

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОГРАММ ДОЗОИНТЕНСИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Д.Л. Строяковский, И.В. Профатило, Г.Б. Стрельникова, Р.Г. Кулиев, Е.М. Ливанцова

Московская городская онкологическая больница №62

Теоретическое обоснование интенсификации химиотерапии (ХТ) стало основой для использования химиопрепаратов в более высоких дозах, сокращения интервалов между курсами лечения. В то же время токсическое воздействие цитостатиков на костный мозг является одним из наиболее значимых препятствий к интенсификации ХТ. Применение дозоинтенсивных схем в отсутствие поддержки препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) неизбежно приводит к возникновению у большинства пациентов глубокой нейтропении и развитию серьезных инфекционных осложнений.

В данной статье представлены результаты проспективного клинического исследования безопасности и эффективности программ высокодозовой ХТ при раке молочной железы, лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах, проведенного на базе ГКБ №62 Москвы в период с апреля по ноябрь 2007 г. В исследование включены 56 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет, получивших различные режимы высокодозовой ХТ (21 — с раком молочной железы; 30 — с лимфомой Ходжкина, 5 — с неходжкинскими лимфомами). Для стимуляции гемопоэза всем больным подкожно вводился отечественный рекомбинантный Г-КСФ Лейкостим®. По результатам данного исследования, проведение ХТ в высокодозовых режимах эффективно при лечении ряда злокачественных новообразований, а использование препарата Лейкостим® существенно повышает доступность современных методов лечения злокачественных новообразований для широкого круга пациентов. Возможности высокодозовой ХТ требуют тщательного изучения, а сам метод заслуживает дальнейшей разработки и пристального внимания российских онкологов.

Ключевые слова: дозоинтенсивная химиотерапия, взрослые, эффективность, Лейкостим

RESULTS OF A PROSPECTIVE CLINICAL STUDY OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF INTENSIVE-DOSE CHEMOTHERAPY PROGRAMS FOR MALIGNANCIES

D.L. Stroyakovsky, I.V. Profatilo, G.B. Strelnikova, R.G. Kuliyeu, E.M. Livantsova

Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two

The theoretical rationale for intensification of chemotherapy (CT) has become a basis for using of high-dose chemotherapy and for reducing of intervals between courses. At the same time, the toxic effect of cytostatics on bone marrow is one of the most critical deferent to the intensification of CT. The use of dose-intensive regimens, without supporting granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) preparations, inevitably results in the occurrence of severe neutropenia in most patients and the development of serious infectious complications.

This paper presents the results of the prospective clinical study of the safety and efficiency of intensive-dose CT programs for breast cancer, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, conducted at Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two in the period of April to November 2007. The study included 56 patients aged 18 to 72 years who received different intensive-dose CT, including 21 patients with breast cancer, 30 with Hodgkin's lymphoma, and 5 with non-Hodgkin's lymphoma. For hemopoietic stimulation, the Russian recombinant G-CSF preparation Leukostim® was subcutaneously injected for all the patients. According to results of this study, intensive-dose CT regimens are effective in treating a number of malignancies and the administration of Leukostim® substantially enhances the accessibility of current treatment for malignancies in a wide circle of Russian patients. The capacities of intense-dose CT require meticulous investigation and the method itself deserves further development and Russian oncologists' scrupulous attention.

Key words: intensive-dose chemotherapy, adults, efficiency, Leukostim

Введение

Важнейшим методом лечения онкологических больных является химиотерапия (ХТ). Зависимость противоопухолевого эффекта от дозы цитостатиков, частоты и режима ХТ была обоснована на математических моделях роста опухолевых клеток, данных, полученных в экспериментах, и подтверждена в клинических исследованиях. Предположение о влиянии дозы химиопрепарата на кинетику роста опухолевых клеток впервые было высказано Н.Е. Skipper в 1971 г. Он предложил важную концепцию логарифмической гибели клеток, в соответствии с которой определенная доза цитотоксического химиопрепарата убивает постоянную долю клеток опухоли. Математические модели роста опухолевых клеток были сформулированы в 1986 г. L. Norton и R. Simon [1, 2]. Их гипотеза заключается

в том, что увеличение плотности дозы при ХТ увеличивает шансы на уничтожение опухоли. В 1980-х годах E. Frei и G.P. Canellos [3] в экспериментах *in vitro* и на моделях животных показали, что увеличение дозы многих цитостатиков пропорционально усиливает тумороцидный эффект при различных новообразованиях, в том числе и при злокачественных лимфомах. В ряде случаев увеличение дозы позволяет преодолевать лекарственную резистентность. В.И. Каледин и соавт. [4] при изучении модели лимфосаркомы мышей линии СВА обнаружили дозозависимость противоопухолевого эффекта циклофосфида: путем электрофореза ДНК и морфологического исследования срезов опухоли было установлено, что степень апоптотической регрессии клеток опухоли и продолжительность ремиссии зависят от дозы циклофосфида.

Возможность повышения эффективности ХТ за счет интенсивности дозы (dose intensity), которая определяется как количество химиопрепарата, вводимого в единицу времени, была показана при ряде опухолей детского возраста, гематологических новообразованиях (лейкозы, множественная миелома, лимфомы) [5–7]. Для ХТ с уменьшением интервалов между введениями используется термин «dose-dense chemotherapy» ХТ с сокращенными интервалами, или уплотненная (плотнодозовая) ХТ. Предполагается, что при повышении частоты введения препаратов и уменьшении временного интервала между введениями (в течение которого опухоль способна возобновить свой рост) будет увеличен цитотоксический эффект препарата.

Теоретическое обоснование интенсификации ХТ явилось основой для использования химиопрепаратов в более высоких дозах, сокращения интервалов между проведенными курсами. Это позволило значительно улучшить результаты лечения ряда злокачественных новообразований. В то же время цитостатики не обладают специфичностью действия и кроме опухолевых клеток-мишеней поражают и здоровые ткани организма. Токсическое воздействие цитостатиков на костный мозг, приводящее к подавлению его кроветворной функции, снижению числа клеточных элементов крови, является одним из наиболее значимых. В частности, уменьшается число нейтрофильных лейкоцитов, играющих ключевую роль в противоинфекционной защите организма. Развитие нейтропении нередко приводит к возникновению тяжелых и быстротекущих инфекций. Ее глубина и длительность определяют риск появления инфекционных осложнений у пациентов, получивших противоопухолевую терапию [8]. Кроме того, развитие нейтропении обуславливает необходимость редукции доз цитостатиков, увеличения интервалов между курсами, что в свою очередь приводит к снижению эффективности ХТ.

Существующие механизмы регуляции гемопоэза позволяют осуществлять постоянную замену разрушающихся элементов крови, а также оперативно изменять продукцию определенных клеток в ответ на стрессорные ситуации. Одной из важнейших составляющих механизма регуляции гемопоэза является взаимодействие гемопоэтических факторов роста, или гемоцитокинов, на стволовые клетки. Однако при проведении цитостатической ХТ резерв эндогенных цитокинов не всегда достаточен для адекватного и быстрого восстановления гемопоэза. В ряде случаев, особенно у пожилых и ослабленных пациентов, отмечаются снижение продукции эндогенных цитокинов, а также неадекватный ответ клеток-предшественников гемопоэза на стимуляцию эндогенными гемопоэтическими факторами. Важнейшим фактором, регулирующим образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга, является гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), продуцируемый макрофагами, фибробластами и нейтрофилами. Г-КСФ — гликопротеин с молекулярной массой 18–22 кД, который, взаимодействуя с рецепторами на поверхности гемопоэтических клеток, стимулирует дифференцировку костномозговых предшественников. Он также регулирует некоторые функции зрелых нейтрофилов, включая хемотаксис, миграцию и образование супероксидов.

Эти эффекты лежат в основе многократно показанной способности экзогенного Г-КСФ уменьшать продолжительность и тяжесть постхимиотерапевтической нейтропении. Оказывая такое действие, он может достоверно уменьшить частоту и тяжесть нейтропенических инфекций, тем самым снижая заболеваемость и затраты на лечение [9, 10]. Использование рекомбинантных Г-КСФ при проведении интенсивной ХТ (эскалация доз, уменьшение интервалов между курсами) позволило сократить сроки восстановления гемопоэза, снизить частоту инфекционных осложнений [11, 12].

В значительной мере распространение Г-КСФ в онкологической практике способствовало появлению и развитию такого метода, как плотнодозовая ХТ. Применение дозоинтенсивных схем в отсутствие поддержки препаратами Г-КСФ неизбежно ведет к возникновению у большинства пациентов глубокой нейтропении и развитию на этом фоне серьезных инфекционных осложнений, так как гемопоэз не успевает восстановиться в более короткий срок. В связи с этим все протоколы дозоинтенсивной ХТ предусматривают назначение препаратов Г-КСФ после введения химиопрепаратов. Это позволяет предотвратить развитие инфекционных осложнений и начать следующий цикл ХТ в запланированный срок. Несмотря на многочисленные клинические исследования II–III фазы, подтверждающие эффективность схем плотнодозовой ХТ, этот метод пока не получил широкого распространения в отечественной онкологической практике. Проведенное нами проспективное клиническое исследование безопасности и эффективности программ плотнодозовой ХТ при раке молочной железы (РМЖ), лимфоме Ходжкина (ЛХ) и неходжкинских лимфомах (НХЛ) стало одним из первых в России исследований в данной области.

Материалы и методы

В исследование, проведенное на базе ГКБ №62 в период с апреля по ноябрь 2007 г., были включены 56 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет, получивших различные режимы плотнодозовой ХТ. Лечение было назначено 21 больному с диагнозом РМЖ, 30 — с ЛХ и 5 — с диффузной В-крупноклеточной НХЛ. Протоколы терапии, использованные при различных заболеваниях, представлены в табл. 1.

Для стимуляции гемопоэза всем больным подкожно вводился отечественный рекомбинантный Г-КСФ Лейкостим® (международное непатентованное название — филграстим, производитель ЗАО «Биокад», Россия), являющийся аналогом оригинального препарата Нейпоген® («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария). При проведении плотнодозовой ХТ по протоколу AC-14 Лейкостим® вводили с 3-го по 9-й день в дозе 5 мкг/кг подкожно, по протоколам BEACOPP-14, СНОЕР-14, R-СНОЕР-14 — с 9-го по 13-й дни в дозе 5 мкг/кг подкожно.

Результаты исследования

Лечение по протоколу AC-14 получила 21 пациентка с метастатическим РМЖ (II стадии — 2 больные, III стадии — 15, IV стадии — 4). В общей сложности было проведено 88 циклов терапии.

30 пациентов получали ХТ по протоколу BEACOPP-14 (ЛХ II стадии — 6 человек, III стадии — 11

и IV — 13). Общее число циклов по данному протоколу составило 228.

По протоколу СНОЕР-14 получали ХТ 4 больных (с НХЛ III стадии — 1 и IV стадии 3 пациента). Всего по данному протоколу было проведено 28 циклов терапии.

Один пациент с НХЛ III стадии получил 4 курса терапии по протоколу R-СНОЕР-14 (табл. 2).

Терапия в соответствии с протоколом AC-14 хорошо переносилась, снижение уровня нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ было отмечено при проведении 28 курсов (31,8%), в том числе у 4 (4,5%) пациенток число нейтрофилов было $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$. Однако длительность глубокой нейтропении не превышала 1–2 дней и ни в одном случае не сопровождалась развитием фебрильной нейтропении (табл. 3).

Проведение курсов BEACOPP-14 на фоне введения лейкостима в дозе 300 мг/сут с 9-го по 13-й дни цикла позволило избежать у большинства пациентов развития глубокой лейкопении. При назначении 97 курсов (42,5% пациентов) снижения уровня лейкоцитов (нейтрофилов) ниже нормы не отмечалось, лейкопения I–II степени была зафиксирована в 31,1% ($n=70$) случаев, III–IV степени — в 26,7% ($n=61$). Лейкопения IV степени, сопровождавшаяся нейтропенией < 500 клеток в микролитре, отмечалась у 8 (12,7%) больных при проведении 29 курсов. Длительность нейтропении IV степени составила от 2 до 7 (медиана — 5) дней (см. табл. 3).

Тяжелые инфекционные осложнения (сепсис, пневмония) нейтропении возникли после проведения 6 курсов (2,6% пациентов): у 1 больного была диагностирована пневмоцистная пневмония, у 4 — грибковая, у 1 — бактериальная. У 1 пациента диагностирована тяжелая пиодермия. Ни один больной не погиб от инфекционных осложнений.

Негематологическая токсичность проявлялась тошнотой, рвотой, развитием периферической нейтропатии. Однако ни в одном из случаев данные явления не привели к увеличению интервалов между курсами и не потребовали отмены терапии. У 1 пациента после проведения 4-го курса BEACOPP-14 наблюдалась выраженная кожная реакция, расцененная как проявление токсичности блеомицина, в дальнейшем препарат не назначался.

Нейтропения III–IV степени выявлена при проведении 16 курсов (50% больных) ХТ по протоколам СНОЕР-14 и R-СНОЕР-14 (после 4 курсов отмечалась фебрильная нейтропения, не сопровождавшаяся клинически документированной инфекцией — 14,2%), что отражено

Таблица 1. Протоколы плотнодозовой терапии

День введения	Название препарата	Дозировка, мг/м ²
PMЖ — AC-14		
1-й	Доксорубин	60
1-й	Циклофосфамид	600
ЛХ BEACOPP-14		
1-й	Циклофосфан	650
1-й	Доксорубин	25
1–3-й	Этопозид	100
1–7-й	Прокарбазин	100
1–7-й	Преднизолон	60
8-й	Винкристин	1,4
8-й	Блеомицин	10
НХЛ СНОЕР-14		
1-й	Доксорубин	60
1-й	Винкристин	1,4
1-й	Циклофосфамид	750
1–3-й	Этопозид	100
1–5-й	Преднизолон	60
НХЛ R-СНОЕР-14		
1-й	Ритуксимаб	375
2-й	Циклофосфамид	750
2-й	Доксорубин	50
2-й	Винкристин	1,4
2–4-й	Этопозид	100
2–6-й	Преднизолон	60

в табл. 3. Во всех случаях длительность нейтропении III–IV степени не превышала 3 дней. Негематологическая токсичность при проведении режимов AC, СНОЕР-14 и R-СНОЕР-14 проявлялась развитием алопеции различной степени у большинства больных. Кроме того, у больных, получавших СНОЕР-14 и R-СНОЕР-14, в 17,2% случаев ($n=5$) зафиксировано развитие периферической нейропатии III степени.

При оценке эффективности терапии в режиме AC-14 у пациенток с диагнозом PMЖ полная ремиссия была констатирована в 33% случаев ($n=7$), частичная ремиссия — в 38% ($n=8$); табл. 4. Таким образом, общая эффективность терапии составила 71%. При лечении по протоколу BEACOPP-14 ответ на лечение наблюдался у 100% пациентов. При этом у 24 (80%) больных достигнута полная ремиссия, у 6 (20%) — частичная.

При проведении ХТ по протоколу СНОЕР-14 у 1 (25%) пациента наблюдался полный ответ, у 2 (50%) —

Таблица 2. Распределение пациентов по нозологиям и числу проведенных циклов

Схема лечения	Стадия	Число пациентов	Число циклов ХТ 48	Всего пациентов
РМЖ				
AC-14	II	2	2	21
	III	15	15	
	IV	4	3	
ЛХ				
BEACOPP-14	II	6	2	30
	III	11	—	
	IV	13	—	
НХЛ				
СНОЕР-14	III	1	1	3
	IV	3	—	
R-СНОЕР-14	III	1	1	1

Таблица 3. Частота развития глубокой нейтропении при проведении плотнодозовой ХТ

Протокол плотнодозовой ХТ	проведенных по данному протоколу	Число курсов, осложнившихся развитием нейтропении		
		III степени	IV степени	тяжелой нейтропенической инфекции
АС-14	88	24 (27,3)	4 (4,5)	0
ВЕАСОРР-14	228	32 (14,0)	29 (12,7)	7 (12,7)
СНОЕР-14 R-СНОЕР-14	32	12 (37,5)	4 (12,5)	5 (12,5)

Примечание. В скобках представлен процент больных.

частичный, у 1 (25%) больного имело место прогрессирование заболевания. Общая частота объективного клинического ответа составила 75%. При проведении терапии по схеме R-СНОЕР-14 у пациента была получена полная ремиссия.

Обсуждение

Основанием для нашей работы послужили научные исследования, продемонстрировавшие, что интенсификация ХТ, в частности, сокращение интервалов между курсами, приводит к большей противоопухолевой активности в отношении ряда солидных и гематологических новообразований. Особенно это касается таких опухолей, как РМЖ, ЛХ, НХЛ.

Эффективность плотнодозовой ХТ при РМЖ была продемонстрирована в большом рандомизированном исследовании Международной группы-9741, проведенном M.L. Citron и соавт. [13], включавшем 2005 больных. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: в 1-й группе проводилось 4 курса ХТ доксорубицином в дозе 60 мг/м², затем 4 курса ХТ паклитакселом — 175 мг/м², далее — циклофосфамидом в дозе 600 мг/м² с интервалом в 21 день; во 2-й группе больные получали аналогичную ХТ, но с интервалом в 14 дней; в 3-й группе проводили 4 курса ХТ доксорубицином в дозе 60 мг/м² в комбинации с циклофосфамидом — 600 мг/м², затем 4 курса лечения паклитакселом — 175 мг/м² с интервалом в 21 день; в 4-й группе назначалась ХТ, аналогичная таковой в 3-й группе, но с интервалом в 14 дней. Пациенткам, которые получали ХТ с короткими интервалами, назначался колониестимулирующий фактор (филграстим) с 3-го по 11-й день каждого цикла. Средний период наблюдения — 36 мес. Четырехлетняя безрецидивная выживаемость составила 82% для режима ХТ с укорочением интервалов и 75% — для остальных режимов. Различий в общей и безрецидивной выживаемости в группах с последовательным и чередующимся режимом отмечено не было.

В наше исследование были включены пациентки с различными стадиями метастатического РМЖ, кото-

рым проводилась поли-ХТ по схеме АС-14. Несмотря на то что большинство (19/90%) больных, включенных в исследование, имели III и IV стадии заболевания, эффективность проведенной терапии была высокой и составила 71% (33% полных ремиссий и 38% — частичных). Лечение переносилось без выраженной токсичности и, несмотря на наличие у части больных нейтропении III и IV степени, длительность ее была незначительной и ни в одном случае не наблюдалось признаков нейтропенической инфекции.

Влияние соблюдения плотнодозового режима показано во многих исследованиях по изучению эффективности терапии ЛХ. По данным M. Sieber и соавт. [14], применение данной схемы привело к наступлению полной ремиссии у 94% пациентов (выживаемость — 97% при среднем сроке наблюдения 34 мес). A. Engert и соавт. [15] провели мультицентровое рандомизированное открытое обсервационное исследование применения схемы ВЕАСОРР-14 совместно с назначением пегфилграстима у пациентов с ЛХ IIB—IV стадии. Все больные ($n=41$) получали ХТ по схеме ВЕАСОРР каждые 14 дней. Пациенты в случайном порядке были распределены на 2 группы и, наряду с плотнодозовой ХТ, принимали пегфилграстим в дозе 6 мг однократно на 4-й либо 8-й день цикла. К концу исследования частота ответа у больных из обеих групп составила не менее 85%, к концу периода наблюдения — 89%, при этом у 23 пациентов наблюдалась полная (85%), а у 1 (4%) — частичная ремиссия.

В наше исследование были включены пациентки с ЛХ IIB—IIIB стадии при наличии факторов неблагоприятного прогноза. Однако проведение терапии в режиме ВЕАСОРР-14 позволило достичь противоопухолевого эффекта у всех больных. При этом у 24 (80%) пациентов достигнута полная ремиссия, у 6 (20%) — частичная. При высокой противоопухолевой активности терапия хорошо переносилась. Негематологическая токсичность была незначительной. Назначение

Лейкостима позволило избежать у большинства пациентов развития глубокой лейкопении. Тем не менее нейтропении III—IV степени отмечалась в 26,7% случаев (при проведении 61 курса), снижение нейтрофилов <500 клеток в микролитре выявлено у 8 больных при проведении 29 курсов, что составило 12,7%. Частота тяжелых инфекционных осложнений была крайне незначительной (2,6%)

Таблица 4. Эффективность терапии

Протокол плотнодозовой ХТ	Частота ответа на ХТ	
	полная ремиссия, n (%)	частичная ремиссия, n (%)
АС-14	7 (33)	8 (38)
ВЕАСОРР-14	24 (80)	6 (20)
СНОЕР-14	1 (25)	2 (50)
R-СНОЕР-14	1 (100)	0

ДЕРЖИМ КУРС НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ



Первый российский Г-КСФ

- Первый российский Г-КСФ – от субстанции до упаковки
- Производство по стандартам GMP
- Доказанные эффективность и безопасность
- Удобство применения: разнообразие дозировок и упаковок
- Уникальная дозировка 150 мкг для применения у детей
- Доступная цена
- Специальные программы для пациентов



Горячая линия 8 800 200 08 16

www.leucostim.ru

 **Биокад**
ФАРМАКЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Регистрационный номер N/ЛС-002011 от 15.09.2006

и ни один больной не умер по причинам, связанным с лечением.

Использование схем терапии в плотноразовых режимах оказалось также эффективным при НХЛ. Одной из наиболее эффективных схем при данной нозологии является СНОР-14. По данным М. Balzarotti и соавт. [16], при проведении ХТ по данному протоколу с назначением филграстима с 7-го по 12-й день у 74% больных была достигнута полная ремиссия; общая выживаемость составила 86% при среднем сроке наблюдения 1 год.

В нашем исследовании у больных с НХЛ назначалось лечение по схемам СНОР-14 и R-СНОЕР-14. Эффективность при назначении СНОР-14 составила 75% (25% — полная ремиссия, 50% — частичная). При проведении терапии по схеме R-СНОЕР-14 у 1 пациента получена полная ремиссия. Лечение хорошо переносилось, несмотря на то что после проведения 50% курсов отмечалась нейтропения III—IV степени, длительность ее была не более 3 дней и ни в одном случае не осложнилась тяжелыми инфекционными проявлениями.

Таким образом, как показало наше исследование, проведение ХТ в плотноразовых режимах является высокоэффективным методом при лечении ряда злокачественных новообразований: АС-14 при РМЖ, ВЕАСОРР-14 при ЛХ, СНОР-14 — при НХЛ. Вне всякого сомнения, решающее значение для проведения

дозоинтенсивной ХТ имеет доступность препаратов Г-КСФ. В нашем исследовании для стимуляции гемопоэза использовался отечественный препарат Лейкостим®. При аналогичной эффективности препаратов Нейпоген® и Лейкостим® последний обладает значительно более низкой стоимостью. В фармакоэкономическом исследовании, проведенном в 2007 г. специалистами Московской медицинской академии и Гематологического научного центра РАМН, было показано, что использование Лейкостима® позволяет сделать схему ВЕАСОРР-14 наиболее оптимальной для терапии ЛХ с позиций фармакоэкономики [17]. Ввиду этого применение препарата Лейкостим®, более дешевого по сравнению с оригинальным препаратом и не уступающего ему по показателям безопасности и эффективности, существенно повышает доступность современных высокоэффективных методов лечения злокачественных новообразований для широкого круга российских пациентов.

Полученные нами данные по безопасности и эффективности схем ХТ ВЕАСОРР-14 и АС-14 совпадают с результатами зарубежных исследований и могут служить основанием для назначения их в качестве терапии 1-й линии при ЛХ и метастатическом РМЖ соответственно. Возможности метода плотноразовой ХТ требуют тщательного изучения, а сам метод заслуживает дальнейшей разработки и пристального внимания российских онкологов.

Л и т е р а т у р а

1. Skipper H.E. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. *Cancer* 1971;28:1479—99.
2. Norton L., Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986;70:163—9.
3. Frei E., Canellos G.P. Dose, a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1986;69:585—94.
4. Каледин В.И., Николин В.П., Тимофеева О.А. и др. Апоптозопосредованная регрессия перевиваемой лимфосаркомы LS мышей линии СВА при моно- и полихимиотерапии. *Экспер онкол* 2002;24(1):55—8.
5. Blume K.G., Thomas E.D. A review of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:1—12.
6. Gutierrez-Delgado F., Maloney D.G., Press O.W. et al. Autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: comparison of radiation-based and chemotherapy-only preparative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:455—61.
7. Gutierrez-Delgado F., Maloney D.G., Holmberg L.A. et al. Autologous stem cell transplantation for patients with Hodgkin's disease, a comparison of two high-dose chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:279—85.
8. Bodey G.P., Buckley Y., Sathe Y.S. et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328—40.
9. Crawford J., Ozer H., Stoller R. et al. Reduction in the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with small cell lung cancer by granulocyte colony-stimulating factor (R-met G-CSF). *N Engl J Med* 1991;325:164—71.
10. Welte K., Reiter A., Mempel K. et al. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte-colony stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996;87(8):3143—50.
11. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29A:319—24.
12. Duhrsen U., Villeval J.L., Boyd J. et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988;72:2074—81.
13. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer. First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1431—9.
14. Sieber M., Bredenfeld H., Josting A. et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1734—9.
15. Engert A., Bredenfeld H., Döhner 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. *J Haematologica* 2006;91(4):546—9.
16. Balzarotti M., Spina M., Sarina B. et al. Intensified CHOP regimen in aggressive lymphomas: maximal dose intensity and dose density of doxorubicin and cyclophosphamide. *J Ann Oncol* 2002;13(9):1341—6.
17. Толкушин А.Г., Куликов А.Ю., Ягудина Р.И., Моисеева Т.Н. Сравнение оригинального препарата филграстим (Нейпоген) с российским воспроизведенным препаратом (Лейкостим) для профилактики и лечения нейтропении на фоне цитостатической полихимиотерапии больных с продвинутыми стадиями лимфогранулематоза: анализ «затраты-эффективность» и «минимизация затрат». М.: ММА им. И.М. Сеченова, ГНЦ РАМН, 2008.