходжкинская лимфома занимает шестое место. По данным статистики, мужчины ею болеют в соотношении 14:100000 человек в год, женщины – 10:100000 [1].

За последние десятилетия достигнуты успехи в лечении пациентов с лимфомами. Основным методом признана полихимиотерапия. Результаты лечения пациентов в России ниже, чем в западных странах. Это обусловлено прежде всего

удлинением интервалов терапии и снижением доз цитостатиков. Отсутствие полной ремиссии после первого курса терапии (для агрессивной лимфомы) считается неудачей лечения.

У пациентов, получающих миелосупрессивную химиотерапию, существует риск развития нейтропении и последующей инфекции (фебрильной нейтропении). О диагнозе фебрильной нейтропении свидетельствует наличие лихорадки (однократного повышения температуры $\geq 38,3^\circ\text{C}$ или двукратного повышения $\geq 38,3^\circ\text{C}$ в течение часа) при нейтропении 3–4-й степени (абсолютное число нейтрофилов $< 1,0$ или $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Развитие фебрильной нейтропении связано с ухудшением состояния пациента, увеличением риска смерти и, как правило, требует госпитализации и лечения антибиотиками, что значительно увеличивает стоимость лечения и снижает качество жизни больных [2–11]. По данным ряда исследований, в 1989–2007 гг. число госпитализаций по поводу нейтропении у онкологических больных в США колебалось от 57 000 до 103 000 в год [12].

Согласно данным за 1995–2000 гг., средняя стоимость госпитализации в связи с фебрильной нейтропенией составила 12 372 доллара

для больных раком молочной железы, 18 437 долларов для пациентов с лимфомами и 38 583 доллара для больных лейкозами [7]. В более позднем исследовании (2005–2008 гг.), в котором оценивали затраты на лечение онкологических больных, стоимость госпитализации составила 18 042 доллара для онкологических пациентов с глубокой нейтропенией, 22 839 долларов для пациентов с фебрильной нейтропенией и 27 587 долларов для пациентов с нейтропенией и клиническими признаками инфекции (пневмония, отит и др.). Очевидно, что нейтропенические осложнения у больных, получающих химиотерапию, представляют значительную медицинскую и финансовую проблему [11, 13]. В связи с этим существует необходимость тщательной оценки миелотоксического потенциала современных режимов химиотерапии и выявления групп пациентов с высоким риском развития нейтропении, которым требуется профилактическое назначение КСФ [2, 11, 14–19].

На основании рекомендаций, составленных с учетом консенсуса экспертов, рекомендаций профессионального общества онкологов-химиотерапевтов России 2014 г., результатов крупных рандомизированных и ретро-

NB

Лонквекс: противопоказания к применению:

- ✓ детский и подростковый возраст до 18 лет;
- ✓ повышенная чувствительность к липэгфилграстиму (в том числе к колониестимулирующим факторам – филграстиму, пэгфилграстиму; *Escherichia coli*) или другим компонентам препарата.

С осторожностью препарат следует назначать:

- ✓ при злокачественных и предопухольевых заболеваниях миелоидного характера (включая острый миелолейкоз *de novo* и вторичный);
- ✓ серповидно-клеточной анемии;
- ✓ применении в комбинации с высокодозной химиотерапией;
- ✓ непереносимости фруктозы, недостаточности сахаразы/изомальтазы, синдроме мальабсорбции глюкозы-галактозы



Липэгфилграстим продемонстрировал высокую эффективность в доклинических и клинических исследованиях и был одобрен к применению экспертами Европейского агентства лекарственных средств

спективных исследований определены показания к назначению КСФ с целью первичной и вторичной профилактики [20]. Показаниями для назначения КСФ с целью первичной профилактики являются:

- 1) режимы химиотерапии, сопровождающиеся риском развития фебрильной нейтропении $\geq 20\%$;
- 2) ситуации, сопровождающиеся высоким риском развития фебрильной нейтропении:

- у пациентов с низким резервом костного мозга при абсолютном числе нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, то есть при облучении $> 20\%$ костного мозга;
- у пациентов с вирусом иммунодефицита;
- у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, которым назначена химиотерапия с целью излечения (СНОР), или у пациентов с агрессивным течением неходжкинской лимфомы, при высокоинтенсивных режимах химиотерапии;
- для предупреждения редукции дозы цитостатиков, негативно влияющей на выживаемость больного.

К режимам химиотерапии неходжкинской лимфомы с риском фебрильной нейтропении $> 20\%$ относятся:

1) СНОР-14:

- ✓ циклофосфамид $750 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1-й день);
- ✓ доксорубицин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1-й день);
- ✓ винкристин $1,4 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимально 2 мг) (1-й день);
- ✓ преднизолон 40 или $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь с 1-го по 5-й день, интервал 14 дней;

2) ICE:

- ✓ ифосфамид $1800 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1–3-й дни);
- ✓ цисплатин $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1–3-й дни);
- ✓ этопозид $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1–3-й дни);

3) R-ICE:

- ✓ ритуксимаб $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1-й день);
- ✓ ифосфамид $5 \text{ г}/\text{м}^2$ инфузия 24 часа (с 4-го дня);
- ✓ месна $5 \text{ г}/\text{м}^2$ инфузия 24 часа (с 4-го дня);
- ✓ карбоплатин FUC-5 (не более 800 мг) (4-й день);
- ✓ этопозид $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ (с 3-го по 5-й день);

4) ДНАР:

- ✓ дексаметазон 40 мг внутрь или внутривенно (с 1-го по 4-й день);
- ✓ цисплатин $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ (1-й день);
- ✓ цитарабин $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 12 часов (2-й день).

В этой связи наше внимание привлеченный гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия липэгфилграстим (Лонквекс, владелец регистрационного удостоверения Teva Pharmaceutical Industries (Израиль), производитель IDT Biologika (Германия)). Липэгфилграстим продемонстрировал высокую эффективность в доклинических и клинических исследованиях и был одобрен к применению экспертами Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency – ЕМЕА) [21–24].

Целью исследования стала оценка эффективности лечения пациентов с лимфомами (лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома) при проведении первичной профилактики нейтропении с целью сохранения интервалов введения цитостатиков (своевременный переход к последующим циклам химиотерапии второй линии по схеме ICE).

Материал и методы исследования

В наблюдательном исследовании участвовали пять пациентов с лимфопрлиферативными за-

болеваниями. Общее количество курсов – 11 (от одного до пяти курсов у пациента). В исследуемую группу вошли трое мужчин и две женщины. Возраст пациентов – от 27 до 63 лет (средний возраст – 47 лет). Диагноз лимфомы Ходжкина установлен у двух пациенток, неходжкинские лимфомы – у трех пациентов. У всех больных диагноз подтвержден результатами гистологического исследования. Функциональный статус по шкале ECOG 1–2. Исходные показатели нейтрофильных гранулоцитов – от $3,5$ до $5,1 \times 10^9/\text{л}$ (среднее значение $4,0 \times 10^9/\text{л}$).

Лечение пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой из группы высокого риска предполагает проведение химиотерапии второй линии, что связано с повышенным риском гематологической токсичности в виде нейтропении.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов обоего пола от 18 до 65 лет;
- установленный диагноз (лимфома Ходжкина/неходжкинская лимфома);
- функциональный статус по ECOG ≤ 2 ;
- первичная профилактика фебрильной нейтропении;
- вторая линия химиотерапии;
- схема химиотерапии ICE.

Критерии исключения:

- индивидуальная непереносимость препарата Лонквекс;
- возраст до 18 лет;
- миелолейкоз;
- серповидноклеточная анемия;
- непереносимость фруктозы;
- недостаточность сахаразы/изомальтазы;
- синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность/кормление грудью.

Липэгфилграстим назначали в дозе $0,006 \text{ г}/\text{сут}$ (в виде однократной подкожной инъекции (один шприц) через 24 часа после окончания цикла цитотоксической химиотерапии (согласно инструкции)).

Все исследуемые пациенты получали химиотерапию второй



линии по схеме ICE: ифосфамид 1800 мг/м² (1–3-й дни), цисплатин 20 мг/м² (1–3-й дни), эпопозид 100 мг/м² (1–3-й дни).

Результаты и их обсуждение

На данный момент проведено 11 курсов полихимиотерапии по схеме ICE с последующей профилактикой нейтропении липэгфилграстимом. Как уже отмечалось, исходные показатели нейтрофильных гранулоцитов колебались от 3,5 до 5,1 × 10⁹/л (среднее значение 4,0 × 10⁹/л). Целевой уровень был достигнут у всех пациентов. На вторые-третьи сутки после введения липэгфилграстима показатели гранулоцитов составляли 28,4–50,4 × 10⁹/л (в среднем 43,1 × 10⁹/л). У одного пациента липэгфилграстим эффективно применялся для первичной профилактики в течение пяти курсов (45,5% от общего количества проведенных курсов), у двух – в течение двух курсов (36,4%). Двое больных успешно завершили по одному курсу (18,1%) химиотерапии по схеме ICE. У всех пациентов из группы наблюдения к следующему курсу химиотерапии количество нейтрофильных гранулоцитов в полном гематологическом анализе крови превышало 4,0 × 10⁹/л (от 3,9 до 5,8 × 10⁹/л). В большинстве случаев побочные эффекты носили легкий и кратковременный характер, что не привело впоследствии к отказу от липэгфилграстима и выбыванию пациентов из исследования. У трех пациентов отмечалась боль в костях, у двух – миалгии.

Заключение

Нейтропения, индуцированная химиотерапией, может стать причиной изменения сроков введения цитостатиков, уменьшения доз химиопрепаратов и, как следствие, снижения эффективности противоопухолевого лечения. Адекватное применение Г-КСФ позволяет значительно снизить риск развития фебрильной нейтропении при проведении миелосупрессивной химиотерапии и сохранить запланированную дозовую интенсивность режима.

В ходе проспективного анализа промежуточных результатов применения в клинической практике липэгфилграстима у больных лимфопролиферативными заболеваниями с целью первичной профилактики нейтропении, индуцированной химиотерапией, получены результаты, подтверждающие эффективность и безопасность данной схемы терапии в наблюдаемой популяции.

Целевой уровень был достигнут у всех пациентов. На вторые-третьи сутки после введения липэгфилграстима показатели гранулоцитов составили 28,4–50,4 × 10⁹/л (в среднем 43,1 × 10⁹/л). У всех пациентов из группы наблюдения к следующему курсу химиотерапии количество нейтрофильных гранулоцитов в полном гематологическом анализе крови превышало 4,0 × 10⁹/л (от 3,9 до 5,8 × 10⁹/л).

Промежуточные результаты исследования подтверждают, что

применение липэгфилграстима для первичной профилактики нейтропении у пациентов с лимфомами группы высокого риска на фоне химиотерапии второй линии (с риском фебрильной нейтропении > 20%) значительно снижает частоту нейтропении.

Липэгфилграстим показал благоприятный профиль безопасности, соответствующий таковому других препаратов из группы Г-КСФ. Боль в костях и миалгии легко купировались на фоне применения стандартных анальгетиков и не приводили к раннему прекращению лечения.

Отсутствие преждевременных госпитализаций, фактов внутривенного введения антибактериальных, противогрибковых препаратов в связи с ухудшением состояния, риском развития фебрильной нейтропении снижает экономические затраты стационара на данную популяцию пациентов.

Кроме того, возможность однократного введения липэгфилграстима после курса химиотерапии позволяет избежать ошибок в дозировании препарата, избавляет от необходимости ежедневных инъекций, способствует повышению приверженности пациентов режиму лечения.

Планируется продолжить данное исследование. Это позволит получить более полные и подробные результаты применения липэгфилграстима у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в целях первичной профилактики нейтропении. ☺

ОНКОЛОГИЯ

Литература

1. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: Фирма Коста, 2006.
2. Варлан Г. Цитотоксическая химиотерапия и развитие нейтропении у больных с солидными опухолями // Врач. 2007. № 5. С. 10–12.
3. Bow E.J. Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies // J. Antimicrob. Chemother. 1998. Vol. 41. Suppl. D. P. 1–5.
4. Glauser M.P., Calandra T. Infections in Patients with Hematologic Malignancies // Management of Infections in Immunocompromised Patients / ed. by M.A. Glauser, P.A. Pizzo. W.B. Saunders Company Ltd, 2000. P. 141–188.
5. Textbook of Febrile Neutropenia / ed. by K.V.I. Rolston, E.B. Rubenstein. Martin Dunitz, 2001.
6. Mayordomo J.I., López A., Viñolas N. et al. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 10. P. 2533–2542.
7. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients // Cancer. 2006. Vol. 106. № 10. P. 2258–2266.
8. Elting L.S., Lu C., Escalante C.P. et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with



- febrile neutropenia // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 4. P. 606–611.
9. Courtney D.M., Aldeen A.Z., Gorman S.M. et al. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care // Oncologist. 2007. Vol. 12. № 8. P. 1019–1026.
 10. Caggiano V., Weiss R.V., Rickert T.S., Linde-Zwirble W.T. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy // Cancer. 2005. Vol. 103. № 9. P. 1916–1924.
 11. Птушкин В.В., Жуков Н.В., Борисов В.И. и др. Профилактика нейтропении при химиотерапии миелостимуляторами пролонгированного действия // Онкогематология. 2015. № 2 (10). С. 37–45.
 12. Kozma C.M., Dickson M., Chia V. et al. Trends in neutropenia-related inpatient events // J. Oncol. Pract. 2012. Vol. 8. № 3. P. 149–155.
 13. Schilling M.B., Parks C., Deeter R.G. Costs and outcomes associated with hospitalized cancer patients with neutropenic complications: a retrospective study // Exp. Ther. Med. 2011. Vol. 2. № 5. P. 859–866.
 14. Crawford J., Althaus B., Armitage J. et al. Myeloid growth factors clinical practice guidelines in oncology // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2005. Vol. 3. № 4. P. 540–555.
 15. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines // J. Clin. Oncol. 1994. Vol. 12. № 11. P. 2471–2508.
 16. Zielinski C.C., Awada A., Cameron D.A. et al. The impact of new European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines on the use of granulocyte colony-stimulating factor on the management of breast cancer patients // Eur. J. Cancer. 2008. Vol. 44. № 3. P. 353–365.
 17. 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. Vol. 23. № 6. P. 1178–1184.
 18. Dana B.W., Dahlberg S., Miller T.P. et al. m-BACOD treatment for intermediate- and high-grade malignant lymphomas: a Southwest Oncology Group phase II trial // J. Clin. Oncol. 1990. Vol. 8. № 7. P. 1155–1162.
 19. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. № 14. P. 1002–1106.
 20. Кононенко И.Б., Кагония Л.М., Ларионова В.Б. и др. Клинические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении. М., 2014.
 21. Петрова Г.Д., Чернявская Т.З., Горбунова Н.В. и др. Эффективность липэгфилграстима при нейтропении, индуцированной химиотерапией // Онкогематология. 2015. Т. 10. № 4. С. 38–43.
 22. European Medicines Agency Product Information: Lonquex. 2015 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002556/WC500148380.pdf.
 23. Committee for Medicinal Products for Human Use. Lonquex-EPAR: public assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002556/0000 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf.
 24. Lonquex: summary of product characteristics. London: European Medicines Agency, 2013.

Use of Lipegfilgrastim in Patients with Lymphoproliferative Diseases for a Primary Prophylaxis of Neutropenia

M.V. Demchenkova, A.V. Shevchuk, D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, Ye.V. Zubkova, L.Ye. Ivanova, A.L. Khoroshikh, T.N. Yukalchuk, Z.V. Dyakonenko

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Marina Viktorovna Demchenkova, mdemchenkova@yandex.ru

Interim results of using lipegfilgrastim in clinical practice of patients with lymphoma for primary prophylaxis of neutropenia performed together with ICE chemotherapy protocol are presented. A target level was achieved in all examined patients. On day 2–3 after the onset of administering lipegfilgrastim it was found that granulocyte counts were $28.4\text{--}50.4 \times 10^9/\text{L}$ (mean: $43.1 \times 10^9/\text{L}$). By the onset of the second chemotherapy course, all patients from observation group were found to contain neutrophil granulocyte count higher than $4.0 \times 10^9/\text{L}$ (ranged from 3.9 to $5.8 \times 10^9/\text{L}$) as shown in full hematology panel.

The interim results obtained by now confirm that use of lipegfilgrastim together with the second-line chemotherapy (> 20% risk of developing febrile neutropenia) for primary prophylaxis of neutropenia in patients with lymphoma from high risk group was able to significantly lower rate of developing neutropenia.

Key words: Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, lymphoproliferative diseases, myelotoxicity, febrile neutropenia, lipegfilgrastim, Lonkvex