

тромботическая микроангиопатия, ранний рецидив заболевания. Курсы азациитидина с профилактической целью получили 7 пациентов с ОМЛ высокого риска. Из них 6 женщин и 1 мужчина, с медианой возраста 36,7 лет (диапазон: 20–50 лет). Терапию азациитидином начинали после восстановления кроветворения в среднем на Д+85 (диапазон: 40–121 день), при отсутствии тяжелых инфекционных и других осложнений. Препарат назначали по схеме 35 мг/м<sup>2</sup> подкожно в течение 5–7 суток, каждые 28 дней, медиана 8 курсов. В 3 случаях азациитидин комбинировали с инфузией донорских лимфоцитов (DLI – donor lymphocyte infusion).

## Результаты

Все больные, получавшие азациитидин, на момент исследования живы. У 6 из них сохраняется ремиссия заболевания. Перед назначением азациитидина полное донорское кроветворение имели 2 пациента, у 1 полный донорский химеризм достигнут через 2 месяца терапии, у 4 отмечался смешанный донорский химеризм. У 1 из них возник поздний рецидив заболевания после 3 курсов азациитидина, в настоящее время он получает противорецидивную химиотерапию (ХТ).

## Клинический случай

Пациентка Т., 22 лет, ОМЛ, t(8;21), ПР 3 неродственная аллоТГСК выполнена в марте 2016 г. Интервал от начала лечения до аллоТГСК составил 27 мес. Профилактическое введение азациитидина начато на +56 день после аллоТГСК в дозе 35 мг/м<sup>2</sup> каждые 5 дней 28 дневного цикла №6, терапия закончена в октябре 2016 г. Мониторинг общего и линейного химеризма проводился в дни +30, +56, +84, +119, +147, +174 и +360 и показал наличие стойкого полного донорского кроветворения. Ремиссия заболевания подтверждена результатами миелограммы. Однако, на Д+414 выявлен поздний рецидив-3 заболевания (в миелограмме 30% бластов), снижение общего донорского химеризма (41,3% собственных клеток). С целью достижения ремиссии – 4 проведен курс FLAG

с DLI. Восстановление лейкоцитов отмечалось на +25 сутки после ХТ. Достижение ремиссии-4 подтверждено результатами миелограммы, молекулярным исследованием. С июня по июль 2017 г. проведено два 5-дневных курса азациитидина 75 мг/м<sup>2</sup> с DLI в возрастающей дозе, после чего достигнут полный донорский химеризм. В течение последующего года пациентка получила суммарно 12 курсов азациитидина 75 мг/м<sup>2</sup> с эскалацией дозы донорских лимфоцитов. У больной сохраняется полная клинико-гематологическая и молекулярная ремиссия заболевания. Планируется продолжить профилактическое введение донорских лимфоцитов в монорежиме. Учитывая небольшую группу пациентов (7 человек), оценка эффективности терапии азациитидином преждевременна. Медиана наблюдения составила 408 дней. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении азациитидина были периферические цитопении 1 степени, не требующие отмены препарата или коррекции дозы. Среди негематологических побочных эффектов отмечались реакции в месте инъекции, тошнота, диарея и слабость, в большинстве случаев не выходявшие за пределы I–II степени токсичности.

## Заключение

Принимая во внимание положительный опыт применения препарата у пациентов с ОМЛ высокого риска после алло-ТГСК, терапия азациитидином представляется перспективной опцией как для профилактики рецидивов, так и в целях достижения повторных ремиссий заболевания. Для оценки влияния азациитидина, в том числе в сочетании с DLI, на безрецидивную и общую выживаемость требуется дальнейшее накопление клинического опыта.

## Ключевые слова

Острый миелобластный лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, азациитидин, химеризм, инфузия донорских лимфоцитов.

# Clinical and pharmacoeconomic analysis of pegylated and non-pegylated forms of colony-stimulating factors after autologous transplantation of hematopoietic stem cells in patients with lymphoproliferative diseases

Diana D. Ivanova, Vladislav O. Sarzhevsky, Vladimir Y. Melnichenko, Nikita E. Mochkin, Yulia N. Dubinina, Elena G. Smirnova, Dina S. Kolesnikova, Anna E. Bannikova

National N. I. Pirogov Medical Surgical Center, Russian Ministry of Health, Moscow

Contact: Dr. Diana D. Ivanova  
E-mail: 4842931@mail.ru

## Introduction

High-dose chemotherapy (HDCT) with autologous transplantation of peripheral hematopoietic stem cells (auto-

H SCT) is complicated by development of the grade IV hematologic toxicity. Among complications in this treatment, the most frequent are infectious conditions. The duration of grade IV neutropenia correlates with the development of se-

vere infectious complications, which can cause death in the early posttransplant period. The use of colony-stimulating factors (CSF) reduces the duration of neutropenia as well as of developing infectious complications. The aim of the study is to evaluate and compare the efficacy, safety and pharmacoeconomic parameters of two forms of CSF, filgrastim and its pegylated form for stimulation leukopoiesis after auto-HSCT in the patients with lymphoproliferative diseases.

## Materials and methods

The study included 100 patients: 39 with Hodgkin's lymphoma, 18 with non-Hodgkin's lymphomas, 42 with multiple myeloma, 1 acute promyelocytic leukemia; 51 women, 49 men. The median age was 43 years (18-72) (Table 1). The conditioning regimens were Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>, Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>, BeEAC, CBV, BEAM, Cytarabine + Melphalan. The patients were randomized into 2 groups: 1 group – patients who received pegylated form of CSF (PEG-CSF) (n=52), 2 group – patients with non-pegylated form of CSF (n=48). Stimulation of leukopoiesis was initiated on D+4. G-CSF was administered daily at dose of 5 µg/kg/day until the release of agranulocytosis (WBC = 3.0x10<sup>9</sup> cells/L). PEG-CSF was administered once in dose of 6 mg (D+4). The pharmacoeconomic analysis included a comparison of economic evaluation of PEG-CSF treatment *versus* non-pegylated CSF therapy. Costs for PEG-CSF or CSF administered to the appropriate patient in the posttransplant period were taken into account.

**Table 1. General clinical characteristics of patients**

Number of patients in group	100
Age, median (interval), years	43 (18-72)
Men, abs. (%)	49 (49)
Women, abs. (%)	51 (51)
Non-Hodgkin's lymphomas, abs. (%)	18 (18)
Hodgkin Lymphoma, abs. (%)	39 (39)
Multiple myeloma, abs. (%)	42 (42)
Acute promyelocytic leukemia, abs. (%)	1 (1)

**Table 2. Comparative analysis of PEG-CSF and CSF**

	Group CSF	Group PEG-CSF	t-value.	p
Age, years (median)	43	41.5	0.12	0.9
The number of transplanted CD34 + million/kg, median	2.59	2.65	0.13	0.86
Days of agranulocytosis (median)	7	8	-0.93	0.35
Day (after TSCC) of the marrow recovery agranulocytosis (median)	11	10	2.17	0.03
Day (after TSCC) of febrile neutropenia	4	5	-1.18	0.23
Patients with neutropenic fever, abs. (%)	34 (34%)	40 (40%)	0.63	0.52
Days of thrombocytopenia below 20x10 <sup>9</sup> /L (median)	4	5	-1.42	0.15
Level of maximum decrease in hemoglobin	95	86	3.34	0.001
Number of pre-transplantation chemotherapy lines	2	2	-1.3	0.19
Duration of hospitalization	22	22	-0.46	0.64

## Results

Comparative clinical analysis of the use of CSF and PEG-CSF was performed using the following parameters: age, number of pre-transplantation chemotherapy lines, number of transplanted CD34 + (mio cells/kg), hemopoiesis recovery, presence of infectious complications (neutropenic fever), duration of hospitalization (Table 2).

Significant differences were obtained by the rate of recovery of leukocyte count (in 1<sup>st</sup> group, the yield from agranulocytosis was registered significantly earlier). But in the 2<sup>nd</sup> group, the inhibition of the erythroid line was significantly less. There were no significant differences in other analyzed parameters. Pharmacoeconomic analysis showed that the median amount of money used to purchase PEG-CSF, administered for the treatment of one patient, was 49,042.73 rubles, and for the CSF was 36180.63 rubles. (p < 0, 05) (Table 3) .

## Conclusion

There were no significant differences in the clinical analysis of the use of pegylated and non-pegylated forms of colony-stimulating factors. Pharmacoeconomic analysis revealed the advantage of non-pegylated form of CSF over PEG-CSF.

## Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, autologous, colony stimulating factor, pegylated form, efficiency, pharmacoeconomics.

Table 3. Results of the cost analysis for the prevention and treatment of febrile neutropenia per 1 person after autograft

PEG-CSF for treatment of 1 patient, Rub.	CSF for treatment of 1 patient, Rub.	p
49042.73	36180.63	<0.05

## Клинический и фармакоэкономический анализ использования пегилированной и непегилированной форм колониестимулирующих факторов для стимуляции лейкопоза после аутологичной трансплантации периферических гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Диана Д. Иванова, Владислав О. Саржевский, Владимир Я. Мельниченко, Никита Е. Мочкин, Юлия Н. Дубинина, Елена Г. Смирнова, Дина С. Колесникова, Анна Е. Банникова

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

### Введение

Проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) осложняется развитием гематологической токсичности IV степени. Среди осложнений при проведении данного лечения наиболее частым являются инфекционные. Длительность нейтропении IV степени коррелирует с развитием тяжелых инфекционных осложнений, которые могут стать причиной летального исхода в раннем посттрансплантационном периоде. Применение колониестимулирующих факторов (КСФ) снижает длительность нейтропении и риск развития инфекционных осложнений, а также сокращает пребывание пациента в специализированном отделении стационара. Цель исследования оценить и сравнить эффективность и безопасность двух форм КСФ, филграстима и его пегилированной формы, для стимуляции лейкопоза при проведении ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, а также определить наиболее предпочтительную с точки зрения фармакоэкономического анализа форму КСФ.

### Материалы и методы

В исследование включено 100 больных: 39 – с лимфомой Ходжкина, 18 – с неходжкинскими лимфомами, 42 – с множественной миеломой, 1 – острый промиелоцитарный лейкоз; 51 – женщина, 49 – мужчин. Медиана возраста составила 43 года (18-72) (табл. 1). Кондиционирование проводилось по схемам алкеран 200 мг/м. кв., алкеран 140 мг/м. кв., ВЕАС, СВВ, ВЕАМ, цитарабин+мелфалан. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1 группа – пациенты, получающие пегилированную форму КСФ (ПЕГ-КСФ) (n=52), 2 группа – пациенты, получающие непегилированную форму КСФ (n=48). Стимуляцию лейкопоза начинали на Д+4. Г-КСФ вводили ежедневно в дозе 5 мкг /кг/день до выхода из агранулоцитоза (WBC=3,0x10 в 9 ст./л ). ПЕГ-КСФ

Таблица 1. Общая клиническая характеристика больных

Число больных в группе	100
Возраст, медиана (интервал), лет	43 (18-72)
Мужчины, абс. (%)	49 (49)
Женщины, абс. (%)	51 (51)
Неходжкинские лимфомы, абс. (%)	18 (18)
Лимфома Ходжкина, абс. (%)	39 (39)
Множественная миелома, абс. (%)	42 (42)
Острый промиелоцитарный лейкоз, абс. (%)	1 (1)

вводили однократно в дозе 6 мг (на Д+4). Фармакоэкономический анализ включал сопоставление относительной экономической оценки ПЕГ-КСФ и непегилированной формы КСФ. Учитывались затраты на ПЕГ-КСФ или КСФ, которые вводились соответствующему пациенту в период после выполнения ауто-ТГСК.

### Результаты

Сравнительный клинический анализ использования КСФ и ПЕГ-КСФ проводился по следующим параметрам: возраст, число линий предтрансплантационной химиотерапии, количество трансплантированных CD34+ млн/кг, показатели восстановления гемопоэза, наличие инфекционных осложнений (нейтропеническая лихорадка), длительность госпитализации (табл. 2). Значимые отличия были получены по скорости восстановления уровня лейкоцитов (у пациентов из группы ПЕГ-КСФ выход из агранулоцитоза регистрировался значительно раньше). Но в группе КСФ угнетение эритроидного ростка было значительно меньше. Достоверных отличий по другим анализируемым параметрам получено не было.

Фармакоэкономический анализ показал, что медиана суммы денежных средств, использованных для приоб-

ретенция ПЕГ-КСФ, вводимых для лечения одного больного, составила 49042,73 руб., а для КСФ 36180,63 руб. ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

## Выводы

При клиническом анализе применения пегилированной и неpegилированной форм колониестимулирующих факторов существенных отличий не выявлено. Фармакоэкономический анализ выявил преимущество неpegилированной формы КСФ над ПЕГ-КСФ.

## Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная, колониестимулирующий фактор, пегилированный, эффективность, фармакоэкономика.

Таблица 2. Сравнительный анализ ПЕГ-КСФ и КСФ

	Группа КСФ	Группа ПЕГ-КСФ	t-знач.	p
Возраст, годы (медиана)	43	41,5	0,12	0,9
Количество трансплантированных CD34+ млн/кг, медиана	2,59	2,65	0,13	0,86
Дни агранулоцитоза (медиана)	7	8	-0,93	0,35
День (после ТГСК) выхода из агранулоцитоза (медиана)	11	10	2,17	0,03
День (после ТГСК) возникновения фебрильной нейтропении	4	5	-1,18	0,23
Пациенты с нейтропенической лихорадкой, абс. (%)	34 (34%)	40 (40%)	0,63	0,52
Дни тромбоцитопении ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ (медиана)	4	5	-1,42	0,15
Уровень максимального снижения гемоглобина	95	86	3,34	0,001
Число линий предтрансплантационной химиотерапии	2	2	-1,3	0,19
Длительность госпитализации	22	22	-0,46	0,64

Таблица 3. Результаты анализа затрат на профилактику и лечение фебрильной нейтропении на 1 человека после ауто-ТГСК

ПЕГ-КСФ для лечения 1 пациента, руб.	КСФ для лечения 1 пациента, руб.	p
49042,73	36180,63	<0,05

# Epidemiological features and efficacy of treatment in HIV-associated lymphomas

Maria A. Kolesnikova, Irina N. Nechunaeva, Marina O. Popova, Tatiana I. Pospelova

Hematology and Transfusiology Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Contact: Dr. Maria A. Kolesnikova

E-mail: marija.com.ka@mail.ru

## Introduction

HIV-infected patients are at high risk for cancer. The number of patients with NHL among HIV+ individuals is 5.6% per year, compared with 0.015% of the general population [1]. Risk of Hodgkin's lymphoma in HIV-infected patients is higher in 33 times than the general population, according to studies announced at the 22<sup>nd</sup> International AIDS Conference (AIDS 2018). Antiretroviral therapy (ART) significantly influences on the risk of cancer which depend on the level of CD4-lymphocytes, and improve the effectiveness of treatment [2]. The ART increase the level of CD4 cells, reduce

the risk of infectious complications and allow administering chemotherapy in standard doses, however, HIV-associated lymphomas continue to be one of the leading causes of death [3]. The aim of our study was to determine the epidemiological characteristics and evaluate the effectiveness of treatment of HIV-associated lymphomas.

## Patients and methods

A retrospective study included 12 patients who were observed on the basis of the National Clinical Hospital No. 2 City Hematology Center from 2013 to 2017 (5 years), diag-