https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200279

Обзор

Роль пролонгированных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов, получающих двухнедельные режимы химиотерапии

И.Б. Кононенко✉[1], **А.В. Снеговой**[1], **О.П. Гребенникова**[1,2], **В.Ю. Сельчук**[2], **О.В. Пальчинская**[1]
[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉Inessa.Kononenko@mail.ru

Аннотация
Нейтропения – частое гематологическое осложнение химиотерапии (ХТ). Ряд исследований показал, что недовыполнение программы лечения в связи с развитием данного вида гематологической токсичности приводит к снижению эффективности терапии и увеличению онкологической смертности. Инфекции, которые возникают в результате длительной нейтропении, чрезвычайно опасны. Наиболее тяжелым проявлением нейтропении 4-й степени является фебрильная нейтропения (ФН), которая может привести к смерти от серьезных инфекций. Такие пациенты нуждаются в немедленной госпитализации и проведении эмпирической терапии антибиотиками широкого спектра действия. Затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФН, увеличивают общую стоимость лечения онкологических больных. Внедрение в клиническую практику рекомбинантных форм природного белка гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) позволило решить ряд важных проблем в этом направлении. В клинических исследованиях и повседневной практике показано, что первичная и вторичная профилактика с использованием рекомбинантных Г-КСФ снижает риск развития ФН и улучшает результаты лечения злокачественного новообразования. В представленном обзоре приведены современные данные о фармакологических свойствах, клинической эффективности и рациональности использования пролонгированных форм Г-КСФ для профилактики ФН у пациентов с солидными опухолями при проведении 2-недельных режимов ХТ. Уделено внимание режимам ХТ с включением 5-фторурацила, оксалиплатина, иринотекана при лечении колоректального рака (КРР). Применение неоадъювантного лечения у таких пациентов позволяет добиться резектабельности опухоли и выполнения радикальной операции. Сохранение интенсивности дозы препаратов на протяжении всех курсов ХТ играет немаловажную роль в достижении успеха лечения. Поэтому профилактика тяжелой нейтропении и ФН, индуцированной ХТ, особенно важна у пациентов, которые являются кандидатами для хирургического лечения. Результаты некоторых исследований подтверждают целесообразность использования Г-КСФ пролонгированного действия при 2-недельных схемах ХТ у пациентов с КРР.

Ключевые слова: нейтропения, фебрильная нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, колоректальный рак.
Для цитирования: Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Гребенникова О.П. и др. Роль пролонгированных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов, получающих двухнедельные режимы химиотерапии. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 133–141. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200279

Review

Reduction of febrile neutropenia by using long-acting granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumors receiving every-2-week chemotherapy

Inessa B. Kononenko✉[1], **Anton V. Snegovoy**[1], **Olga P. Grebennikova**[1,2], **Vladimir Yu. Sel'chuk**[2], **Olga V. Palchinskaia**[1]
[1]Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;
[2]Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉Inessa.Kononenko@mail.ru

Abstract
Neutropenia is a common hematological complication of chemotherapy (CT). The number of studies showed that the underperformance of the treatment program due to the development of this type of hematological toxicity could lead to the decrease in therapy efficacy and to the increase in cancer mortality. Infections that occur as a result of prolonged neutropenia are extremely dangerous. The most severe manifestation of grade 4 neutropenia is febrile neutropenia (FN), which can lead to death from severe infections. Such patients should be immediately hospitalized and should receive empirical therapy with broad-spectrum antibiotics. The costs, associated with

the hospitalization, due to FN increase total cost of cancer patients' treatment. The application of recombinant forms of the natural protein granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in clinical practice has solved the number of important problems on that front. The clinical studies and common use show that primary and secondary prevention using recombinant G-CSF reduces the risk of FN development and improves the results of the treatment of malignancies. The review provides actual data concerning pharmacological properties, clinical efficacy and reasonable use of G-CSF with prolonged action to prevent FN in patients with solid tumors during 2-week CT cycles. Special attention is paid to CH regimens with the inclusion of 5-fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan in the treatment of colorectal cancer (CRC). The use of neoadjuvant treatment in such patients allows to achieve resectability of the tumor and to perform radical surgery. The maintenance of drugs dose intensity throughout the cycle of CT plays an important role in achieving the treatment success. Therefore, the prevention of CT-induced severe neutropenia and FN is especially important in patients who are the candidates for surgical treatment. The results of some studies confirm the necessity of using G-CSF with prolonged action during 2-week CT cycles in patients with CRC.

Key words: neutropenia, febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factors, colorectal cancer.

For citation: Kononenko I.B., Snegovoy A.V., Grebennikova O.P. et al. Reduction of febrile neutropenia by using long-acting granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumors receiving every-2-week chemotherapy. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 133–141. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200279

За последние 10 лет в лекарственном лечении злокачественных опухолей произошли большие перемены. Научные открытия в области онкологии позволили создать новые виды противоопухолевой терапии. Внедрение таргетной терапии существенно повлияло на эффективность лечения онкологических больных. С появлением иммунотерапии началась новая эра в лечении метастатической меланомы, рака легкого, рака почки, колоректального рака (КРР) и других онкологических заболеваний. Однако исследования и клинический опыт показывают, что эти виды лекарственного лечения эффективны не при всех типах рака и не при всех стадиях заболевания. Многие клинические ситуации требуют более агрессивного и быстрого противоопухолевого воздействия. В этих случаях химиотерапия (ХТ) является незаменимым методом системного лечения. Повышения эффективности ХТ удалось добиться благодаря разработке и внедрению в клиническую практику современных препаратов, а также путем интенсификации новых и старых режимов. Многочисленные исследования показывают, что сокращение интервала между курсами до 2 нед достоверно увеличивает общую выживаемость (ОВ) больных ранним раком молочной железы (РМЖ), раком желудка и КРР. При этом сохранение интенсивности дозы и режима ХТ играет важную роль в достижении успеха лечения [1–3]. Частым дозолимитирующим фактором при проведении интенсифицированных режимов ХТ является нейтропения. Проведенные исследования показали, что недовыполнение программы лечения в связи с развитием этого вида гематологической токсичности приводит к снижению эффективности противоопухолевой терапии и увеличению онкологической смертности [4–7]. Также при развитии нейтропении 3/4-й степени значительно возрастает риск инфекционных осложнений [8, 9]. Около 80% фебрильных эпизодов на фоне нейтропении связаны с развитием инфекции [10]. Наиболее тяжелым проявлением нейтропении 4-й степени является развитие фебрильной нейтропении (ФН). Этим термином обозначают повышение температуры более 38,0°С на протяжении часа и более при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) крови менее $0{,}5\times10^9$/л (менее 500 кл/мкл) [11, 12]. Развитие такого осложнения требует немедленной госпитализации и проведения эмпирической терапии антибиотиками широкого спектра действия [13–16]. Затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФН, увеличивают общую стоимость лечения онкологических больных [17–21].

Внедрение с 1990 г. в клиническую практику рекомбинантных форм природного белка гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) позволило решить ряд важных проблем в этом направлении. В клинических исследованиях и повседневной практике показано, что первичная и вторичная профилактика препаратами из группы Г-КСФ снижает частоту возникновения ФН, уменьшает число госпитализаций пациентов с инфекционными осложнениями и улучшает результаты лечения рака [4, 22–26].

Эксперты EORTC, ASCO, NCCN рекомендуют проводить первичную профилактику препаратами класса Г-КСФ при риске развития ФН более 20% [4, 27, 28]. Первичная профилактика ФН считается обязательной при проведении дозоинтенсивных режимов ХТ [4, 21]. Такие схемы назначают пациентам с более агрессивным течением РМЖ в адъювантной и неоадъювантной ХТ.

Режимы ХТ, предусматривающие введение цитостатиков с укороченным межкурсовым интервалом, широко применяются и при других опухолях. Например, 2-недельные режимы ХТ являются стандартными для лечения местно-распространенного и метастатического КРР. Многочисленные исследования показали, что поддержание дозоинтенсивности при проведении таких режиомв ХТ является независимым фактором улучшения прогноза [3] . Поскольку нейтропения относится к частому виду дозолимитирующей токсичности, большинство экспертов рекомендуют проводить таким пациентам первичную профилактику препаратами Г-КСФ .

В клинической практике существует две группы Г-КСФ: препараты короткого действия и с пролонгированным эффектом – пэгилированный Г-КСФ (ПЭГ-Г-КСФ). Большинство Г-КСФ имеют краткосрочное действие, при этом количество препаратов длительного действия с каждым годом увеличивается.

ПЭГ-Г-КСФ получают в результате ковалентного присоединения цепи полиэтиленгликоля к N-концевому метионину филграстима посредством восстановительного N-алкилирования с образованием пэгилированного филграстима. Пролонгированное действие этих препаратов обусловлено их фармакокинетическими особенностями [25, 26]. Пэгилирование увеличивает размер молекулы филграстима настолько, что она становится слишком большой для почечного выведения (клиренса). Следовательно, нейтрофил-опосредованный клиренс является преимущественным путем выведения препарата. Таким образом, средний период естественного полувыведения пэгилированного филграстима увеличивается до 42 ч по сравнению с 3,5–3,8 ч для филграстима. Иными словами, за счет более крупного объема молекулы препарат дольше циркулирует в крови и концентрация его зависит от АЧН. Уникальный эффект саморегуляции обусловливает снижение концентрации пэгилированного филграстима в крови по мере увеличения нейтрофилов [29–31].

Первый пролонгированный филграстим был одобрен еще в 2002 г. и имеет наибольший опыт применения. Липегфилграстим, одобренный в 2013 г., имеет более ограниченную доступность во всем мире (в первую очередь в Европе) и, таким образом, имеет меньше опыта применения [32, 33]. С 2015 г. в клинической практике активно применяется российский оригинальный пэгилированный филграстим – эмпэгфилграстим. Эффективность эмпэгфилграстима доказана в ходе многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования [34].

Эффект разовой дозы этих препаратов сохраняется на всю продолжительность курса ХТ. Удобное однократное подкожное введение, а также лучшая приверженность пациентов лечению и сокращение визитов в клинику для выполнения ежедневных инъекций оказались более предпочтительным вариантом профилактики как для пациентов, так и для врачей [32, 35–39].

Исследования по оценке персонализированного назначения пролонгированных форм Г-КСФ могут быть полезны и интересны, поскольку в современных клинических рекомендациях не проводится различий между этой группой препаратов и короткодействующими Г-КСФ. Также нет рекомендаций по выбору наиболее подходящего профиля пациента для каждой группы препаратов. Общей рекомендацией для всех Г-КСФ является время начала профилактики – через 24–72 ч после введения последнего миелосупрессивного препарата. Эффективная продолжительность введения коротких Г-КСФ, согласно исследованиям, составляет не менее 5–7 дней. Однако в реальных условиях такая ежедневная профилактика остается неоптимальной [40, 41]. Большинство наблюдательных исследований указывают на то, что зачастую применение ежедневных Г-КСФ сокращается в среднем до 3–4 дней. При этом субоптимальная профилактика может приводить к увеличению риска развития более тяжелой степени нейтропении и связанных с ней осложнений [42–44]. В свою очередь, недостижение безопасного уровня АЧН к началу цикла ХТ мотивирует некоторых онкологов назначать Г-КСФ короткого действия непосредственного перед началом лечения. Конечно, такой подход обеспечивает восстановление АЧН, однако увеличивает риск развития более тяжелой степени нейтропении на последующих циклах ХТ. Кроме того, данная профилактическая мера не одобрена экспертами и не предусмотрена в клинических рекомендациях. Одним из решений этой проблемы может быть применение пролонгированных Г-КСФ.

В ноябре 2015 г. группа экспертов, имеющих опыт лечения солидных и гематологических злокачественных опухолей, разработала рекомендации по оптимизации применения пролонгированных Г-КСФ с учетом разных ситуаций и популяций пациентов [45]. Настоящий документ призван дополнить информацию, представленную в существующих рекомендациях. В соответствии с этими дополнениями назначение пролонгированных Г-КСФ более предпочтительно во время длительного периода паллиативной ХТ для обеспечения оптимальной приверженности пациента лечению. Аналогичная профилактика рассматривается для пациентов, получающих ХТ с укороченным интервалом между циклами, за исключением еженедельных режимов. Например, при дозоинтенсивной ХТ однократное введение пролонгированного Г-КСФ обеспечивает защиту от миелосупрессии до следующего введения ХТ [29]. В то же время фармакокинетические свойства этих препаратов ограничивают применение их во время еженедельной ХТ.

Самый большой опыт применения пэгилированного филграстима при проведении дозоинтенсивной ХТ (антрациклин-/таксансодержащие режимы) был представлен в исследовании GIM2. Благодаря первичной профилактике пролонгированным Г-КСФ у 82% из 1002 больных РМЖ удалось выполнить запланированное лечение в полном объеме без лимитирующей миелотоксичности [46, 47].

В последние годы значительное внимание уделяется изучению эффективности и безопасности применения пролонгированных Г-КСФ у пациентов с КРР, получающих режимы ХТ с 46-часовой инфузией 5-фторурацила.

Основной задачей лекарственной терапии при КРР является повышение выживаемости больных при сохранении качества их жизни. При местно-распространенном КРР лекарственная терапия проводится с целью достижения резектабельности опухоли. При метастатическом КРР ХТ позволяет уменьшить опухолевый процесс или добиться стабилизации заболевания на максимально возможный период. В связи с этим успешное проведение системной терапии может принципиально изменить прогноз заболевания. К наиболее эффективным относятся режимы ХТ FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI с добавлением бевацизумаба или без него, которые повторяются каждые 2 нед [48]. При проведении такой ХТ одним из видов дозолимитирующей токсичности является нейтропения [48–50]. Например, частота нейтропении 3/4-й степени у пациентов с распространенной стадией КРР на фоне 2-недельного режима

Таблица 1. Случаи 3/4-й степени нейтропении при различных режимах ХТ
Table 1. The cases of grade 3/4 neutropenia, according to the different chemotherapy regimen

	Случаи нейтропении 3/4-й степени, n (%)		
	плацебо	пэгфилграстим	ОР (95% ДИ)
Все режимы	n=118, 43% (34,3–52,1)	n=123, 13% (7,2–18,9)	0,19 (0,10–0,37); *p*<0,0001
FOLFOX4	n=58, 37,9% (25,5–51,6)	n=61, 6,6% (1,8–15,9)	0,11 (0,04–0,36); *p*<0,0001
FOLFIRI	n=30, 50% (31,3–68,7)	n=32, 15,6% (5,3–32,8)	0,19 (0,06–0,61); *p*=0,0061
FOIL	n=30, 46,7% (28,3–65,7)	n=30, 23,3% (9,9–42,3)	0,35 (0,11–1,05); *p*=0,1033

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Случаи задержки и редукции доз препаратов
Table 2. The cases of dose reductions and dose delays

	Случаи задержки ХТ и редукции доз препаратов		
	плацебо (n=118)	пэгфилграстим (n=123)	*p*-value
Задержка ПХТ, любой случай	36,5% (27,9–45,1)	19,6% (12,7–26,5)	*p*=0,003
Задержка ПХТ, нейтропения	19,5% (12,4–26,6)	4,1% (0,6–7,6)	*p*<0,001
Редукция дозы, любой случай	22% (14,8–29,2)	23,6% (16,1–31,1)	*p*=0,77
Редукция дозы, нейтропения	11% (5,5–16,6)	3,3% (0,1–6,4)	*p*=0,02

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия.

Таблица 3. Частота нежелательных событий, связанных с проведением ХТ на фоне первичной профилактики пэгилированным филграстимом
Table 3. Frequency of adverse events caused by chemotherapy in addition to primary prevention using pegylated filgrastim

Нежелательные события	Пэгилированный филграстим	Плацебо	ОР, *p*-value
Частота ФН	2%	8%	ОР 0,27; 95% ДИ 0,07–1,00; *p*=0,04
Число госпитализаций	6%	8%	*p*=0,55
Антибактериальная терапия ФН	2%	7%	ОР 0,23; 95% ДИ 0,05–1,09; *p*=0,046

Рис. 1. ВБП (Каплан–Мейер).
Fig. 1. Progression free survival (Kaplan–Meier).

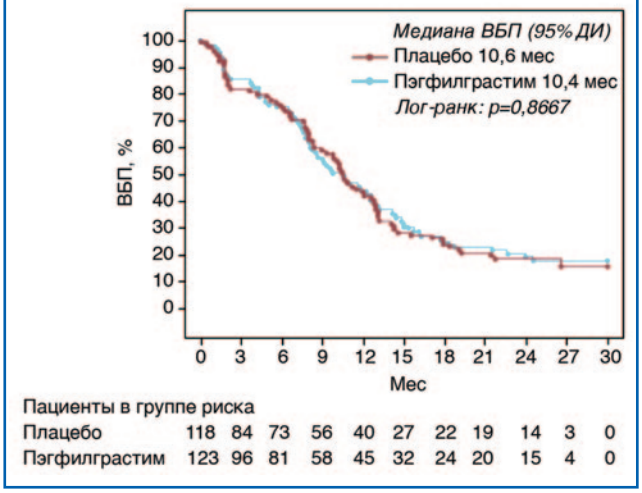

Рис. 2. ОВ.
Fig. 2. The overall survival rate.

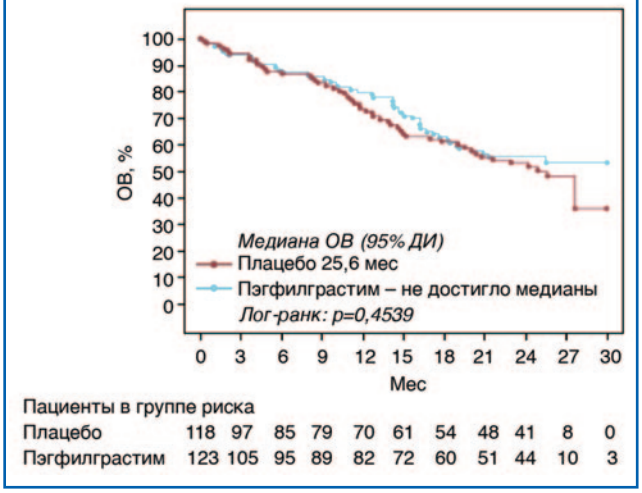

Таблица 4. Случаи редких НЯ (%)
Table 4. The cases of rare adverse events (%)

Редкие НЯ	ПЭГ-Г-КСФ	Плацебо
Тромбоз глубоких вен	4	5,1
Сепсис	1,6	0,9
Тромбоцитопения	7,3	7,7
Нейропатия	4,3	6,5
Периферическая нейропатия	5,6	2,6
Лейкоцитоз	5,6	2,6

FOLFOX6 составляет 42% и 46% – при проведении режима FOLFIRI. Включение в схему и оксалиплатина, и иринотекана (FOLFOXIRI) увеличивает риск нейтропении до 50% [51].

Исследований по изучению эффективности и безопасности пролонгированных Г-КСФ при проведении таких режимов ХТ насчитывается немного [52, 53]. Это может быть связано с периодом межкурсового интервала. Согласно инструкции по применению, ПЭГ-Г-КСФ не рекомендовано вводить в период за 14 дней до и в течение 24 ч после ХТ [54]. Однако при 2-недельном режиме с 46-часовой инфузией 5-фторурацила интервал между введением Г-КСФ и началом следующего цикла ХТ составляет 11 дней. Тем не менее фармакологические и клинические данные подтверждают эффективное использование ПЭГ-Г-КСФ при проведении

таких режимов. В одном из ретроспективных исследований, изучающих фармакодинамику и концентрацию пэгилированного филграстима в сыворотке крови у пациентов с разными типами рака, авторы установили, что восстановление АЧН до нормального уровня отмечалось у всех больных на 12-й день после введения Г-КСФ [55]. При этом концентрация ПЭГ-Г-КСФ в сыворотке крови оставалась на субтерапевтическом уровне. Ни у одного из пациентов концентрация пэгилированного филграстима в сыворотке крови не превышала 2 нг/мл – это наименьшее значение, оказывающее клинически значимое влияние на гранулопоэз [55]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в проспективном исследовании, изучающем плотность дозы у больных мелкоклеточным раком легких на фоне проведения ХТ по схеме CAV (адриамицин, циклофосфан, этопозид) 1 раз в 14 дней. Средняя концентрация ПЭГ-Г-КСФ в сыворотке крови, оцененная на 1-е сутки каждого последующего цикла, составляла менее 1 нг/мл и коррелировала с АЧН [56].

Оценка эффективности и безопасности профилактического применения ПЭГ-Г-КСФ проводилась в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы у пациентов с местно-распространенным или метастатическим КРР [57]. Пациенты в этом исследовании получали оксалиплатин-/иринотекансодержащую ХТ в комбинации с 5-фторурацилом каждые 2 нед. Пациентам экспериментальной группы назначали профилактику препаратами Г-КСФ с целью снижения риска развития нейтропении 3/4-й степени и связанных с ней осложнений. Допускалось применение одного их трех 2-недельных режимов ХТ на усмотрение лечащего врача:

- FOLFOX4: оксалиплатин 85 мг/м^2 в 1-й день, лейковорин 200 мг/м^2 внутривенно в 1, 2-й дни, 5-фторурацил 400 мг/м^2 болюсно, затем 600 мг/м^2 на 22 ч в 1, 2-й дни;
- FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м^2 в 1-й день, лейковорин 200 мг/м^2 внутривенно в 1, 2-й дни, 5-фторурацил 400 мг/м^2 болюсно, затем 600 мг/м^2 на 22 ч в 1, 2-й дни;
- FOIL: иринотекан 175 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, оксалиплатин 100 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, лейковорин 200 мг/м^2 внутривенно в 1, 2-й дни, 5-фторурацил 3 г/м^2 внутривенно на 48 ч с 1-го дня.

Также допускалась любая таргетная терапия. Через 24 ч после завершения 46-часовой инфузии 5-фторурацила в экспериментальной группе проводили одно подкожное введение пэгфилграстима 6 мг или плацебо в группе сравнения в течение 4 циклов ХТ. Профилактика ФН в исследовании была разрешена еще 8 циклов (максимально 12 курсов). ХТ проводилась каждые 2 нед до прогрессирования заболевания, или решения исследователя о прекращении лечения или удлинении интервала до следующего введения больше чем на 3 нед, или отзыва согласия на участие. ХТ в полных дозах вводили на каждый 15-й день (1-й день следующего цикла), если АЧН составляло ⩾1,5×10^9/л и количество тромбоцитов 100×10^9/л. В ином случае лечение приостанавливали до достижения указанных показателей.

Первичной конечной точкой была частота нейтропении 3/4-й степени (АЧН<1×10^9/л) во время первых 4 циклов ХТ. Вторичные конечные точки включали случаи ФН 3/4-й степени (температура тела 38,2°С и АЧН<1×10^9/л в тот же день или на следующий день), частоту госпитализаций, частоту использования антибактериальной терапии при развитии инфекции, ассоциированной с нейтропенией, случаи задержки ХТ или редукции доз препаратов по этой же причине. В начале каждого цикла выполняли общий анализ крови и термометрию. Между циклами пациентов просили измерять температуру тела и при повышении температуры тела ⩾38,2°С обращаться к лечащему врачу для выполнения общего анализа крови. Также в исследовании оценивали частоту объективного ответа (ЧОО) и нежелательные явления (НЯ). Более длительный период наблюдения позволил оценить время до прогрессирования заболевания (выживаемость без прогрессирования – ВБП) и ОВ.

Группы сравнения были одинаково сбалансированы по клинико-демографическим показателям. Почти 1/2 из 252 включенных в исследование пациентов получали FOLFOX4, в то время как 1/4 пациентов получали FOLFIRI, 1/4 – FOIL. В обеих группах 188 (78%) пациентов завершили 4 цикла лечения. Число случаев досрочного прекращения исследования и их причины не отличались между группами ПЭГ-Г-КСФ и плацебо.

Авторы показали, что у пациентов, получающих пэгилированный филграстим, достоверно реже возникала нейтропения 3/4-й степени (табл. 1).

Несмотря на редкие случаи ФН для данных режимов, в группе пэгилированного филграстима осложнение встречалось достоверно реже по сравнению с группой плацебо. В течение первых 4 циклов ХТ на фоне пэгилированного филграстима отмечено снижение риска ФН на 75% при всех трех режимах. Также авторы акцентируют внимание на частоте задержки ХТ и редукции доз препаратов (табл. 2).

Случаи задержки ХТ по любой причине во время первых 4 циклов чаще встречались в группе плацебо по сравнению с группой ПЭГ-Г-КСФ. Число случаев редукции доз химиопрепаратов по любой причине было сопоставимо в обеих группах. В то же время, если нейтропения была причиной задержки или редукции дозы, частота таких случаев отмечалась выше в группе плацебо (p от <0,001 до 0,020), независимо от режима ХТ.

Важно отметить, что достоверно уменьшилось число госпитализаций, связанных с нейтропенией, и применение антибактериальной терапии для лечения ФН в группе ПЭГ-Г-КСФ, как представлено в табл. 3.

Число пациентов с полным или частичным ответом по результатам лечения было одинаково в обеих группах (плацебо – 31% и пэгилированный филграстим – 28%). Стабилизация заболевания зафиксирована у 31% пациентов в группе плацебо и 41% пациентов в группе пэгилированного филграстима. Для каждого режима ХТ не отмечено достоверной разницы в достижении общего или частичного ответа между сравниваемыми группами. Оценка выживаемости проводилась при среднем периоде наблюдения 17,1 мес. Медиана ВБП в обеих группах не отличалась. Медиана ОВ в группе плацебо составила 25,6 мес, в группе пэгилированного филграстима – не достигнута ввиду отсутствия событий. Результаты выживаемости представлены на рис. 1, 2.

НЯ в обеих группах не превышали 1–2-ю степень тяжести. Лишь у 10 (8%) пациентов, получавших ПЭГ-Г-КСФ, отмечались костные боли и ни у одного больного из группы плацебо. Интересно, что частота случаев болевого синдрома легкой и средней степени тяжести у пациентов с КРР оказалась ниже по сравнению с имеющимися данными по оценке этого же НЯ у пациенток, страдающих РМЖ при проведении им таксансодержащей ХТ (31% в группе пэгилированного филграстима и у 27% пациенток из группы плацебо). Авторы предполагают, что боли в костях, возможно, не только обусловлены действием препарата данной группы, но и зависят от основного заболевания и схемы противоопухолевого лечения [35]. Важно отметить, что лейкоцитоз наблюдался у 5 пациентов из группы ПЭГ-Г-КСФ. В группе плацебо таких случаев не было. Случаи серьезных НЯ встречались с одинаковой частотой в обеих группах (табл. 4).

В данной работе авторы акцентируют внимание на 11-дневном интервале между введением ПЭГ-Г-КСФ и началом следующего цикла ХТ. В группе пэгилированного филграстима АЧН восстанавливалось к началу следующего цикла без случаев лейкоцитоза, задержки лечения или других нежелательных последствий. Результаты проведенного анализа позволяют сделать вывод о том, что назначение одной инъекции пролонгированного Г-КСФ обеспечивает безопасность на весь межкурсовой интервал ХТ у пациентов с КРР.

Аналогичное исследование PAVES (Pegfilgrastim and Anti-VEGF Evaluation Study) было представлено T. Pinter и соавт. в 2016 г. [58]. Авторы провели оценку эффективности применения пэгилированного филграстима для профилактики развития ФН на первых 4 курсах у пациентов с местно-распространенным или метастатическим КРР и функциональным статусом по шкале ECOG 0–2. Но в этом исследовании, в отличие от представленного ранее, пациенты получали бевацизумаб (5 мг/кг, внутривенная инфузия в 1-й день каждого цикла) в комбинации с ХТ в первой линии. Рандомизация осуществ-

Рис. 3. Число пациентов с нейтропенией и фебрильной нейтропенией (ФН).
Fig. 3. The number of patients with neutropenia and febrile neutropenia (FN).

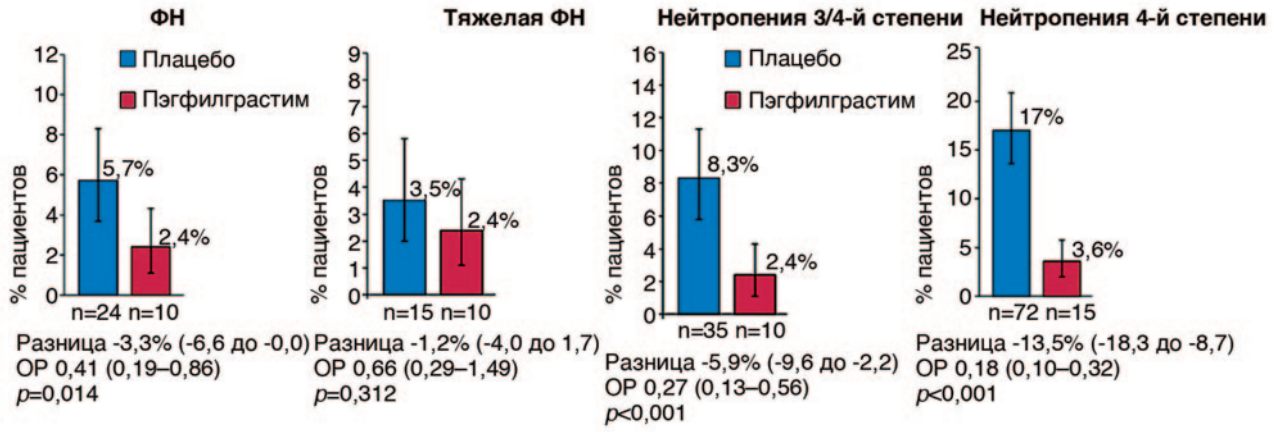

Таблица 5. RDI, задержка лечения и редукция дозы (%)
Table 5. The relative dose intensity, a delay in treatment and dose reduction (%)

	FOLFOX + бевацизумаб		FOLFIRI + бевацизумаб	
	ПЭГ-Г-КСФ	плацебо	ПЭГ-Г-КСФ	плацебо
Медиана RDI	94,4	94,1	93,6	92,7
Случаи (%) задержки курса ХТ ≥3 дней	16,9	21,3	22,8	27,8
Случаи редукции дозы (%) на ≥20%	7,7	6,3	9,8	13,9

Таблица 6. Эффективность ХТ
Table 6. The efficacy of chemotherapy

Эффективность	Пэгилированный филграстим	Плацебо
ЧОО, %	61 (95% ДИ 56,1–65,6)	57,6 (95% ДИ 52,7–62,4)
Медиана ОВ, мес	24 (95% ДИ 21,6–26,3)	23,1 (95% ДИ 21,2–24,6)
Медиана ВБП, мес	10,6 (95% ДИ 9,4–11,2)	10,4 (95% ДИ 9,5–11,1)

лялась 1:1. В экспериментальной группе назначали профилактику ФН пэгилированным филграстимом. Пациенты были стратифицированы в зависимости от режима ХТ по схеме FOLFOX (FOLFOX4, FOLFOX6 или mFOLFOX) или FOLFIRI [59].

Термометрия проводилась два раза в день в течение всего периода лечения и при появлении признаков лихорадки. Клинический анализ крови выполнялся перед каждым циклом, через 30 дней после 4-го цикла и в случае повышения температуры тела выше 38°С. После 4 циклов терапии все рандомизированные пациенты могли продолжать назначенную ХТ и/или бевацизумаб на фоне профилактики ПЭГ-Г-КСФ по усмотрению лечащего врача.

Первичной задачей исследования была оценка частоты развития ФН (АЧН<1×10^9/л и температура тела выше 38°С) на первых 4 курсах ХТ. Вторичными конечными точками были ФН более тяжелой степени (АЧН<0,5×10^9/л и температура тела выше 38°С), нейтропения 3/4-й степени (АЧН<1×10^9/л), нейтропения 4-й степени (АЧН<0,5×10^9/л), частота использования других Г-КСФ, относительная дозоинтенсивность, частота задержки лечения или редукции дозы химиопрепаратов в течение 4 циклов ХТ. В исследовании также оценивали ЧОО, ОВ и ВБП во время долгосрочного наблюдения. Оценка безопасности включала возникновение и тяжесть НЯ за весь период лечения (4 цикла).

С ноября 2009 по январь 2012 г. были включены 847 пациентов (424 пациента в группе плацебо и 423 пациента в группе пэгилированного филграстима). Почти все пациенты (97%) имели отдаленные метастазы, 414 (49%) пациентов получали FOLFOX и 431 (51%) пациент – FOLFIRI. Терапию бевацизумабом проводили во всех группах лечения. На момент окончательного анализа 115 пациентов оставались в исследовании. Медиана наблюдения для всех пациентов составила 21,4 мес.

В ходе проведенного исследования было выявлено, что ФН реже наблюдалась у пациентов, получающих пэгилированный филграстим, по сравнению с группой плацебо (2,4% против 5,7%; отношение рисков – ОР 0,41; p=0,014). Такое соотношение сохранялось на протяжении всех циклов ХТ. Отмечено статистически значимое снижение риска возникновения тяжелой ФН на 57,9% в случае профилактики ПЭГ-Г-КСФ на первых 4 курсах лечения. Однако разница в возникновении тяжелой ФН не достигла достоверности из-за небольшого числа случаев в обеих группах.

Нейтропения 3/4 и 4-й степени встречалась реже в группе пэгилированного филграстима по сравнению с плацебо и достигла статистически достоверной разницы. Число пациентов с нейтропенией и ФН представлено на рис. 3.

Назначение антибиотиков для лечения инфекционного осложнения не отличалось в группах ПЭГ-Г-КСФ и плацебо (18 и 19,7% соответственно).

Случаи задержки курса ХТ ⩾3 дней наблюдались чаще у пациентов, которым не проводили профилактику пролонгированными Г-КСФ. При этом относительная интенсивность дозы (RDI) была сохранена в двух группах (табл. 5).

Несмотря на то, что изучение эффективности лечения не являлось главной целью исследования, авторам удалось оспорить выдвинутую в 2012 г. гипотезу о проангиогенном эффекте Г-КСФ и их потенциально антагонистическом взаимодействии с бевацизумабом [60–63].

Гипотеза состояла в том, что совместное применение Г-КСФ и бевацизумаба может негативно сказаться на эффективности лечения и исходах заболевания. Существуют доказательства о роли миелоидных клеток в ускорении роста опухоли. Дело в том, что миелоидные клетки обладают способностью локально дифференцироваться в эндотелиальные клетки и таким образом встраиваться в растущие

опухолевые сосуды. Также полагают, что проангиогенное действие миелоидных клеток может быть причиной развития опосредованной резистентности к VEGF – блокирующим агентам в опухолевых моделях [64]. Иными словами, существует теоретическое опасение, что Г-КСФ проявляет непрямой антагонистический эффект по отношению к бевацизумабу. Однако представленное выше исследование свидетельствует о том, что ответ на лечение ПЭГ-Г-КСФ сохраняется. ЧОО, медиана ОВ, ВБП в группах сравнения практически не отличалась как в общем, так и в подгрупповом анализе. И это не зависело от режима ХТ [58].

Эффективность ХТ в группах сравнения представлена в табл. 6.

Медиана ОВ и ВБП, полученная в данной работе, сравнима с таковой, представленной в других исследованиях по изучению эффективности комбинации ХТ с бевацизумабом или анти-EGFR-препаратами у пациентов с метастатическим КРР. Профиль НЯ был одинаковым в обеих группах, что свидетельствует об относительной безопасности совместного применения пэгилированного филграстима с ХТ и бевацизумабом [65–69]. Жалобы на боли в костях отмечали 16% пациентов в группе пэгилированного филграстима и 10,9% – в группе плацебо [70]. Серьезных НЯ, связанных с пэгилированным филграстимом, отмечено не было.

Следует отметить, что исследование PAVES является самым большим проспективным рандомизированным исследованием, в котором изучали эффективность пэгилированного филграстима при проведении первичной профилактики ФН у пациентов с местно-распространенным или метастатическим КРР на фоне режимов терапии FOLFOX или FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом. Авторы исследования ожидали увидеть повышение риска развития ФН при добавлении ПЭГ-Г-КСФ к ХТ и бевацизумабу. Однако риск тяжелой ФН (5,7%) и нейтропении 3/4-й степени (17%) оказался даже ниже представленного во II фазе данного исследования (8,5 и 43% соответственно) [50].

Существует еще одна особенность, отличающая частоту ФН при КРР от других солидных опухолей. В данном исследовании частота ФН была одинаковой на протяжении всех 4 курсов лечения в отличие от таковой при РМЖ, раке легкого, неходжкинских лимфомах, когда риск этого осложнения выше на первом цикле [14, 35].

Очевидно, что применение пэгилированного филграстима с целью снижения риска развития ФН на фоне ХТ с или без бевацизумаба у пациентов с местно-распространенным или метастатическим КРР является эффективным подходом. Однако авторы считают, что при назначении первичной профилактики ФН прежде всего необходимо руководствоваться общими принципами, т.е. учитывать режим ХТ и индивидуальные факторы риска пациента.

Заключение

ФН относится к наиболее серьезному осложнению на фоне проведения ХТ. Высокий риск смерти от инфекций, затраты на длительную госпитализацию, задержка ХТ и/или редукция дозы являются основанием для проведения первичной или вторичной профилактики этого осложнения. Назначение наиболее рационального препарата в каждой клинической ситуации – это непростая задача для онколога. Как ежедневные Г-КСФ (филграстим), так и препараты пролонгированного действия (эмпэгфилграстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим) являются эффективными агентами для снижения риска развития неблагоприятных событий, связанных с миелосупрессией. Принимая во внимание отсутствие четких данных по длительности назначения ежедневных Г-КСФ и часто неоптимальное использование этой формы препаратов, хотелось бы обратить внимание на рациональность применения пролонгированных Г-КСФ для улучшения эффективности профилактики ФН. Уникальность фармакологических свойств этой формы препарата позволяет не только безопасно проводить дозоинтенсивные режимы ХТ, но и улучшить противоопухолевую эффективность такого лечения за счет сохранения дозовой нагрузки химиопрепаратов. Доказанные безопасность, эффективность и удобство пролонгированных Г-КСФ при 2-недельных режимах ХТ с 46-часовой инфузией 5-фторурацила позволяют широко применять пэгилированный филграстим для проведения первичной или вторичной профилактики тяжелой нейтропении/ФН у пациентов с КРР.

Также пролонгированные Г-КСФ могут быть предпочтительной формой введения для пациентов с высоким риском развития ФН и с ожидаемой низкой приверженностью ежедневным введениям препарата и/или затрудненным доступом к частому исследованию гемограммы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2011; 77 (3): 221–40. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.02.002
2. Aspinall SL, Good CB, Zhao X et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: relative dose intensity and survival among veterans. BMC Cancer 2015; 15: 62. DOI: 10.1186/s12885-015-1038-y
3. Nakayama G, Tanaka C, Uehara K et al. The impact of dose/time modification in irinotecan and oxaliplatin-based chemotherapies on outcomes in metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2014; 73 (4): 847–55. DOI: 10.1007/s00280-014-2416-x
4. 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.2010.10.013.4
5. Pettengell R, Schwenkglenks M, Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. Ann Hematol 2008; 87 (5): 429–30. DOI: 10.1007/s00277-008-0447-2
6. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. J Clin Oncol 2003; 21 (24): 4524–31. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.002
7. Wang L, Baser O, Kutikova L et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colonystimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Support Care Cancer 2015; 23 (11): 3131–40. DOI: 10.1007/s00520-015-2686-9
8. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6 (2): 109–18. DOI: 10.6004/jnccn.2008.0012
9. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. Eur J Cancer 2000; 36 (1): 11–4. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00259-2
10. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: evidence-based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1994; 12 (11): 2471–508. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.11.2471
11. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016; 27 (5): 111–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325
12. 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. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-394-401
[Snegovoi A.V., Kagoniia L.M., Kononenko I.B. et al. Prakticheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov s tsel'iu profilaktiki razvitiia febril'noĭ neĭtropenii u onkologicheskikh bol'nykh. Zlokachestvennye opukholi. 2015; 4: 342–9. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-394-401 (in Russian).]
13. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. Eur J Cancer 2000; 36 (1): 11–4. DOI: 10.1016/S0959-8049(99)00259-2
14. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. Leuk Lymphoma 2003; 44 (12): 2069–76. DOI: 10.1080/1042819031000119262
15. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. Cancer 2005; 103 (9): 1916–24. DOI: 10.1002/cncr.20983
16. Kuderer NM, Dale D, Crawford J, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer 2006; 106 (10): 2258–66. DOI: 10.1002/cncr.21847

17. Shayne M, Crawford J, Dale D et al. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2006; 100 (3): 255–62. DOI: 10.1007/s10549-006-9254-4
18. Skipper HE. Kinetics of Mammary Tumor Cell Growth and Implications for Therapy. Cancer 1971; 28 (6): 1479–99. DOI: 10.1002/1097-0142(197112)28:6<1479::aid-cncr2820280622>3.0.co;2-m
19. Dale D. Colony-stimulating Factors for the Management of Neutropenia in Cancer Patients. Drugs 2002; 62 (1): 1–15. DOI: 10.2165/00003495-200262001-00001
20. Aapro MS, Cameron DA et al. EORTC guidelines for the use of granulocytecolony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006; 42 (15): 2433–53. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.002
21. Smith TJ, Khatcheressian J 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
22. Leonard RC, Mansi JL, Keerie C et al. AngloCeltic Collaborative Oncology G (2015) A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. Ann Oncol 2015; 26 (12): 2437–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv389
23. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N et al. The effect of systemic therapy on localregional control in locally advanced breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23 (5): 949–60. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90899-s
24. Low JA, Berman AW, Steinberg SM et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. J Clin Oncol 2004; 22 (20): 4067–74. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.068
25. 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
26. 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
27. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2015; 33 (28): 3199–212. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3488
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors, version 2.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
29. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEGrmetHuG-CSF, Neulasta). Curr Pharm Des 2004; 10 (11): 1235–44. DOI: 10.2174/1381612043452613
30. Molineux G. Pegfilgrastim: using pegylation technology to improve neutropenia support in cancer patients. Anticancer. Drugs 2003; 14 (4): 259–64. DOI: 10.1097/00001813-200304000-00002
31. Johnston E, Crawford J, Blackwell S et al. Randomized, dose escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18 (13): 2522–8. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.13.2522
32. Инструкция по применению лекарственного препарата Неуласта для медицинского применения. https://www.medicines.org.uk/emc/product/6770
[Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata Neulasta dlia meditsinskogo primeneniia. https://www.medicines.org.uk/emc/product/6770 (in Russian).]
33. Инструкция по применению лекарственного препарата Лонквекс для медицинского применения. https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28948
[Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata Lonkveks dlia meditsinskogo primeneniia. https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28948 (in Russian).]
34. Криворотько П.В., Бурдаева О.Н., Нечаева 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. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24121465
[Krivorot'ko P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Ekstimiia® (empegfilgrastim) u patsientov s diagnozom "rak molochnoi zhelezy', poluchaiushchikh mielosupressivnuiu khimioterapiiu: rezul'taty dvoinogo slepogo sravnitel'nogo klinicheskogo issledovaniia III fazy. Journal of Modern Oncology. 2015; 17 (2): 45–52. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24121465 (in Russian).]
35. 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 2015; 23 (6): 1178–84. DOI: 10.1200/jco.2005.09.102
36. Mey UJ, Maier A, Schmidt-Wolf IG et al. Pegfilgrastim as hematopoietic support for dose-dense chemoimmunotherapy with R-CHOP-14 as first-line therapy in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. Support Care Cancer 2007; 15 (7): 877–84. DOI: 10.1007/s00520-006-0201-z
37. Montella L, Addeo R, Guarrasi R et al. Once-per-cycle pegfilgrastim in breast cancer patients treated with docetaxel/epidoxorubicin/cyclophosphamide. Eur J Cancer Care (Engl) 2010; 19 (2): 200–4. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2008.01004.x
38. Ozer H, Mirtsching B, Rader M et al. Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle pegfilgrastim use. Oncologist 2007; 12 (4): 484–94. DOI: 10.1634/theoncologist.12-4-484
39. Pro B, Fayad L, McLaughlin P et al. Pegfilgrastim administered in a single fixed dose is effective in inducing neutrophil count recovery after paclitaxel and topotecan chemotherapy in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2006; 47 (3): 481–5. DOI: 10.1080/10428190500305802
40. Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. Br J Cancer 2009; 101 (1): 6–10. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605269
41. Barnes G, Pathak A, Schwartzberg L. G-CSF utilization rate and prescribing patterns in United States: associations between physician and patient factors and GCSF use. Cancer Med 2014; 3 (6): 1477–84. DOI: 10.1002/cam4.344
42. Krzemieniecki K, Sevelda P, Erdkamp F et al. Neutropenia management and granulocyte colony-stimulating factor use in patients with solid tumours receiving myelotoxic chemotherapy – findings from clinical practice. Support Care Cancer 2014; 22 (3): 667–77. DOI: 10.1007/s00520-013-2021-2
43. Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS et al. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? Ann Pharmacother 2006; 40 (3): 402–7. DOI: 10.1345/aph.1G516
44. Link H, Nietsch J, Kerkmann M, Ortner P, Supportive Care Group of the German Cancer S. Adherence to granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) guidelines to reduce the incidence of febrile neutropenia after chemotherapy – a representative sample survey in Germany. Support Care Cancer 2016; 24 (1): 367–76. DOI: 10.1007/ s00520-015-2779-5
45. 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: 3295–304. DOI: 10.1007/s00520-017-3842-1
46. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2×2 factorial, randomised phase 3 trial. Lancet 2015; 385 (9980): 1863–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62048-1
47. Lambertini M, Bruzzi P, Poggio F et al. Pegfilgrastim administration after 24 or 72 or 96 h to allow dose-dense anthracycline and taxane-based chemotherapy in breast cancer patients: a single-center experience within the GIM2 randomized phase III trial. Support Care Cancer 2016; 24 (3): 1285–94. DOI: 10.1007/s00520-015- 2907-2
48. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer, version 3.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
49. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 2007; 25 (13): 1670–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928
50. Hecht JR, Pillai M, Gollard R et al. A randomized, placebo-controlled phase II study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. Clin Colorectal Cancer 2010; 9 (2): 95–101. DOI: 10.3816/CCC.2010.n.013
51. Falcone A, Masi G, Allegrini G et al. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2002; 20 (19): 4006–14. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.075
52. Инструкция по применению лекарственного препарата Авастин для медицинского применения. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s0169lbl.pdf
[Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata Avastin dlia meditsinskogo primeneniia. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s0169lbl.pdf (in Russian).]
53. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350 (23): 2335–42. DOI: 10.1056/NEJMoa032691
54. Yang B-B, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. Clin Pharmacokinet 2011; 50 (5): 295–306. DOI: 10.2165/11586040-000000000-00000
55. Invernizzi R, Grasso D, Travaglino E et al. Biological effects of pegfilgrastim on circulating neutrophils in breast cancer patients undergoing dose-dense chemotherapy. Oncology 2008; 75 (3–4): 237–44. DOI: 10.1159/000164588
56. Pirker R, Ulsperger E, Messner J et al. Achieving full-dose, on-schedule administration of ACE chemotherapy every 14 days for the treatment of patients with extensive small-cell lung cancer. Lung 2006; 184 (5): 279–85. DOI: 10.1007/s00408-005-2594-8
57. J. Randolph Hecht, Madhavan Pillai, Russell Gollard et al. A randomized, placebo-controlled phase ii study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. Clin Colorectal Cancer 2010; 9 (2): 95–101. DOI: 10.3816/CCC.2010.n.013
58. Pinter T, Klippel Z, Cesas A et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pegfilgrastim in Patients Receiving First-Line FOLFOX/Bevacizumab or FOLFIRI/Bevacizumab for Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Final Results of the PAVES Study. Clin Colorectal Cancer 2017; 16 (2): 103–14. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.08.008
59. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000; 355 (9209): 1041–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02034-1
60. Presta LG et al. Humanization of an anti-VEGF monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997; 57: 4593–9.

61. *Hurwitz H et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350: 23352342.*
62. *Sandler A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell-lung cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542–50.*
63. *Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007; 357: 26662676.*
64. *Shojaei F et al. Tumor refractoriness to anti-VEGF treatment is mediated by CD11b+Gr1+ myeloid cells. Nat Biotechnol 2007; 25: 911920.*
65. *Ferrara N. Role of myeloid cells in tumor angiogenesis. In: Molineux G, Foote MA, Arvedson T. (eds). Twenty Years of G-CSF: Clinical and Nonclinical Discoveries, 1st ed. Basel: Springer, 2012; p. 423–33.*
66. *Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008; 26 (12): 2013–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930*
67. *Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007; 25 (12): 1539–44. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305*
68. *Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15 (10): 1065–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4*
69. *Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2014; 32 (21): 2240–7. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2473*
70. *Crawford J, Ozer H, Stoller R et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991; 325 (3): 164–70. DOI: 10.1093/clinids/18.Supplement_2.S189*

Информация об авторах / Information about the authors

Кононенко Инесса Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния онкологический дневной стационар (химиотерапевтического и хирургического лечения) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7142-2986

Inessa B. Kononenko – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7142-2986

Снеговой Антон Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-ния онкологический дневной стационар (химиотерапевтического и хирургического лечения) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: anvs2012@gmail.com

Anton V. Snegovoy – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: anvs2012@gmail.com

Гребенникова Ольга Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: olgrebennikova@gmail.com

Olga P. Grebennikova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: olgrebennikova@gmail.com

Сельчук Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Vladimir Yu. Sel'chuk – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Пальчинская Ольга Владимировна – клинический ординатор отд-ния онкологический дневной стационар (химиотерапевтического и хирургического лечения) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kfoli@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9354-0388

Olga V. Palchinskaia – resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kfoli@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9354-0388

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.07.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020