

Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики

К.В. Сапожников^{✉1}, И.В. Сорокина², А.В. Гусев³, Н.А. Саблева¹, В.Д. Соколова¹, Д.Г. Толкачева¹, А.М. Березина¹

¹ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ООО «К-Скай», Петрозаводск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние профилактики фебрильной нейтропении (ФН) препаратами класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) у онкологических пациентов в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Мы провели статистическую обработку обезличенных медицинских карт, собранных в платформе Webiomed. Перед обработкой карты валидированы клиническими экспертами. Электронные записи извлекались по двум принципам: упоминание D70 в диагнозе или упоминание схемы химиотерапии с высоким риском развития ФН ($\geq 20\%$), требующей назначения первичной профилактики нейтропении. Таким образом нами получено два набора данных, включавших 47 085 (590 пациентов) и 30 523 (398 пациентов) записей соответственно.

Результаты. По результатам анализа выявлены наиболее распространенные факторы риска развития ФН: высоко гематологически токсичные схемы химиотерапии и пожилой возраст – в среднем 50% во взрослой популяции. В обоих наборах данных число пациентов женского пола превалировало над мужским (63,7% – в 1-м, 91,2% – во 2-м). Наиболее часто встречающейся локализацией рака была молочная железа. Реже встречались рак шейки матки, рак органов пищеварения и рак легкого. Несмотря на наличие показаний к проведению первичной профилактики ФН, как с точки зрения безопасности, так и с точки зрения важности поддержания запланированной дозоинтенсивности, частота ее встречаемости не превышала 18,3% в 1-м массиве данных, 2,3% – во 2-м. Среди пациентов, получивших корректную первичную профилактику, не зарегистрировано ни одного случая ФН или нежелательных явлений, связанных с приемом Г-КСФ.

Заключение. Выявлен ряд проблемных вопросов, связанных с назначением препаратов Г-КСФ онкологическим больным. Нами выявлена недостаточная обеспеченность пациентов первичной профилактикой ФН, что негативно влияет на показатели выживаемости и снижает приверженность противоопухолевой терапии. Данные реальной клинической практики могут послужить инструментом наглядной демонстрации эффективности и безопасности первичной профилактики ФН в схемах цитотоксической химиотерапии.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, профилактика фебрильной нейтропении, RWE, RWD, Г-КСФ

Для цитирования: Сапожников К.В., Сорокина И.В., Гусев А.В., Саблева Н.А., Соколова В.Д., Толкачева Д.Г., Березина А.М. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. Современная Онкология. 2023;25(1):115–122. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202138

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Развитие дозопонижающей токсичности, в том числе миелотоксичности, может накладывать значительные ограничения на проведение цитостатической терапии злокачественных новообразований (ЗНО). Нейтропения, как наиболее частое и опасное проявление миелотоксического воздействия, ассоциирована с высоким риском развития фебрильной нейтропении (ФН) и инфекционных осложнений. ФН – жизнеугрожающее состояние, требующее неотложной медицинской помощи. К последствиям ФН относятся дополнительные экономические затраты на госпитализацию и проведение антибактериальной терапии (более 90 и 100% пациентов соответственно), отсрочку очередного курса лечения (100% пациентов), необходимость снижения оптимальной дозы химиотерапевтических препаратов (100% пациентов), а также риск развития тяжелой

инфекционной патологии и смерти: 30 и 15% соответственно [1–4]. Такие пациенты нуждаются в немедленной госпитализации и проведении эмпирической терапии антибиотиками широкого спектра действия [5]. С изобретением рекомбинантных форм человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора терапия нейтропении претерпела значительные изменения. Применение препаратов класса Г-КСФ позволяет достоверно снижать частоту ФН, длительность нейтропении, частоту госпитализаций у пациентов, получающих миелосупрессивную химиотерапию.

Метаанализ 61 клинического исследования с участием 10 тыс. пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями выявил достоверные преимущества в общей выживаемости на фоне снижения смерт-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сапожников Кирилл Викторович – канд. мед. наук, независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. E-mail: marinheira@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2476-7666

Сорокина Ирина Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: ORCID: 0000-0002-9404-3698

Гусев Александр Владимирович – директор по развитию Webiomed ООО «К-Скай». ORCID: 0000-0002-7380-8460

Саблева Наталья Александровна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0000-0002-5809-9221

[✉]Kirill V. Sapozhnikov – Cand. Sci. (Med.), Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. E-mail: marinheira@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2476-7666

Irina V. Sorokina – Cand. Sci. (Biol.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-9404-3698

Aleksandr V. Gusev – Director, K-SkAI LLC. ORCID: 0000-0002-7380-8460

Natalia A. Sableva – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0000-0002-5809-9221

Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data

Kirill V. Sapozhnikov^{✉1}, Irina V. Sorokina², Aleksandr V. Gusev³, Natalia A. Sableva¹, Valeriia D. Sokolova¹, Daria G. Tolkacheva¹, Anna M. Berezina¹

¹Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³K-SkAI LLC, Petrozavodsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the effect of febrile neutropenia (FN) prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) in real-world cancer patients.

Materials and methods. We conducted a statistical analysis of anonymized medical records collected in the Webiomed platform. Before analysis, the cards were validated by clinical experts. Electronic records were extracted according to two principles: mentioning D70 in the diagnosis or mentioning a chemotherapy regimen associated with a high risk of FN ($\geq 20\%$), requiring the primary prevention of neutropenia. Thus, we obtained two datasets comprising 47,085 (590 patients) and 30,523 (398 patients) records, respectively.

Results. Based on the analysis results, the most common risk factors for FN development were highly hematologically toxic chemotherapy regimens and elderly age – about 50% in the adult population. In both datasets, the number of female patients prevailed (63.7% in dataset 1, 91.2% in dataset 2), so the most common was breast cancer. Less common were cervical cancer, digestive cancer, and lung cancer. Despite the indications for primary prevention of FN, for safety and importance of achieving the planned dose intensity, it was administered in 18.3% of patients in dataset 1 and 2.3% in dataset 2. No FN or G-CSF-related adverse events were reported in patients who received adequate primary prevention.

Conclusion. Some issues related to G-CSF administration in cancer patients were identified. We identified the insufficient provision of patients with primary prevention of FN, which negatively affects survival rates and reduces adherence to antitumor therapy. Real-world data demonstrate the efficacy and safety of FN prevention and planned dose intensity maintenance in cytotoxic therapy regimens.

Keywords: febrile neutropenia, febrile neutropenia prevention, RWE, RWD, G-CSF

For citation: Sapozhnikov KV, Sorokina IV, Gusev AV, Sableva NA, Sokolova VD, Tolkacheva DG, Berezina AM. Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):115–122. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202138

ности в группе больных, получающих терапию Г-КСФ, по сравнению с группой без профилактики Г-КСФ: во всей популяции наблюдалось снижение риска смерти на 14% (относительный риск – ОР 0,861, 95% доверительный интервал – ДИ, $p < 0,001$). В подгруппе пациентов со злокачественными лимфомами снижение риска смерти составило 17% (ОР 0,830, 95% ДИ, $p = 0,001$) [6].

В метаанализе 17 рандомизированных клинических исследований с участием 3493 пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями доказано, что применение Г-КСФ на фоне миелосупрессивной терапии снижает риски ранней смерти и смерти от инфекционных осложнений на 40% (ОР 0,599, 95% ДИ, $p = 0,002$) и 45% (ОР 0,552, 95% ДИ, $p = 0,018$) соответственно [7].

На сегодняшний день в отдельных клинических ситуациях препараты класса Г-КСФ являются неотъемлемым компонентом лечебного режима, что особенно характерно для пациентов с ранним раком молочной железы (РМЖ), пациентов с герминогенными опухолями, саркомами, пожилых пациентов, а также при режимах терапии, дозоинтенсивность которых значимо влияет на выживаемость [8–15].

В условиях трансформации системы здравоохранения все большее внимание уделяется ценностно-ориентированному подходу; границы между моментом регистрации, возмещением затрат и доступностью технологий для пациентов становятся все менее четкими, и для оценки инновационных терапевтических решений недостаточно традиционных ран-

доминированных клинических исследований [16–18]. Поэтому регуляторные агентства, агентства по оценке технологий здравоохранения во всем мире проявляют все большую готовность принимать данные и доказательства реальной клинической практики (РКП) для рассмотрения и учета действенности новых терапевтических подходов. В 2021 г. в России проведены симпозиумы «RWD/RWE (real world data/real world evidence) в аспекте цифровизации здравоохранения», «RWD/RWE – Инструменты исследования реальной клинической практики сегодня и завтра» [17, 19], на которых подчеркнута необходимость развития отечественных систем сбора и хранения RWD и их активного использования для мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Цель исследования – изучение данных РКП по оценке доли пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих миелосупрессивные режимы терапии и нуждающихся в профилактике ФН, и доли пациентов, ее получивших.

Материалы и методы

Материалом исследования стали обезличенные электронные медицинские карты (ЭМК) 5 984 201 пациента, накопленные в платформе прогнозной аналитики Webiomed в период с 01.05.2020 по 25.07.2022.

Последовательность извлечения и подготовки данных РКП на основании ЭМК наглядно представлена на рис. 1.

Для сбора данных компанией «К-Скай», являющейся разработчиком платформы Webiomed, подписаны соглашения

Информация об авторах / Information about the authors

Соколова Валерия Дмитриевна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. E-mail: vdsokolova94@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7335-4852

Толкачева Дарья Георгиевна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0000-0002-6314-4218

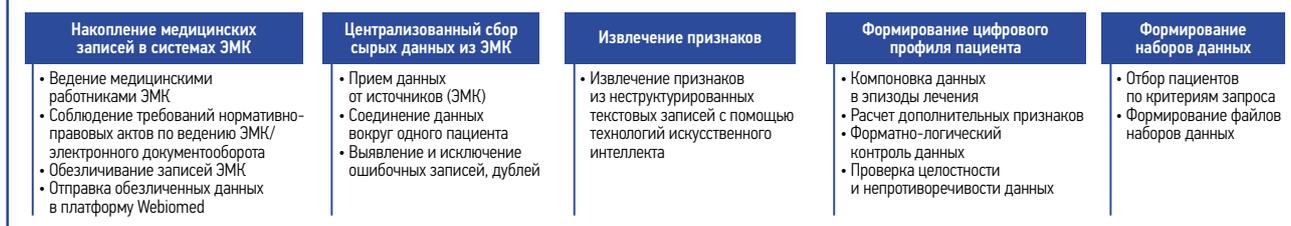
Березина Анна Михайловна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0009-0007-9140-8747

Valeriia D. Sokolova – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. E-mail: vdsokolova94@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7335-4852

Daria G. Tolkacheva – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0000-0002-6314-4218

Anna M. Berezina – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0009-0007-9140-8747

Рис. 1. Последовательность извлечения и подготовки данных РКП на основании ЭМК.
Fig. 1. Procedure of extraction and preparation of real-world data based from electronic medical records.



с соответствующими операторами персональных медицинских данных на их обезличивание на стороне оператора и загрузку результатов в платформу Webimed, в том числе для научно-исследовательских целей. Подписание информированных добровольных согласий на сбор и обработку данных по условиям соглашения обеспечивалось операторами персональных медицинских данных. За время исследования обезличенные ЭМК для платформы предоставили 129 медицинских организаций из 14 субъектов Российской Федерации.

Информация загружалась в платформу Webimed в виде структурированных электронных медицинских документов (СЭМД), состав объектов и способы кодирования которых были основаны на стеке стандартов HL7, в том числе на стандарте CDA (Clinical Document Architecture – архитектура клинического документа).

Несмотря на использование термина «структурированные», вся клиническая информация в принимаемых для анализа СЭМД была представлена в неструктурированном виде, чаще всего в виде простых текстовых полей. Всего в платформу было загружено 157 419 336 СЭМД.

Для получения из текстовых полей СЭМД пригодных для анализа данных использованы различные технологии извлечения данных, в том числе NLP (natural language processing). На момент исследования платформа поддерживала автоматическое извлечение 2773 категориальных и количественных признаков, включая числовые и бинарные признаки.

Таким образом, после получения обезличенной ЭМК платформа автоматически анализировала находящиеся в ней СЭМД, извлекала из неструктурированных полей данные, производила объединение различных эпизодов обращения пациентов за медицинской помощью в единый цифровой профиль пациента и очищала полученные данные с помощью алгоритмов форматно-логического контроля.

Сформированные цифровые профили пациентов сохранялись в нормированной базе данных, поддерживающей язык запросов SQL, что обеспечивало возможность формировать структурированные наборы данных РКП по определенным критериям. Полученные результаты до анализа были валидированы клиническими экспертами.

Исследуемая популяция для анализа

Наборы данных были извлечены из СЭМД по двум принципам: упоминание D70 в диагнозе или упоминание схемы химиотерапии с высоким риском развития ФН ($\geq 20\%$), требующей назначения первичной профилактики нейтропении согласно российским и международным клиническим рекомендациям [20, 21]. Таким образом нами получено два варианта набора данных.

Первый вариант набора данных (МД) – группа пациентов с солидными опухолями, у которых на фоне приема терапии установлен диагноз D70.

Критерии включения участников исследования: коды МКБ: D70, R50, A41.9, A49.9 и/или диагноз «нейтропения».

Второй МД (далее – группа высокого риска ФН).

Критерии включения участников исследования:

1. Код МКБ: C00–C97.
2. Зафиксировано применение как минимум одной схемы терапии высокого риска развития ФН ($>20\%$):

1) sh0075, или sh074, или sh0937, или DCF, или доцетаксел + фторурацил + цисплатин;

2) sh129, или sh628, или FOLFIRINOX, или фолинат кальция + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан;

3) sh0058, или sh1056, или sh0990, или sh0991, или AC, или доксорубин + циклофосфамид, или эпирубицин + циклофосфамид;

4) sh0995, или sh0700, или sh502, или AC+P, или доксорубин + циклофосфамид + паклитаксел;

5) sh0072, или sh1054, или sh1055, или DC, или доцетаксел + циклофосфамид;

6) sh0996, или sh1052, или sh1053, или DC + трастузумаб, или доцетаксел + циклофосфамид + трастузумаб;

7) sh0149, или sh1059, или sh1060, или AC+P + трастузумаб, или доксорубин + циклофосфамид + паклитаксел + трастузумаб;

8) sh574, или sh270, или sh0673, или sh0673.2, или sh673.1, или DCH + пертузумаб, или доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб;

9) sh0066, или sh1057, или sh1058, или AC+P + карбоплатин, или доксорубин + циклофосфамид + паклитаксел + карбоплатин;

10) sh058, или sh0999, или sh0997, или sh0998, или DCH, или доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб.

Статистическая обработка данных проведена при помощи R 4.2.1 и Python 3.9 в среде R-Studio 2022.07.2.

Количественные данные и частоты представлены в виде X [95% ДИ-; 95% ДИ+] и n ; p [95% ДИ-; 95% ДИ+], где X – среднее значение; n , p – число и процент пациентов с наличием признака; [95% ДИ-; 95% ДИ+] – нижняя и верхняя границы 95% ДИ (с коррекцией по Агрести–Коулу для частот).

Поиск связи между дихотомическими переменными проведен при помощи точного критерия Фишера, оценка ее силы – критерия ϕ – в градациях по Чеддоку.

Пороговый p -уровень значимости принят за 0,05. Также обращалось внимание на статистические тенденции: $0,05 < p < 0,1$.

Результаты

Суммарная популяция для анализа включила данные 988 пациентов, соответствующих критериям включения: 1-й МД – 47 085 медицинских записей из ЭМК 590 пациентов с 62 случаями идентифицированной схемы терапии с сопутствующим диагнозом D70; 2-й МД – 30 523 медицинские записи из ЭМК 398 пациентов с 396 случаями проанализированной схемы терапии высокого риска развития ФН.

Оба набора данных содержали информацию о географии распределения пациентов-участников, их гендерном составе, диагнозе, назначенной схеме цитотоксической терапии с указанием доз препаратов и продолжительности их применения, используемых или нет средствах, назначенных с целью профилактики ФН.

Сведения о факте выявления ФН присутствовали только в 1-м МД.

География случаев для 1-го МД представлена Кировской областью, Ямало-Ненецким автономным округом, Республикой Карелией, Республикой Саха (Якутией), Республикой Бурятия, Алтайским краем, Челябинской областью, Республикой Хакасия для 1-го МД; Кировской и Челябинской областями – для пациентов, которые получали схемы высокого риска развития ФН (2-й МД). Следует отметить, что в более чем 90% случаев пациенты 1-го МД были из Кировской области.

Характеристики	1-й МД (пациенты с ЗНО и диагнозом D70)	2-й МД (пациенты с солидными опухолями, получавшие схемы высокого риска развития ФН)
Всего случаев, из них была определена схема химиотерапии	590/62	398/396
Возраст, лет	56,6 [55,3; 57,9]	58,0 [56,9; 59,0]
18–44	79; 13,4 [10,9; 16,4]	50; 12,6 [9,6; 16,2]
45–59	181; 30,7 [27,1; 34,5]	150; 37,7 [33,1; 42,5]
60–74	267; 45,3 [41,3; 49,3]	189; 47,5 [42,6; 52,4]
75 и старше	40; 6,8 [5,0; 9,1]	8; 2,0 [1,0; 4,0]
Женщины	376; 63,7 [59,8; 67,5]	363; 91,2 [88,0; 93,6]

Примечание. Количественные данные приведены в виде средней величины и 95%-го ДИ; качественные – в виде абсолютного числа, доли, % и ее 95% ДИ.

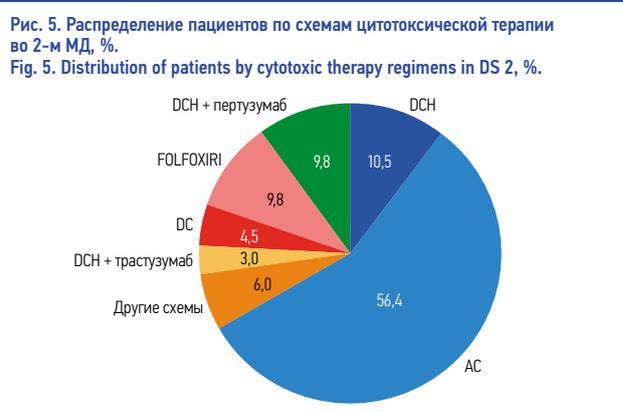
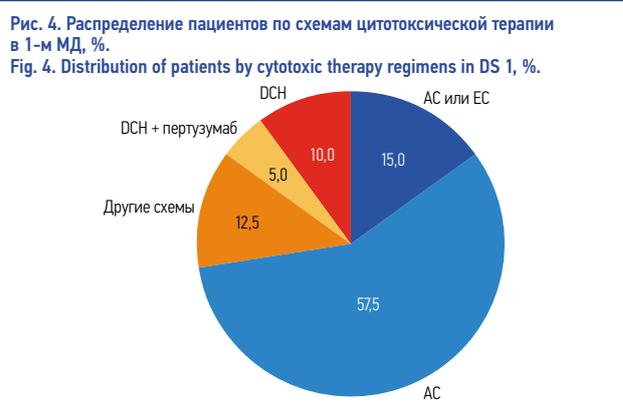
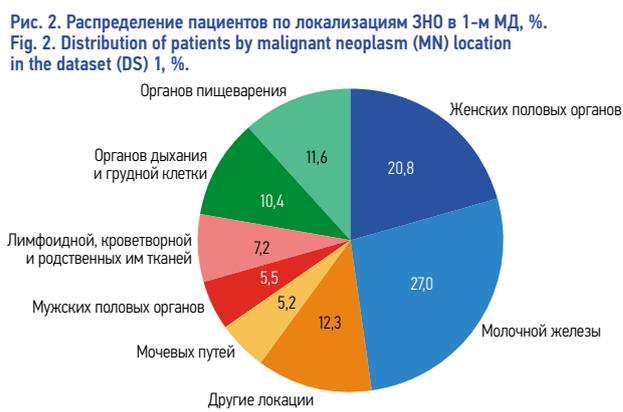
Данные по профилактике нейтропении	1-й МД (пациенты с ЗНО и диагнозом D70)	2-й МД (пациенты с солидными опухолями, получавшие схемы высокого риска развития ФН)
Была профилактика	120; 20,3 [17,3; 23,8]	43; 10,8 [8,1; 14,3]
Первичная профилактика	22; 18,3 [12,4; 26,3]	1; 2,3 [0,0; 13,2]
Вторичная профилактика	22; 0,0 [0,0; 3,7]	1; 0,0 [0,0; 9,8]
Профилактика на последнем курсе	98; 81,7 [73,7; 87,6]	42; 97,7 [86,8; 100,0]
Препараты класса Г-КСФ		
Филграстим	118; 20,0 [17,0; 23,4]	33; 8,3 [6,0; 11,5]
Пэгфилграстим	0; 0,0 [0,0; 0,8]	0; 0,0 [0,0; 1,2]
Эмпэгфилграстим	5; 0,8 [0,3; 2,0]	12; 3,0 [1,7; 5,3]
Ленограстим	1; 0,2 [0,0; 1,1]	0; 0,0 [0,0; 1,2]
Молграстим	0; 0,0 [0,0; 0,8]	0; 0,0 [0,0; 1,2]

Примечание. Данные приведены в виде абсолютного числа, доли (%) и ее 95% ДИ.

По данным анализа демографических характеристик (табл. 1) и локализаций ЗНО (рис. 2, 3) нами установлено, что в обоих МД преобладали пациенты женского пола (63,7 и 91,2% соответственно). Закономерно, наиболее распространенной нозологией был РМЖ: 12 705 (27%) случаев в 1-м МД и 26 858 (88%) случаев во 2-м МД. На 2-м месте были онкогинекологические опухоли: 9790 (20,8%) случаев в 1-м МД. Опухоли органов пищеварения и дыхания заняли 3 и 4-е места соответственно.

В подавляющем большинстве случаев обоих МД (рис. 4, 5) пациенты получали схему химиотерапии, включающую доксорубин/эпирубин и циклофосфамид: 23 (57,5%) и 75 (56,4%) случаев для 1 и 2-го МД соответственно. Следующей по частоте назначения была схема DCH (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб) ± пертузумаб: 4/2 (10%/5%) и 14/13 (10,5%/9,8%) соответственно для 1 и 2-го МД. Третьей по частоте встречаемости была схема FOLFOXIRI (фторурацил, оксалиплатин, иринотекан) – 13 (9,8%) случаев для 2-го МД.

Несмотря на то что все указанные схемы цитотоксической терапии являлись высокотоксичными и имели высокий риск развития ФН [20, 21], препараты класса Г-КСФ назначались только в 1/3 случаев: 21% – для 1-го МД и 11,3% – для пациентов, которые получали схемы терапии высокого ри-



ска ФН. Назначение первичной профилактики было скорее исключением, чем правилом: в подавляющем большинстве случаев профилактика применялась на последнем курсе цитотоксической терапии: 18,5% по сравнению с 81,7% в 1-м МД и 2,3% по сравнению с 97,7% во 2-м МД (табл. 2).

Среди назначаемых Г-КСФ (рис. 6) преобладал филграстим, реже назначали пролонгированный Г-КСФ – эмпагфилграстим. На другие представители класса пришлось не больше 1% назначений. К сожалению, выгруженные МД не содержали информацию о времени и сроке применения короткой формы филграстима в целях полноценного представления ситуации.

Прогрессирование заболевания и летальный исход в 1-м МД зафиксированы в 27 (43,5%) и 1 (1,6%) случае соответственно (среди пациентов с определенной схемой цитотоксической терапии) и в 201 (50,1%) и 28 (7,1%) соответственно – во 2-м МД. Среди 62 пациентов с определенной схемой терапии (1-й МД) у 13 (21%) развилась ФН, из них больше 1/3 получали схему химиотерапии, включающую доксорубин/эпирубицин и циклофосфамид.

В группе больных, которым назначена профилактика нейтропении препаратами класса Г-КСФ, не зарегистрировано ни одного случая развития ФН (табл. 3). Связь назначения профилактики и факта выявления данного осложнения оценена как умеренная ($\varphi=0,33$; $p=0,013$), что может быть связано с неоптимальным назначением коротких форм Г-КСФ.

При анализе пациентов, получавших схемы высокого риска развития ФН (2-й МД), не было официально зарегистрировано ни одного случая развития ФН. Однако зафиксировано 108 (27%) случаев снижения относительной дозоинтенсивности лечения (ОДИ) более чем на 15%. Профилактика (первичная и вторичная) применялась в 25 (6%) случаях. Снижение ОДИ у пациентов с профилактикой зафиксировано в 2% (8) случаев. При этом из данной группы снижение ОДИ было первоначально и, по-видимому, как раз и послужило дальнейшему назначению профилактики Г-КСФ.

Ни в одном из случаев назначения Г-КСФ не выявлено нежелательных явлений, связанных с приемом препарата данного класса.

Обсуждение

Нозологическое распределение включенной популяции соответствует данным мировой распространенности пациентов с ЗНО и занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости в РФ [22]. Для лечения обширной популяции пациентов данных нозологических групп необходимо применение схем терапии высокого риска ФН, которые требуют назначения первичной профилактики нейтропении препаратами класса Г-КСФ в целях достижения оптимальных результатов от проводимого лечения и нивелирования угроз жизни пациента.

Набранный МД содержал основную популяцию пациентов раннего и местно-распространенного РМЖ, где сохранение запланированной дозоинтенсивности лечения определяет общую выживаемость и длительную ремиссию. Применяемые режимы лечения, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, относятся к режимам, которые строго нуждаются в проведении первичной профилактики нейтропении. Таким образом, проанализированные МД отразили высокую актуальность применения эффективных методов профилактики ФН как одного из наиболее опасных осложнений химиотерапии ЗНО.

Оба МД выявили критичную недообеспеченность пациентов, получающих высоко гематологически токсичные режимы терапии, первичной профилактикой Г-КСФ (см. рис. 4, 5). Как следствие, наблюдалось высокое число случаев снижения дозоинтенсивности лечения (108/396). Примечательно, что в ряде случаев профилактика следовала после снижения дозоинтенсивности лечения.

Другим примечательным моментом явилось то, что около 50% общего числа случаев составили пациенты старшей возрастной группы (более 65 лет), что уже само по себе является дополнительным фактором развития ФН, безотносительно применяемых схем лечения. В сопоставлении с проанализированными схемами такие больные особенно нуждались в профилактике на всем протяжении цитотоксической терапии.

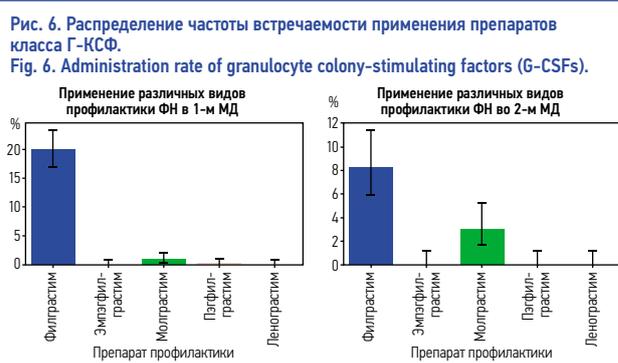


Таблица 3. Связь назначения Г-КСФ и развития ФН (данные 1-го МД среди пациентов с определенной схемой цитотоксической терапии)
Table 3. Relationship between G-CSF administration and FN rate (data from DS 1 in patients with a certain cytotoxic therapy regimen)

	Профилактики не было	Профилактика назначалась
ФН не развилась, абс./%	31/70,5	18/100
ФН развилась, абс./%	13/29,5	0/0

К сожалению, проанализированные нами данные ЭМК отражают, что хотя на сегодняшний день всеми мировыми профессиональными сообществами препараты класса Г-КСФ признаны неотъемлемым компонентом лечебного режима, в российской практике профилактика ФН у онкологических больных является редким явлением в принципе и даже в случае применения Г-КСФ редко используется в качестве первичной профилактики там, где это строго необходимо, а применяется уже по факту развития нейтропении и/или свершившегося снижения дозоинтенсивности лечения. Как следствие, из группы пациентов, которая не смогла получить оптимально эффективное лечение, у потенциально вылечивающихся значительно снизится период ремиссии, у метастатических больных сократится выживаемость без прогрессирования, а для всей популяции снизится общая выживаемость.

Другим аспектом являются особенности территории Российской Федерации, где множество пациентов живут удаленно от места получения терапии и при развитии ФН вовремя не смогут получить медицинскую помощь, что может завершиться фатально.

Несмотря на существование препаратов класса Г-КСФ с 1990-х годов, кардинально изменивших возможности применяемых схем лечения сначала врачей-гематологов, а потом и врачей, специализирующихся на лечении пациентов с солидными опухолями, и несравнимо улучшивших результаты лечения, особенно группы больных, опухоли которых потенциально высокочувствительны к химиотерапии (пациенты раннего рака, с саркомами, герминогенными опухолями), в РФ наблюдается несоответствие мировому подходу в приверженности первичной профилактике нейтропении препаратами класса Г-КСФ. Так, только 1/3 пациентов, нуждающихся в первичной профилактике нейтропении, смогли ее получить. Возможно, причинами являются недостаточная осведомленность врачебного персонала о необходимости своевременного назначения профилактики, а также отсутствие реализации положительной мировой практики назначения Г-КСФ в одобренных Минздравом России клинических рекомендациях.

Вместе с тем обширный пул как российских, так и международных данных РКИ и данные нашего исследования доказывают [4, 6, 7, 23–25], что назначение профилактики связано со снижением частоты развития ФН у онкологических пациентов и улучшением исходов непосредственной и отдаленной эффективности.

При анализе назначаемых препаратов класса Г-КСФ выявлена положительная тенденция к расширению применения

продолгованных форм (ПЭГ-Г-КСФ, эмпагфилграстим). Ряд метаанализов и консенсус клинических рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO) [26, 27] доказали преобладающую эффективность ПЭГ-Г-КСФ по сравнению с короткими формами (филграстим), а также очертили популяции пациентов, у которых применение ПЭГ-Г-КСФ является наиболее оптимальным:

1. Аналогичный профиль эффективности и безопасности пэгфилграстима vs 11-дневный прием филграстима*.

*Если 11-дневный прием не используется, следует отдать предпочтение пролонгированной форме Г-КСФ, а не уменьшенной продолжительности ежедневного приема филграстима (консенсус 91%; уровень достоверности I).

2. Основываясь на удобстве и приверженности пациента лечению, ПЭГ-Г-КСФ предпочтительнее 11-дневного филграстима для предотвращения ФН, индуцированной химиотерапией. Это особенно характерно для ослабленных или пожилых пациентов (консенсус 100%; уровень доказательности V).

3. При применении Г-КСФ для поддержания дозоинтенсивности или профилактики ФН у пациентов с диссеминированным процессом пролонгированные формы способствуют удобству использования и приверженности лечению (консенсус 100%; уровень доказательности V).

Заключение

В заключение отметим, что данные РКИ могут быть действенным инструментом для оценки не только эффектив-

ности и безопасности препаратов, но и активности их использования медицинскими специалистами в комплексной терапии различных нозологий и грамотной коррекции алгоритмов терапии в рутинной практике врача.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование поддержано грантом Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине №0309-2/22.

Funding source. The study was supported by a grant from the Government of Moscow №0309-2/22.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаяева М.М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2018;8(3s2):521-30 [Sakaeva DD, Orlova RV, Shabaeva MM. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu infektsionnykh oslozheniiu febril'noi neutropenii i naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2018;8(3s2):521-30 (in Russian)].
- Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. StatPearls Publishing, 2019.
- Weycker D, Silvia A, Hanau A, et al. Abstract P2-08-24: Risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) in patients with metastatic cancer of the breast or other sites not receiving colony-stimulating factor prophylaxis (CSF) in US clinical practice. *Cancer Res*. 2020;80(4_Suppl.):P2-08-24-P2-08-24.
- Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;23(116):5555-63.
- Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б., и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2015;4:342-9 [Snegovoi AV, Kagonia LM, Kononenko IB, et al. Prakticheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov s tsel'iu profilaktiki razvitiia febril'noi neutropenii u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015;4:342-9 (in Russian)].
- Lyman GH, Reiner M, Morrow PK, Crawford J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1452-8. DOI:10.1093/annonc/mdv174
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3158-67. DOI:10.1200/JCO.2006.08.8823
- Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:335 [Ashour AZ, Litovkin AV, Belov VG, et al. Analiz mediko-sotsial'nykh potrebnosti onkologicheskikh patientsov starsheii vozrastnoi gruppy pri okazanii palliativnoi pomoshchi. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2015;5:335 (in Russian)].
- Литовкин А.В., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онко-
- логией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4:58 [Litovkin AV, Parfenov IuA, Parfenov SA, Sapozhnikov KV. Formy okazaniia palliativnoi pomoshchi litsam starsheii vozrastnoi gruppy s onkologiei. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2017;4:58 (in Russian)].
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 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
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187-205. DOI:10.1200/JCO.2006.06.4451
- Vehreschild JJ, Böhme A, Cornely OA, et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2014;25(9):1709-18.
- Crawford J, Armitage J, Balducci L, et al. Myeloid growth factors. *JNCCN*. 2013;11(10):1266-90.
- Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1131-9. DOI:10.1056/NEJMc1210890
- Prevention and Management of Neutropenic Sepsis in Cancer Patients. National Institute for Health and Care Excellence: Guidance. 2012, 22 p.
- Новодержкина Е.А., Зырянов С.К. Значение исследований реальной клинической практики в оценке технологий здравоохранения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(3):380-9 [Novoderezhkina EA, Zyrianov SK. Znachenie issledovaniia real'noi klinicheskoi praktiki v otsenke tekhnologii zdравоохранeniia. *Farmakoekonomika. Sovremennaiia farmakoekonomika i farmakoepidemiologia*. 2022;15(3):380-9 (in Russian)].
- Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Краткий отчет о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС). *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(1):1-9 [Kolbin AS, Belousov DYU. A brief report of real-world evidence development (RWD/RWE) in 2021: United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU). *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(1):1-9 (in Russian)]. DOI:10.37489/2782-3784-myrwd-6.
- Faria R, Hernandez Alava M, Manca A, Wailoo AJ. NICE DSU Technical Support Document 17: The use of observational data to inform estimates of treatment

- effectiveness for Technology Appraisal: Methods for comparative individual patient data. 2015. Available at: <http://www.nicedsu.org.uk>. Accessed: 14.02.2023.
19. Колбин А.С. От имени рабочей группы по RWD/RWE в Российской Федерации. Резолюция по результатам работы конференции: «RWD/RWE – Инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021;1(1):21-4 [Kolbin AS Resolution based on the results of the conference: "RWD/ RWE – Research Tools of Real-World Clinical Practice Today and Tomorrow". *Real-World Data & Evidence*. 2021;1(1):21-4 (in Russian)]. DOI:10.37489/2782-3784-myrd-5
 20. Кононенко И.Б., Кагония Л.М., Ларионова В.Б., и др. Клинические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении. Утверждено на заседании правления Ассоциации онкологов России. М., 2014 [Kononenko IB, Kagoniia LM, Larionova VB, et al. Klinicheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov s tsel'iu profilaktiki razvitiia febril'noi neutropenii. Utverzhdeno na Zasedanii pravleniia Assotsiatsii onkologov Rossii. Moscow, 2014 (in Russian)].
 21. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl. 5):v111-8. DOI:10.1093/annonc/mdw325
 22. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
 23. Snegovoy A, Dergunov A, Tatyenenko A, et al. Defendor: Real-world evidence of primary prolonged G-CSF prophylaxis by empegfilgrastim for relative dose intensity compliance in patients with solid tumors – The primary analysis. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):e18788. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e18788
 24. Sorokina I, Ganshina I, Ibragimova T, et al. Abstract P3-07-23: Defendor Special: Primary empegfilgrastim prophylaxis (prolonged G-CSF) for optimal treatment outcomes in high risk early breast cancer cohort. The interim analysis. *Cancer Res*. 2023;83(Suppl. 5):P3-07.
 25. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, et al. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021;26(9):e1609-18. DOI:10.1002/onco.13822
 26. Aapro M, Boccia 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
 27. 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



Статья поступила в редакцию / The article received: 06.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

OMNIDOCTOR.RU