

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Первичная профилактика нейтропении эмпэгфилграстимом у пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина, получавших интенсивную химиотерапию первой линии по модифицированной программе 6 циклов EACODD-14 в рамках протокола «ЛХ-Россия-1»

Primary Prevention of Neutropenia by Empegfilgrastim in Patients with Advanced Stages of Classical Hodgkin Lymphoma Treated with Intensive First-Line Chemotherapy with a Modified 6-Cycle Program EACODD-14 Under the Protocol “LKh-Rossiya-1”

А.А. Спорник, Н.С. Васильев, А.А. Самойлова, А.А. Мамедова, В.С. Богатырев, Е.Г. Смирнова, А.А. Банникова, А.А. Рукавицын, Н.С. Шорохов, Н.Е. Мочкин, В.О. Саржевский, Е.А. Демина, В.Я. Мельниченко

AA Spornik, NS Vasilev, AA Samoilova, AA Mamedova, VS Bogatyrev, EG Smirnova, AA Bannikova, AA Rukavitsyn, NS Shorokhov, NE Mochkin, VO Sarzhevskii, EA Demina, VYa Melnichenko

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

NI Pirogov National Medical and Surgical Center, 70 Nizhnyaya Pervomayskaya ul., Moscow, Russian Federation, 105203

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить эффективность пролонгированной формы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) эмпэгфилграстима в первичной профилактике нейтропении у пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина (кЛХ), получавших интенсивную химиотерапию (ХТ) с сокращенным межцикловым интервалом в рамках протокола «ЛХ-Россия-1».

Материалы и методы. В исследование включено 35 пациентов с впервые диагностированной кЛХ. Все пациенты были с распространенными стадиями заболевания (IIВ X/E, III–IV). Лечение проводилось в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ с марта 2013 г. по август 2022 г. Первичная профилактика нейтропении пролонгированным Г-КСФ (эмпэгфилграстим) проведена 21 пациенту в рамках протокола «ЛХ-Россия-1». Пациенты получали 6 циклов ХТ по модифицированной схеме EACODD-14, всего 126 циклов. Группу сравнения составили 14 пациентов, получавших 6 циклов ХТ по схеме EACOPP-14 (всего 84 цикла), в которой прокарбазин был заменен на дакарбазин. Первичная профилактика нейтропении в группе сравнения проводилась дискретным Г-КСФ (филграстим). Медиана (диапазон) наблюдения в основной ($n = 21$) и контрольной ($n = 14$) группах составила 18 (5–36) и 39 (29–116) мес. соответственно. Оценка эффективности лечения проводилась по результатам ПЭТ-КТ у 31 пациента и КТ — у 4.

Результаты. К окончанию ХТ полный метаболический ответ достигнут у 28 (80 %) из 35 пациентов (95 % в груп-

ABSTRACT

Aim. To assess the efficacy of a long-acting form of the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) empegfilgrastim in primary prevention of neutropenia in patients with advanced stages of classical Hodgkin lymphoma (cHL) who received intensive chemotherapy with reduced inter-cycle interval under the protocol “LKh-Rossiya-1”.

Materials & Methods. The study enrolled 35 patients with newly diagnosed cHL. All patients had advanced stages (IIВ X/E and III/IV) of the disease. They were treated at the NI Pirogov National Medical and Surgical Center from March 2013 to August 2022. The primary prevention of neutropenia by long-acting G-CSF (empegfilgrastim) was administered to 21 patients under the protocol “LKh-Rossiya-1”. They received 6 chemotherapy cycles of modified EACODD-14, in total 126 cycles. The control group consisted of 14 patients who received 6 EACOPP-14 chemotherapy cycles (in total 84 cycles) with dacarbazine as substitution for procarbazine. In the control group, the primary prevention of neutropenia was carried out using discrete G-CSF (filgrastim). The median (range) follow-up in the main ($n = 21$) and control ($n = 14$) groups was 18 (5–36) and 39 (29–116) months, respectively. The treatment efficacy was assessed based on PET-CT in 31 patients and on CT in 4 patients.

Results. By the end of chemotherapy, complete metabolic response was achieved in 28 (80 %) out of 35 patients (95 % in the EACODD-14 and 73 % in EACOPP-14 groups). In 6 (17 %) patients, partial remission was confirmed only by CT scan, and in 1 (3 %) patient, PET/CT showed stabiliza-

пе EACODD-14 и 73 % — EACOPP-14). У 6 (17 %) больных частичная ремиссия подтверждена только по результатам КТ, а у 1 (3 %) — стабилизация по ПЭТ-КТ. После консолидирующей лучевой терапии полная ремиссия констатирована у всех 35 пациентов. В обеих группах программа ХТ выполнена в запланированном объеме. Без нарушения режима введения Г-КСФ проведен 121 (96 %) цикл из запланированных 126 в группе EACODD-14 и все 84 из 84 запланированных в группе EACOPP-14. В полном объеме выполнено 107 (88,4 %) циклов в первой группе и 24 (29 %) — во второй, у 12 (57 %) и 5 (36 %) пациентов соответственно ($p < 0,001$). Нейтропения IV степени чаще отмечалась у пациентов, получавших филграстим, чем эмпэгфилграстим (57 vs 19 %; $p < 0,05$), и в большем числе циклов (15 vs 3 %; $p < 0,01$). Частота инфекционных эпизодов в группе EACOPP-14 была выше (50 vs 28 %) и в большем числе циклов (15 vs 5 %; $p < 0,05$). Использование пролонгированной формы Г-КСФ эмпэгфилграстима сократило число дней посещения больными стационара с 9 до 5.

Заключение. Результаты настоящего исследования демонстрируют преимущество пролонгированной формы Г-КСФ (эмпэгфилграстим) перед дискретной формой (филграстим) при проведении интенсифицированных программ с сокращенным межцикловым интервалом и высоким риском фебрильной нейтропении (EACODD-14, EACOPP-14). Использование эмпэгфилграстима позволило выполнить с соблюдением принципа дозоинтенсивности в 3 раза больше циклов ХТ у большего числа пациентов с распространенными стадиями КЛХ.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, EACODD-14, EACOPP-14, эмпэгфилграстим, результаты лечения.

Получено: 26 июня 2023 г.

Принято в печать: 10 сентября 2023 г.

Для переписки: Анна Анатольевна Спорник, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; тел.: +7(962)390-38-45; e-mail: anna_spornik@mail.ru; Елена Андреевна Демина, д-р мед. наук, профессор, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; тел.: +7(903)678-72-67; e-mail: drdemina@yandex.ru

Для цитирования: Спорник А.А., Васильев Н.С., Самойлова А.А. и др. Первичная профилактика нейтропении эмпэгфилграстимом у пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина, получавших интенсивную химиотерапию первой линии по модифицированной программе 6 циклов EACODD-14 в рамках протокола «ЛХ-Россия-1». Клиническая онкогематология. 2023;16(4):370–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-370-379

tion. After consolidation radiotherapy, complete remission was reported in all 35 patients. Both groups received the full chemotherapy program per protocol. Without a violation of G-CSF regimen, the EACODD-14 group received 121 (96 %) cycles out of those 126 planned, whereas the EACOPP-14 group received all 84 cycles per protocol. Full implementation of 107 (88.4 %) cycles in the first group and 24 (29 %) cycles in the second group was achieved in 12 (57 %) and 5 (36 %) patients, respectively ($p < 0.001$). Neutropenia grade 4 was more often identified in filgrastim than in empegfilgrastim recipients (57 % vs. 19 %; $p < 0.05$) and in a larger number of cycles (15 % vs. 3 %; $p < 0.01$). The rate of infection episodes in the EACOPP-14 group was higher (50 % vs. 28 %) and in more cycles (15 % vs. 5 %; $p < 0.05$). Due to the use of long-acting G-CSF (empegfilgrastim) the number of inpatient days could be reduced from 9 to 5.

Conclusion. The results of this study demonstrate the advantage of long-acting G-CSF (empegfilgrastim) as compared with its discrete form (filgrastim) in intensified programs with a reduced inter-cycle interval and high risk of febrile neutropenia (EACODD-14 and EACOPP-14). The use of empegfilgrastim allowed to administer three times as many chemotherapy cycles adhering to the principle of dose intensity in a larger number of patients with advanced cHL stages.

Keywords: classical Hodgkin lymphoma, EACODD-14, EACOPP-14, empegfilgrastim, treatment outcomes.

Received: June 26, 2023

Accepted: September 10, 2023

For correspondence: Anna Anatolevna Spornik, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya ul., Moscow, Russian Federation, 105203; Tel.: +7(962)390-38-45; e-mail: anna_spornik@mail.ru; Prof. Elena Andreevna Demina, MD, PhD, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya ul., Moscow, Russian Federation, 105203; Tel.: +7(903)678-72-67; e-mail: drdemina@yandex.ru

For citation: Spornik AA, Vasilev NS, Samoilova AA, et al. Primary Prevention of Neutropenia by Empegfilgrastim in Patients with Advanced Stages of Classical Hodgkin Lymphoma Treated with Intensive First-Line Chemotherapy with a Modified 6-Cycle Program EACODD-14 Under the Protocol “LKh-Rossiya-1”. Clinical oncohematology. 2023;16(4):370–9. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-370-379

ВВЕДЕНИЕ

В далеком 1832 г. Томас Ходжкин впервые описал несколько больных, у которых отмечалось увеличение лимфатических узлов и селезенки, общее истощение и упадок сил. Спустя 23 года этот комплекс симптомов был назван болезнью Ходжкина, позднее

переименован в лимфогранулематоз, и только в 2008 г. заболевание получило свое современное название — лимфома Ходжкина (ЛХ). В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; пересмотр 2016 г.) выделяют два типа ЛХ: классический (кЛХ) и нодулярный с лимфоидным преобладанием [1]. Заболеваемость ЛХ в России в 2019 г. составила

1,9 случая на 100 000 населения ($n = 3031$) [2]. ЛХ чаще всего страдают молодые люди в возрасте 20–40 лет [2, 3]. Распространенность среди молодежи, наиболее активной части общества, делает вопрос эффективности лечения кЛХ социально значимым [4].

За последние несколько десятилетий отмечен значительный прогресс в лечении пациентов с ЛХ. Появление интенсивных и более эффективных программ лечения за последние 4 десятилетия позволило улучшить 5-летнюю выживаемость до значений, не имеющих себе равных при любом другом злокачественном новообразовании. При современном принципе терапии, когда объем и интенсивность лечения соответствуют объему поражения, заболевание стало излечимым у 70–80 % пациентов с любой стадией. Иными словами, каждый пациент с впервые диагностированной ЛХ имеет высокую вероятность излечения при соответствующей программе терапии [3, 5]. Интенсивные схемы химиотерапии (ХТ) (ВЕАСОРРэск., ВЕАСОРР-14, ЕАСОРР-14) показали более высокую эффективность у пациентов из групп промежуточного и неблагоприятного прогноза, чем программа АВВД. Однако с интенсификацией противоопухолевой лекарственной терапии нарастает и ее токсическое воздействие, в т. ч. и на миелопоэз.

Одним из наиболее часто развивающихся побочных эффектов интенсивной ХТ является нейтропения, которая может приводить к увеличению межцикловых интервалов и сопровождаться лихорадкой (фебрильной нейтропенией — ФН), бактериальной и грибковой инфекцией, в т. ч. требующих экстренной госпитализации [6]. Длительная нейтропения и повторяющиеся или тяжелые инфекции приводят к редукции доз противоопухолевых препаратов и/или увеличению межцикловых интервалов, что в конечном итоге ведет к ухудшению результатов лечения [7, 8].

С целью профилактики развития нейтропии и осложнений, сопровождающих ее, применяют гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ). При использовании интенсивных схем Г-КСФ назначается с 1-го цикла ХТ (первичная профилактика). Применение схем ХТ со стандартной миелотоксичностью предполагает назначение Г-КСФ после эпизода длительной нейтропии или ФН (вторичная профилактика). Г-КСФ представляют собой гликопротеиды, стимулирующие пролиферацию клеток-предшественниц миелопоэза в костном мозге, их дифференцировку и созревание до зрелых гранулоцитов. При этом характеристики функциональной активности и продолжительности жизни стимулированных зрелых нейтрофилов не отличаются от таковых у нейтрофилов при физиологическом их созревании [9, 10]. Результаты нескольких исследований и обобщающих их метаанализов, а также системные обзоры подтверждают, что использование Г-КСФ в качестве первичной профилактики снижает риск развития инфекций, позволяет проводить ХТ в предусмотренных в схеме дозах и использовать дозоинтенсивные режимы лечения [9, 11, 12]. В настоящее время в большинстве российских клиник доступны Г-КСФ как короткого действия (филграстим, ленограстим), так и пролонгированные формы (пэгфилграстим и эмпэгфилграстим).

Эмпэгфилграстим — пролонгированная форма филграстима, ковалентный конъюгат рекомбинантного человеческого Г-КСФ с одной молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 30 кДа. Увеличение молекулы филграстима замедляет выведение препарата путем почечного клиренса. Кроме того, оно увеличивает период его полувыведения. Филграстим достигает максимальной концентрации через 6 ч после введения и элиминируется почти полностью через 24 ч, что требует повторных введений каждые 24 ч для поддержания постоянной концентрации препарата. В отличие от филграстима эмпэгфилграстим достигает максимальной концентрации через 72 ч (на 3-й день после введения), сохраняется на этом уровне до 120 ч, далее снижается к 168 ч (7-й день) и окончательно элиминируется в дальнейшем в течение 480 ч (22-й день) [13].

Основным механизмом выведения эмпэгфилграстима является рецептор-опосредованный протеолиз. Пегилированный филграстим циркулирует в крови и стимулирует миелопоэз до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не достигнет нормального уровня и нейтрофилы не разрушат препарат. Таким образом, выведение пегилированного филграстима из организма регулируется по механизму обратной связи [14]. Этот механизм позволяет обосновать однократное применение эмпэгфилграстима для профилактики и лечения нейтропии, а также снизить риск гиперстимуляции миелопоэза.

Эмпэгфилграстим связывается с рецептором Г-КСФ, подобно филграстиму и пэгфилграстиму. Так же как филграстим, эмпэгфилграстим регулирует образование и высвобождение нейтрофилов из костного мозга, заметно увеличивает количество нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью (хемотаксис и фагоцитоз) в периферической крови в течение 24 ч и вызывает небольшое увеличение количества моноцитов и/или лимфоцитов [15].

В 2009 г. были представлены данные, демонстрирующие, что риск госпитализаций у пациентов, получавших различные режимы ХТ по поводу злокачественного новообразования, на 33 % ниже при использовании пэгфилграстима по сравнению с Г-КСФ короткого действия [9, 16]. Результаты еще нескольких исследований показали, что в профилактике нейтропии пегилированные формы эффективнее филграстима [13, 17, 18].

В 2006 г. Германская группа по изучению ЛХ (GHSG) опубликовала результаты II фазы рандомизированного исследования по сравнению введения пэгфилграстима на 4-й или 8-й день цикла с целью первичной профилактики нейтропии при лечении кЛХ с использованием интенсифицированной схемы ВЕАСОРР-14 с сокращенным межцикловым интервалом [19]. Результаты исследования показали, что в обеих группах выполнено 90 % запланированных циклов, а 81 % запланированных циклов был проведен с соблюдением дозоинтенсивности и началом следующего цикла по графику, без нарушения интервалов между циклами. При этом частота нейтропии IV степени отмечалась почти вдвое реже (43 vs 75 %) в группе пациентов с введением пэгфилграстима на 4-й

день цикла. Авторы делают вывод о целесообразности более раннего введения Г-КСФ — на 4-й день вместо 8-го [19].

В 2009 г., опираясь на данные исследования GHSG по использованию интенсифицированных программ терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями ЛХ, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была разработана модифицированная схема интенсивной ХТ первой линии EACOPP-14. Схема применялась у больных с распространенными стадиями ЛХ. За основу была взята программа BEACOPP-14, из которой исключен блеомицин, доза доксорубина увеличена до 50 мг/м² в 1-й день цикла, а общее число циклов сокращено до 6. Анализ результатов лечения по программе EACOPP-14 показал сопоставимую с программой BEACOPP-14 эффективность, но меньшую токсичность [20].

В настоящей работе представлен собственный опыт по использованию пролонгированного Г-КСФ эмпагфилграстима для первичной профилактики нейтропении у пациентов с распространенными стадиями впервые диагностированной кЛХ на этапе первой линии ХТ по интенсифицированной модифицированной программе 6 циклов ХТ по схеме EACODD-14 (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, дакарбазин, дексаметазон).

Цель исследования — оценить эффективность пролонгированной формы Г-КСФ эмпагфилграстима в первичной профилактике нейтропении у пациентов с распространенными стадиями кЛХ, получавших интенсивную ХТ с сокращенным межцикловым интервалом в рамках протокола «ЛХ-Россия-1».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

В исследование включено 35 пациентов с распространенными стадиями (IIB X/E, III–IV) впервые диагностированной кЛХ, получавших лечение в клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ с сентября 2013 г. по август 2022 г.

Диагноз кЛХ всем пациентам поставлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала.

Первичная профилактика нейтропении пролонгированным Г-КСФ (эмпагфилграстим) проводилась у 21 пациента, получавшего лечение по протоколу «ЛХ-Россия-1» [21]. Программа ХТ у всех пациентов этой группы включала 6 циклов по схеме EACODD-14. Лучевая терапия проводилась в соответствии с протоколом в зависимости от результатов ХТ.

Группу сравнения составили 14 пациентов с распространенными стадиями впервые диагностированной кЛХ, получавших в тот же период времени лечение по программе 6 циклов ХТ по схеме EACOPP-14, в которой прокарбазин заменен на дакарбазин. Первичная профилактика нейтропении у этих пациентов проводилась дискретным Г-КСФ (филграстим), а лучевая консолидация — в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ с учетом результатов ХТ [22].

Таблица 1. Схемы интенсивной химиотерапии первой линии с введением Г-КСФ в межцикловых интервалах у пациентов с распространенными стадиями классической ЛХ

Схема EACODD-14 (основная группа)	Схема EACOPP-14* (группа сравнения)
Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й день	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й день
Доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день	Доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день
Циклофосфамид 650 мг/м ² в/в в 1-й день	Циклофосфамид 650 мг/м ² в/в в 1-й день
Винкристин 1,4 мг/м ² (≤ 2 мг) в/в в 8-й день	Винкристин 1,4 мг/м ² (≤ 2 мг) в/в в 8-й день
Дакарбазин 375 мг/м ² в/в в 1-й день	Дакарбазин 375 мг/м ² в/в в 1-й день*
Дексаметазон 20 мг (фиксированная доза) в/в в 1–3-й день	Преднизолон 40 мг/м ² внутрь в 1–8-й день
Эмпэгфилграстим 7,5 мг/мл п/к однократно в 4-й или 5-й день цикла (через 24–48 ч после введения противоопухолевого препарата, предусмотренного схемой)	Филграстим 300 мкг/мл п/к в 9–13-й день цикла
Лечение возобновляется на 15-й день	Лечение возобновляется на 15-й день

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЛХ — лимфома Ходжкина.

* В схеме EACOPP-14 у всех пациентов прокарбазин в дозе 100 мг/м² внутрь в 1–7-й день заменен на дакарбазин в дозе 375 мг/м² в/в в 1-й день.

Схемы EACODD-14 и EACOPP-14 с указанием дозы препаратов представлены в табл. 1. Различие между схемами ХТ заключалось только в режиме применения глюкокортикостероидных препаратов, а также в использовании различных форм Г-КСФ в межцикловых интервалах.

Введение Г-КСФ

В группе пациентов, получавших лечение по схеме EACODD-14, в качестве первичной профилактики нейтропении использовался эмпагфилграстим. Введение препарата осуществлялось на 4-й или 5-й день цикла (через 24–48 ч после введения противоопухолевого препарата, предусмотренного схемой) однократно в дозе 7,5 мг/мл подкожно.

В группе пациентов, получавших лечение по схеме EACOPP-14, использовался филграстим в дозе 300 мкг/мл подкожно на 9–13-й день цикла.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2. Различий по клиническим проявлениям и общему статусу пациентов между группами не было.

В связи с сопоставимостью групп исследования (основной и контрольной) стало возможным сравнительное изучение эффективности применения различных форм Г-КСФ между циклами в программах EACODD-14 и EACOPP-14.

Оценка эффективности терапии и токсических эффектов

Оценка эффективности ХТ выполнялась согласно критериям ответа Lugano (Lugano Treatment Response Criteria, 2014 г.) [23]. Стадирующая позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ после 2-го

Таблица 2. Общая клиническая характеристика больных с распространенными стадиями классической ЛХ, получавших лечение по программам EACODD-14 и EACOPP-14

Показатель	Программа 6 циклов EACODD-14	Программа 6 циклов EACOPP-14
	с профилактикой ФН пролонгирован- ной формой Г-КСФ (эмпэгфилграстим), n (%)	с профилактикой ФН дискретной формой Г-КСФ (филграстим), n (%)
Число пациентов	21	14
Пол		
Мужчины	11 (52)	7 (50)
Женщины	10 (48)	7 (50)
Медиана (диапазон) возраста, лет	29 (19–55)	34 (23–44)
Гистологический вариант		
Нодулярный склероз	20 (95)	14 (100)
NS1	6	4
NS2	3	2
Тип не уточнен	11	8
Смешанно-клеточный	1 (5)	0 (0)
Стадия		
IIA–B X/E*	6 (29)	4 (28)
III–IV	15 (71)	10 (72)
Симптомы интоксикации, есть/нет	12 (57)/9 (43)	8 (57)/6 (43)
Статус по ECOG		
0 баллов	1 (5)	0 (0)
1 балл	18 (85)	14 (100)
2 балла	1 (5)	0 (0)
3 балла	1 (5)	0 (0)
4 балла	0 (0)	0 (0)
Лечение начато с пред- фазы	7 (33)	2 (14)
Средний (диапазон) уровень лейкоцитов, >10 ³ /мкл	11,76 (5,4–28,7)	10,55 (5,4–21,4)
Средний (диапазон) уровень гемоглобина, г/л	115 (91–136)	128 (111–146)
Средний (диапазон) уровень тромбо- цитов, >10 ³ /мкл	433 (253–712)	385 (257–499)
Медиана (диапазон) периода наблюдения, мес.	18 (5–36)	39 (29–116)

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЛХ — лимфома Ходжкина; ФН — фебрильная нейтропения.

* У 1 пациента со стадией IIAХ проведено 6 циклов EACODD-14 в связи с положительными результатами ПЭТ-2 (Deauville 4), у другого — в связи поражением лимфатических узлов только ниже диафрагмы и нецелесообразностью выполнения лучевой терапии в рекомендуемом протоколом объеме.

(ПЭТ-2) и после 6-го циклов ХТ (ПЭТ-6) выполнены 31 пациенту: всем больным, получавшим лечение по схеме EACODD-14 ($n = 21$), и 10 больным, получавшим лечение по схеме EACOPP-14. С целью исключить прогрессирование в интервале между контрольными ПЭТ-исследованиями при необходимости проводилась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости после 4-го цикла. Стадирование и оценка эффекта после 6 циклов ХТ по результатам только КТ выполнены у 4 пациентов.

Таблица 3. Эффективность лечения после окончания этапа химиотерапии

Результаты лечения после этапа ХТ	После этапа ХТ (6 циклов EACODD-14 + продолженная форма Г-КСФ эмпэгфилграстим) ($n = 21$), n (%)	После этапа ХТ (6 циклов EACOPP-14 + дискретная форма Г-КСФ филграстим) ($n = 14$), n (%)
	Полная ремиссия	20* (95)
Частичная ремиссия	0 (0)	4** (28)
Стабилизация	1* (5)	0 (0)
Рецидив	2 (10)	0 (0)

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ХТ — химиотерапия.

* Эффект лечения оценен по ПЭТ-КТ.

** Эффект лечения оценен только по КТ.

Оценка токсических эффектов проводилась согласно критериям токсичности ВОЗ и общим критериям токсичности Национального института рака США (NCI-CTC).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность терапии

У всех 35 пациентов, включенных в настоящее исследование, проведены все 6 запланированных циклов ХТ. Результаты лечения непосредственно после окончания этапа ХТ представлены в табл. 3. Эффективность ХТ оценена по результатам ПЭТ-КТ у всех пациентов из группы EACODD-14 и у 10 — из группы EACOPP-14. У остальных 4 пациентов, получавших лечение по схеме EACOPP-14, оценка эффективности ХТ проводилась по результатам КТ. Полный метаболический ответ по ПЭТ-КТ после этапа ХТ по схеме EACODD-14 подтвержден у 20 (95 %) из 21 пациента, а также у 10 (72 %) из 14 больных, получавших EACOPP-14. По данным ПЭТ-КТ после этапа ХТ у 1 пациента из группы EACODD-14 констатирована стабилизация, а у 4, получавших EACOPP-14, выполнена только КТ и результат терапии оценен как частичная ремиссия. После лучевой консолидации у всех 35 пациентов обеих групп констатирована полная ремиссия.

Ранний рецидив развился у 2 (10 %) пациентов, получивших 6 циклов EACODD-14. После второй линии терапии с высокодозной консолидацией и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в обоих случаях достигнута вторая полная ремиссия, которая сохраняется до настоящего времени. Все пациенты остаются под наблюдением.

Эффективность профилактики фебрильной нейтропении

Высокая эффективность схемы BEACOPPЭск. основывается на увеличении доз включенных в нее противоопухолевых препаратов, а сохранение общей длительности цикла 21 день достигается за счет первичной профилактики нейтропении с помощью Г-КСФ. В отличие от BEACOPPЭск. в схемах EACOPP-14 и ее модификациях EACOPP-14 и EACODD-14 сохра-

Таблица 4. Лечение по программам EACODD-14 и EACOPP-14 с использованием пролонгированной и дискретной форм Г-КСФ в межцикловом интервале

Пациенты	Профилактика ФН пролонгированным Г-КСФ (эмпэгфилграстим), n (%)	Профилактика ФН дискретным Г-КСФ (филграстим), n (%)	p
Общее число пациентов	21	14	
Число пациентов			
Получивших 6 циклов ХТ	21 (100)	14 (100)	> 0,05
С нарушением режима введения Г-КСФ	4 (19)	0 (0)	> 0,05
Отмена Г-КСФ из-за нежелательных явлений	0 (0)	0 (0)	
Общее число циклов			
Запланированных	126 (100)	84 (100)	> 0,05
Выполненных	126 (100)	84 (100)	> 0,05
С нарушением режима введения Г-КСФ	5 (4)	0 (0)	> 0,05
Без нарушения режима введения Г-КСФ	121 (96)	84 (100)	> 0,05
Выполненных в полном объеме*	107 (88,4**)/121	24 (29)/84	< 0,001
Пациенты, получившие полный курс ХТ			
В полном объеме*	12 (57)	5 (36)	> 0,05
С нарушением режима ХТ	9 (43)	9 (64)	> 0,05
С увеличением интервала:			
● в 1 цикле	6 (29)	3 (21)	> 0,05
● в > 1 цикла	3 (14)	6 (43)	> 0,05
● со снижением дозы противоопухолевых препаратов в ≥ 1 цикла	1 (4,7)***	3 (21)***	> 0,05
● с увеличением интервала и снижением дозы противоопухолевых препаратов в любом цикле	0 (0)	0 (0)	> 0,05

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ФН — фебрильная нейтропения; ХТ — химиотерапия.

* Полный объем: > 75 % указанной в протоколе дозы для противоопухолевого препарата, входящего в схему ХТ, и увеличение интервала ≤ 3 дней.

** Процент рассчитан от количества циклов, выполненных без нарушения режима введения Г-КСФ.

*** Снижение дозы винкристина в связи с полинейропатией.

нены базовые дозы цитостатических препаратов, а повышение эффективности достигается благодаря сокращению интервала между циклами до 7 дней при использовании КСФ для стимуляции гемопоэза. Такой алгоритм ХТ позволяет за счет сокращения интервала между введениями противоопухолевых препаратов и уменьшения общей длительности цикла до 14 дней достичь сопоставимых показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Кроме того, обеспечивается меньшая токсичность программы в целом. Для выполнения этих программ в полном объеме чрезвычайно важным становится четкое соблюдение межциклового интервала.

Основанием для переноса введения эмпэгфилграстима с 9-го дня цикла на 4-й или 5-й день в программе EACODD-14 послужило исследование GHSG, в котором показано преимущество более раннего использования пролонгированной формы Г-КСФ [19].

Полная программа лечения включала 6 циклов EACODD-14 в группе исследования, в которой первичная профилактика ФН проводилась с помощью пролонгированной формы Г-КСФ эмпэгфилграстима. В контрольной группе программа лечения включала 6 циклов EACOPP-14, а профилактика ФН проводилась филграстимом, дискретной формой Г-КСФ. Как в группе исследования (n = 21), так и в контрольной (n = 14) все пациенты получили все 6 запланированных циклов ХТ. Общее количество циклов составило 126 в первой группе и 84 — во второй (табл. 4).

В группе пациентов, получавших пролонгированную форму Г-КСФ (эмпэгфилграстим), выполнено значительно большее число циклов (107 из

121 цикла; 88,4 %) без снижения дозы миелотоксичных препаратов и увеличения межциклового интервала на 3 дня и более. В группе пациентов, получавших дискретную форму Г-КСФ (филграстим), число выполненных циклов без снижения дозы противоопухолевых препаратов и увеличения межциклового интервала на 3 дня и более составило лишь 29 % (24 из 84) (p < 0,001; см. табл. 4). Во всех случаях нарушение режима дозирования противоопухолевых препаратов было связано с увеличением межциклового интервала на 3 дня и более у 43 % пациентов, получавших эмпэгфилграстим, и у 64 % — филграстим. Следует отметить, что при использовании пролонгированной формы Г-КСФ чаще имело место однократное (только в 1 цикле) увеличение межциклового интервала за все время программной ХТ. В то же время при использовании дискретной формы Г-КСФ чаще отмечалось увеличение интервалов после 2 и более циклов (см. табл. 4). Необходимости в снижении дозы миелотоксичных препаратов не было ни в одной группе, ни в одном цикле ХТ. Снижение дозы винкристина имело место в связи с полинейропатией у 1 пациента из группы EACODD-14 и у 3 — из группы EACOPP-14.

При проведении интенсивной ХТ миелотоксичность и связанные с ней инфекционные осложнения, а также необходимость в трансфузиях компонентов крови являются наиболее частыми нежелательными явлениями, которые в совокупности приводят к увеличению межцикловых интервалов и вынужденному снижению дозы противоопухолевых препаратов, что ухудшает результаты лечения.

Таблица 5. Гематологическая токсичность III–IV степени у пациентов с классической ЛХ, получавших первичную профилактику нейтропении с использованием пролонгированной и дискретной форм Г-КСФ при лечении по программам EACODD-14 и EACOPP-14

Гематологическая токсичность	Профилактика ФН с использованием эмпэгфилграстима (n = 21), n (%)	Профилактика ФН с использованием филграстима (n = 14), n (%)	p
Лейкопения			
III степени	3 (14)	5 (36)	> 0,05
IV степени	3 (14)	7 (50)	< 0,05
Нейтропения			
III степени	3 (14)	2 (14)	> 0,05
IV степени	4 (19)	8 (57)	< 0,05
Анемия			
III степени	8 (38)	7 (50)	> 0,05
IV степени	0 (0)	1 (7)	> 0,05
Тромбоцитопения			
III степени	1 (5)	2 (14)	> 0,05
IV степени	0	1 (7)	> 0,05
Гемотрансфузии	6 (28)	7 (50)	> 0,05
Инфекционные эпизоды	6 (28)	7 (50)	> 0,05

Токсичность III–IV степени определялась в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений, версия 3.0 (СТСАЕ).

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЛХ — лимфома Ходжкина; ФН — фебрильная нейтропения.

Таблица 6. Гематологическая токсичность III–IV степени при проведении интенсивной ХТ по схемам EACODD-14 и EACOPP-14 у пациентов с классической ЛХ, получавших первичную профилактику нейтропении с использованием пролонгированной и дискретной форм Г-КСФ

Гематологическая токсичность	Профилактика ФН с использованием эмпэгфилграстима (121 цикл), n (%)	Профилактика ФН с использованием филграстима (84 цикла), n (%)	p
Лейкопения			
III степени	9 (7)	18 (21)	< 0,01
IV степени	3 (2)	11 (13)	< 0,01
Нейтропения			
III степени	10 (8)	9 (10)	> 0,05
IV степени	4 (3)	13 (15)	< 0,01
Анемия			
III степени	11 (9)	9 (10)	> 0,05
IV степени	0	1 (1)	> 0,05
Тромбоцитопения			
III степени	1 (1)	3 (4)	> 0,05
IV степени	0	1 (1)	> 0,05
Гемотрансфузии (количество доз)	11 (9)	16 (19)	< 0,05
Инфекционные эпизоды	6 (5)	13 (15)	< 0,05

Токсичность III–IV степени определялась в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений, версия 3.0 (СТСАЕ).

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЛХ — лимфома Ходжкина; ФН — фебрильная нейтропения; ХТ — химиотерапия.

Лейкопения III и, особенно, IV степени чаще отмечалась у пациентов, получавших филграстим, чем эмпэгфилграстим, — 50 vs 14 % ($p < 0,05$) в большем числе циклов — 34 vs 9 % ($p < 0,01$); нейтропения IV степени — у 57 vs 19 % пациентов ($p < 0,05$) в 15 vs 3 % циклов соответственно ($p < 0,01$) (табл. 5 и 6). Большая частота миелосупрессии при использовании дискретной формы Г-КСФ приводила к большей частоте инфекционных эпизодов у пациентов контрольной группы — 50 vs 28 % в группе больных, получавших пролонгированную форму Г-КСФ, и в большем числе циклов — 15 vs 5 % соответственно ($p < 0,05$).

Тромбоцитопения III–IV степени отмечалась редко и не сопровождалась клиническими симптомами (см. табл. 5, 6).

Концентрация гемоглобина перед началом противоопухолевого лечения была ниже у большего числа пациентов, получавших эмпэгфилграстим. Однако в процессе программного лечения анемия III–IV степени чаще отмечалась у пациентов, получавших дискретную форму Г-КСФ (57 vs 38 %), что чаще требовало заместительных трансфузий эритроцитарной взвеси (в 19 vs 9 % циклов) ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано преимущество пролонгированной формы Г-КСФ эмпэгфилграстима перед дискретной (филграстим) у больных с кЛХ при проведении интенсифицированной программы EACODD-14 с сокращенным межцикловым интервалом и высоким риском ФН. Использование эмпэгфилграстима позволило выполнить в 3 раза больше циклов ХТ с соблюдением принципа дозоинтенсивности у большинства пациентов с распространенными стадиями кЛХ: 88,4 % циклов при использовании эмпэгфилграстима vs 29 % циклов при использовании филграстима (см. табл. 3).

Значительное преимущество эмпэгфилграстима обусловлено не только более длительным поддержанием максимальной концентрации препарата в плазме, что приводит к более быстрому восстановлению числа лейкоцитов, но и переносом сроков введения пролонгированного Г-КСФ с 9-го на 4-й или 5-й день цикла, как это было предложено GHSG [13, 14, 19].

Как показали исследования M.D. Green и соавт., Криворотько П.В. и соавт., максимальное (надир) снижение абсолютного числа нейтрофилов происходит на 5–8-й день после введения пролонгированных форм Г-КСФ, однако нейтропения III–IV степени бывает редко и восстановление происходит быстро, в течение 1–2 дней.

В исследовании НМХЦ им. Н.И. Пирогова также была проанализирована динамика числа лейкоцитов при проведении 121 цикла ХТ по схеме EACODD-14. В этой схеме, как и в EACOPP-14, все миелосупрессивные препараты вводятся в первые 3 дня цикла. Эмпэгфилграстим, согласно инструкции, вводился на 4-й или 5-й день цикла (через 24–48 ч), т. е. ожидаемый надир снижения числа лейкоцитов приходился на 7–9-й день цикла. Число лейкоцитов в перифери-

ческой крови исследовалось перед началом цикла (день 0), на 7–9-й и 13–15-й дни цикла (накануне или в день введения противоопухолевых препаратов следующего цикла). Медиана числа лейкоцитов в день 0 составила $12,6 \times 10^3/\text{мкл}$, на 7–9-й день — $6,16 \times 10^3/\text{мкл}$ и на 13–15-й день — $21,32 \times 10^3/\text{мкл}$ (рис. 1). При этом в 0-й и 13–15-й дни ни в одном из 121 циклов не отмечалось лейкопении III–IV степени. Лейкопения III–IV степени в дни максимального снижения (надир, 7–9-й день цикла) регистрировалась редко: лейкопения III степени в 9 из 121 цикла ($n = 3$), IV степени — в 3 циклах ($n = 3$) (см. табл. 5, 6).

Таким образом, результаты настоящего исследования подтвердили, что предложенная GHSG тактика первичной профилактики лейкопении с введением пролонгированной формы Г-КСФ на 4–5-й день цикла BEACOPP-14 вместо 9-го дня оправдала себя и при использовании эмпэгфилграстима в модифицированной схеме EACODD-14 при КЛХ [19].

При стандартном режиме контроля показателей крови на 7–8-й день цикла EACODD-14 с использованием эмпэгфилграстима снижение числа лейкоцитов констатировано у большей части пациентов при проведении большинства циклов, но достигло показателей III–IV степени лишь в 12 (9 %) из 121 цикла и было кратковременным. Следует обратить внимание на то, что при снижении числа лейкоцитов до уровня III–IV степени немедленно вводить дополнительно дискретные формы Г-КСФ не рекомендуется, т. к. на этом этапе концентрация пегилированной формы Г-КСФ остается высокой и существует риск передозировки препарата. В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) подчеркивается, что, учитывая фармакокинетические данные, дополнительное введение дискретной формы Г-КСФ бесполезно по крайней мере до окончания периода полувыведения, который составляет 80 ч, и нежелательно, т. к. может привести к передозировке. У большей части пациентов при применении эмпэгфилграстима в программе EACODD-14 в абсолютном большинстве циклов (107 из 121; 88 %) число лейкоцитов восстанавливалось на 13–15-й день до уровня, позволявшего продолжить противоопухолевое лечение. Следующий цикл начинался, согласно программе, не позднее 17-го дня. В отличие от пациентов, получавших лечение по схеме EACODD-14 с эмпэгфилграстимом, в группе BEACOPP-14 с филграстимом на 9–13-й день цикла лейкопения III–IV степени отмечалась значительно чаще (в 34 % циклов; $p < 0,01$), восстановление числа лейкоцитов задерживалось и следующий цикл начинался в соответствии с протоколом статистически значимо реже — лишь в 24 (29 %) из 84 циклов ($p < 0,001$) (см. табл. 4–6).

В исследовании НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина при лечении больных с распространенными стадиями КЛХ по программе 6 циклов BEACOPP-14 с введением филграстима на 9–13-й день цикла отмечалось нарастание глубины и длительности лейкопении от 1-го к 6-му циклу [20]. Однако в исследовании НМХЦ им. Н.Н. Пирогова, как и в исследовании GHSG, у пациентов, получавших пролонгированные формы Г-КСФ, такой динамики снижения числа лейкоцитов на протяжении всей программы лечения не наблюдалось [20].

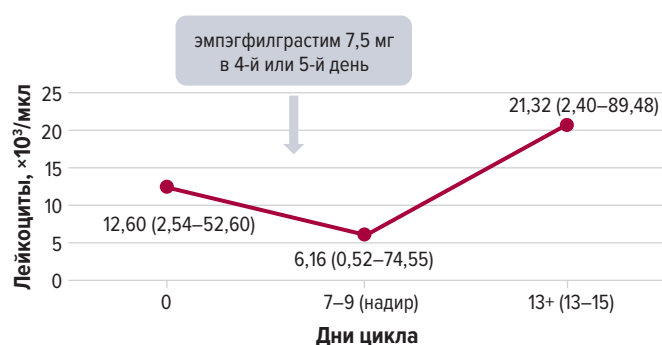


Рис. 1. Динамика снижения и восстановления числа лейкоцитов (медиана, диапазон) при первичной профилактике нейтропении эмпэгфилграстимом у пациентов с КЛХ, получавших интенсивную химиотерапию по модифицированной программе 6 циклов EACODD-14 ($n = 21$)

Fig. 1. The dynamics of loss and recovery of leukocyte counts (median, range) in primary prevention of neutropenia by empegfilgrastim in cHL patients who received intensive chemotherapy with a modified 6-cycle program EACODD-14 ($n = 21$)

У части больных, получавших эмпэгфилграстим, имел место кратковременный лейкоцитоз (лейкоциты до $52\text{--}89 \times 10^3/\text{мкл}$), однако гиперлейкоцитоза с превышением порога лейкоцитов $100 \times 10^3/\text{мкл}$ не зафиксировано ни в одном из 126 циклов. Гиперлейкоцитоз не сопровождался явлениями лейкостаза, что объясняется наличием механизма рецепторопосредованного протеолиза, когда восстановившиеся нейтрофилы разрушают эмпэгфилграстим. Это предотвращает риск гиперстимуляции миелопоэза [14, 24].

Уменьшение частоты лейкопении отразилось и на числе инфекционных эпизодов в группе пациентов, получавших эмпэгфилграстим. Снижение частоты лейкопении III–IV степени при использовании эмпэгфилграстима статистически значимо сопровождалось и уменьшением количества инфекционных осложнений до 5 % (в 6 из 121 цикла) по сравнению с 15 % (в 13 из 84 циклов) при применении филграстима ($p < 0,05$). Частота инфекционных эпизодов составила 28 % у пациентов, получавших эмпэгфилграстим, и 50 % — филграстим.

Угнетение не только миелоидного, но и других ростков кроветворения также было более выражено при использовании дискретной формы Г-КСФ.

Анемия оказалась вторым по частоте гематологическим осложнением. Концентрация гемоглобина перед началом противоопухолевого лечения у пациентов, получавших эмпэгфилграстим, была сниженной у большинства из них. В процессе противоопухолевого лечения анемия III–IV степени чаще фиксировалась в группе, получавшей дискретную форму Г-КСФ, — у 38 vs 57 % пациентов и в большем числе циклов, что в связи с выраженным гипоксемическим синдромом потребовало трансфузий большего количества доз эритроцитной взвеси большему числу больных (см. табл. 5, 6).

Тромбоцитопения отмечалась редко в обеих группах и не сопровождалась клиническими симптомами. Снижение уровня тромбоцитов до III–IV степени также было несколько чаще в контрольной группе.

В клинических рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO) подчеркивается еще одно преимущество пролонгированных форм Г-КСФ — это удобство использования и потому большая приверженность пациентов к лечению (консенсус 100 %; уровень доказательности V) [25, 26]. Это положение полностью относится ко всем интенсифицированным схемам с сокращенным интервалом, в т. ч. и к схеме EACODD-14. При проведении 14-дневных интенсифицированных циклов с сокращенным межцикловым интервалом и использовании дискретной формы Г-КСФ (филграстим) необходимость в посещении клиники или нахождении в стационаре достигает 9 дней и более: в первые 3 дня цикла для введения противоопухолевых препаратов, с 8-го по 13-й день для введения винкристина и последующего назначения филграстима с 9-го по 13-й день (возможно, больше при сохраняющейся нейтропении). При использовании эмпэгфилграстима число дней посещения клиники сокращается до 5: первые 3 дня цикла для введения противоопухолевых препаратов и эмпэгфилграстима на 4-й день, а затем однократно для введения винкристина на 8-й день цикла. Восстановление числа лейкоцитов на 13–15-й день происходит практически во всех циклах у всех пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ собственного клинического опыта по применению пролонгированной формы Г-КСФ эмпэгфилграстима в клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ показал следующее. При проведении интенсивной ХТ с сокращенным межцикловым интервалом по схемам EACOPP-14, EACODD-14 однократное введение пролонгированных форм Г-КСФ на 4-й или 5-й день цикла продемонстрировало свое преимущество перед введением дискретной формы на 9–13-й день цикла.

Использование пролонгированной формы Г-КСФ эмпэгфилграстима в интенсифицированной схеме EACODD-14 уменьшает частоту всех гематологических осложнений, в т. ч. частоту и длительность лейкопении и нейтропении III–IV степени. В результате уменьшается частота инфекционных осложнений, что позволяет проводить лечение без снижения дозы противоопухолевых препаратов в абсолютном большинстве циклов у большего числа пациентов с потенциальным повышением эффективности терапии. Сокращение числа дней посещения клиники с 9 до 5 является дополнительным преимуществом использования пролонгированных форм Г-КСФ при интенсивной ХТ первой линии по схеме EACODD-14 у больных с распространенными стадиями впервые диагностированной классической ЛХ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.А. Демина, член редакционной коллегии «Клиническая онкогематология. Фундаментальные

исследования и клиническая практика», не принимала участия в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.А. Демина, В.О. Саржевский, Н.Е. Мочкин, В.Я. Мельниченко, А.А. Спорник.

Сбор и обработка данных: А.А. Спорник, Н.С. Васильев, Е.А. Демина, В.О. Саржевский, Н.С. Шорохов.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: А.А. Спорник, Н.С. Васильев, Е.А. Демина, В.О. Саржевский, Н.С. Шорохов.

Подготовка рукописи: А.А. Спорник, Е.А. Демина, В.О. Саржевский.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008. 439 p.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. С. 25–40.
- [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, eds. Zlokachestvennyye novoo-brazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality.) Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Publ.; 2020. pp. 25–40. (In Russ)]
3. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3):70–5. doi: 10.1093/annonc/mdl181.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. С. 9–27.
- [Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. pp. 9–27. (In Russ)]
5. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(6):755–81. doi: 10.6004/jnccn.2020.0026.
6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer. 2006;106(10):2258–66. doi: 10.1002/cncr.21847.
7. Абрамов М.Е. Аспекты применения пегфилграстима при проведении химиотерапии пациентов с солидными опухолями. Фарматека. 2013;8(261):31–4. [Abramov ME. Aspects of the use of pegfilgrastim during chemotherapy in patients with solid tumors. Farmateka. 2013;8(261):31–4. (In Russ)]
8. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. Ann Hematol. 2008;87(4):277–83. doi: 10.1007/s00277-007-0399-y.
9. Багрова С.Г. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы в профилактике фебрильной нейтропении. Эффективная фармакотерапия. 2015;31:6–15.
- [Bagrova SG. Granulocyte colony-stimulating factors in the prevention of febrile neutropenia. Effektivnaya farmakoterapiya. 2015;31:6–15. (In Russ)]
10. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. N Engl J Med. 2006;354(19):2034–45. doi: 10.1056/NEJMra052706.
11. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 2011;47(1):8–32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013.
12. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol. 2010;21(5):248–51. doi: 10.1093/annonc/mdq195.

13. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) 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 PV, Burdaeva ON, Nichaeva MN, et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim) in patients with diagnosed breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy: results of a double-blind controlled phase III clinical study. *Sovremennaya onkologiya*. 2015;17(2):45–52. (In Russ)]
14. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. 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;14(1):29–35. doi: 10.1093/annonc/mdg019.
15. Yang B-B, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(5):295–306. doi: 10.2165/11586040-000000000-00000.
16. Weycker D, Malin J, Kim J, et al. Risk of hospitalization for neutropenic complications of chemotherapy in patients with primary solid tumors receiving pegfilgrastim or filgrastim prophylaxis: a retrospective cohort study. *Clin Ther*. 2009;31(5):1069–81. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.05.019.
17. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. 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;20(3):727–31. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.727.
18. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, 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.
19. Engert A, Bredenfeld H, Dohner H, et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica*. 2006;91(4):546–9.
20. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. и др. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОПП-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). *Клиническая онкогематология*. 2017;10(4):443–52. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452.
- [Demina EA, Leont'eva AA, Tumyan GS, et al. First-Line Therapy for Patients with Advanced Hodgkin's Lymphoma: Efficacy and Toxicity of Intensive EACOPP-14 Program (NN Blokhin National Medical Cancer Research Center Data). *Clinical oncology*. 2017;10(4):443–52. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452. (In Russ)]
21. Демина Е.А., Шорохов Н.С., Шпирко В.О. и др. Многоцентровой протокол по лечению первичных больных классической лимфомой Ходжкина, ЛХ-Россия-1. Первые предварительные результаты. Злокачественные лимфомы. Сборник тезисов постерной сессии XIX Российской конференции с международным участием. М., 2022. С. 25. [Demina EA, Shorokhov NS, Shpirko VO, et al. Multicenter protocol for the treatment of primary patients with classical Hodgkin lymphoma, "LKh-Rossiya-1". First preliminary results. *Zlokachestvennye limfomy. Sbornik tezisov posternoii sessii XIX Rossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* (Malignant lymphomas. Collection of abstracts of the poster session of the XIX Russian Conference with international participation). Moscow; 2022. pp. 25. (In Russ)]
22. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н. и др. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. *Современная онкология*. 2020;22(2):6–33. doi: 10.26442/18151434.2020.2.200132.
- [Demina EA, Tumyan GS, Moiseeva TN, et al. Hodgkin Lymphoma. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(2):6–33. doi: 10.26442/18151434.2020.2.200132. (In Russ)]
23. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
24. Novotny JR, Muller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: A clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol*. 2005;74(6):501–10. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00421.x.
25. Aapro M, Voccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3295–304. doi: 10.1007/s00520-017-3842-1.
26. 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.

