

Частота встречаемости схем с высоким риском развития фебрильной нейтропении и частота развития дозолимитирующей нейтропении среди пациентов, получающих цитотоксическую терапию по поводу злокачественных новообразований: результаты исследования FLAME

А.В. Снеговой^{✉1}, И.Б. Кононенко¹, И.В. Сорокина², А.М. Березина³, О.Н. Просьяникова⁴

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия;

⁴АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить долю и профиль пациентов с высоким риском развития фебрильной нейтропении (ФН), получающих цитотоксическую химиотерапию (ХТ), а также частоту возникновения ФН и дозолимитирующей нейтропении после 1-го цикла ХТ.

Материалы и методы. В работе представлены результаты исследования FLAME – первого российского наблюдательного исследования у пациентов с солидными опухолями, получавших только цитотоксическую ХТ или комбинацию с таргетными, иммуноонкологическими препаратами. Методом случайной выборки ретроспективно в исследование включены 500 пациентов с медианой возраста 59 лет (18–83 лет) из 25 медицинских учреждений Российской Федерации.

Результаты. Схемы ХТ с высоким (>20%) риском развития ФН получали 25,2% (126/500) пациентов, 53% (265/500) пациентов – с промежуточным риском, из которых половина – 132/265 (49,8%) пациентов – имели хотя бы один дополнительный фактор риска ее возникновения в соответствии с международными рекомендациями NCCN. Таким образом, высокий риск развития ФН в соответствии с назначенной терапией и оценкой индивидуальных прогностических неблагоприятных факторов отмечен у 51,6% (258/500) пациентов. Первичную профилактику гранулоцитарными колониестимулирующими факторами получили 36,8% (95/258) пациентов из группы высокого риска развития ФН.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что в клинической практике значительную долю составляют пациенты с высоким риском развития ФН, которым в подавляющем большинстве случаев не проводится первичная профилактика ФН.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, нейтропения, колониестимулирующие факторы, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

Для цитирования: Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Сорокина И.В., Березина А.М., Просьяникова О.Н. Частота встречаемости схем с высоким риском развития фебрильной нейтропении и частота развития дозолимитирующей нейтропении среди пациентов, получающих цитотоксическую терапию по поводу злокачественных новообразований: результаты исследования FLAME. Современная Онкология. 2023;25(3):378–384. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202452

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Снеговой Антон Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. противоопухолевой терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», председатель общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC. E-mail: drsneg@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0170-5681

Кононенко Инесса Борисовна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», исполнительный дир. общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC. ORCID: 0000-0002-7142-2986

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

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

Просьяникова Оксана Николаевна – канд. мед. наук, федеральный мед. советник АО «Биокад». ORCID: 0009-0005-3684-6301

Anton V. Snegovoy – D. Sci. (Med.), Prof., Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: drsneg@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0170-5681

Inessa B. Kononenko – Cand. Sci. (Med.), Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7142-2986

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

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

Oxana N. Prosiyanikova – Cand. Sci. (Med.), Biocad. ORCID: 0009-0005-3684-6301

The frequency of regimens associated with high risk of febrile neutropenia and the incidence of dose-limiting neutropenia among patients receiving cytotoxic therapy for malignancies: the FLAME study results

Anton V. Snegovoy^{✉1}, Inessa B. Kononenko¹, Irina V. Sorokina², Anna M. Berezina³, Oxana N. Proslanikova⁴

¹Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Leginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia;

⁴Biocad, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the proportion and profile of patients at high risk of febrile neutropenia (FN) receiving cytotoxic chemotherapy (CT), as well as the incidence of FN and dose-limiting neutropenia after one cycle of CT.

Materials and methods. The paper presents the results of the FLAME study, the first Russian observational study in patients with solid tumors who received only cytotoxic CT or a combination with targeted, immuno-oncological drugs. By random sampling, the study retrospectively included 500 patients with a median age of 59 years (18–83 years) from 25 medical institutions in the Russian Federation.

Results. CT regimens with a high (>20%) risk of FN were received by 25.2% (126/500) of patients; 53% (265/500) of patients had intermediate risk, and half of them (132/265 [49.8%]) had at least one additional risk FN factor following international NCCN guidelines. Thus, a high risk of FN, according to the therapy and the assessment of individual prognostic adverse factors, was noted in 51.6% (258/500) of patients. 36.8% (95/258) of patients with high risk for FN received primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors.

Conclusion. The study showed a significant proportion of patients with a high risk of FN, and most of them do not receive primary prophylaxis of FN.

Keywords: febrile neutropenia, neutropenia, colony-stimulating factors, granulocyte colony-stimulating factors

For citation: Snegovoy AV, Kononenko IB, Sorokina IV, Berezina AM, Proslanikova ON. The frequency of regimens associated with high risk of febrile neutropenia and the incidence of dose-limiting neutropenia among patients receiving cytotoxic therapy for malignancies: the FLAME study results. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):378–384. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202452

Введение

Нейтропения и ее осложнения, в том числе фебрильная нейтропения (ФН), являются наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) системной химиотерапии (ХТ), приводящими к редукции дозы, удлинению междурядового интервала и/или ее прекращению. В результате снижения интенсивности лечения происходит ухудшение контроля над заболеванием, качества жизни и основных показателей эффективности проводимой противоопухолевой терапии, в частности общей выживаемости [1–3]. Этот факт крайне важен при планировании противоопухолевого лечения и необходимости назначения препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) с целью поддержания дозовой интенсивности терапии, а также профилактики развития ФН. Комплексная оценка риска развития ФН включает нозологию, режим ХТ, индивидуальные прогностические неблагоприятные факторы, а также цель лекарственного лечения. В зависимости от режима ХТ пациент относится к группе высокого риска развития ФН (>20%), промежуточного риска (10–20%) или группы низкого риска (<10%). Степень риска для каждой схемы лечения рассчитывается на основании наблюдаемой в клинических исследованиях частоты ФН у пациентов, не получающих профилактическое введение Г-КСФ.

Согласно международным и российским рекомендациям первичная профилактика ФН показана при режимах с высоким риском ее развития, дозоуплотненных режимах, а также в режимах промежуточного риска при наличии одного и более индивидуального фактора риска [4–7]. Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) факторы риска ФН включают в себя возраст 65 лет и старше, предшествующую химиолучевую терапию, почечную и печеночную недостаточность, длительно существующую нейтропению, цитопению вследствие опухолево-

го поражения костного мозга, а также недавние обширные хирургические вмешательства и наличие раневой поверхности [8]. Для профилактики ФН применяют Г-КСФ. Данные об эффективности и безопасности последних получены в исследованиях реальной клинической практики и многочисленных рандомизированных клинических исследованиях [9]. На сегодняшний день доказано, что применение Г-КСФ сокращает продолжительность и тяжесть нейтропении, снижает риск развития ФН, а также позволяет проводить более интенсивные режимы ХТ [10]. Однако в настоящее время отсутствуют данные, позволяющие говорить о частоте встречаемости схем с высоким и промежуточным риском у пациентов, получающих цитотоксическую терапию, а также частоте развития ФН в российской популяции.

Цель исследования – оценка доли и профиля пациентов с высоким риском развития ФН в общей популяции в соответствии со стратификацией по нозологиям, а также оценка частоты возникновения ФН и дозолимитирующей нейтропении после 1-го цикла ХТ. Дозолимитирующая нейтропения определялась как нейтропения, повлиявшая на удлинение междурядового интервала и/или редукцию дозы цитостатиков.

Материалы и методы

Наблюдательное исследование FLAME проводилось под эгидой Ассоциации онкологов России. В период с 1 августа 2020 по 30 октября 2020 г. проведен ретроспективный анализ историй болезни 500 пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования в возрасте старше 18 лет. На момент сбора данных пациенты должны были получить до двух циклов ХТ в рамках назначенного протокола лечения, который мог включать препараты таргетной или иммунотерапии. Протокол исследования включал сбор данных по основным демографическим, анамнестическим и

клиническим характеристикам пациентов: возраст, пол, тяжесть состояния по шкале ECOG, результаты лабораторных исследований, наличие сопутствующих заболеваний и сведений об антимикробной профилактике в анамнезе. Производилась оценка частоты развития всех случаев НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) по классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0.

Статистический отчет выполнен с помощью программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics. Количественные данные представлены в виде среднего \pm стандартного квадратического отклонения, для оценки смещения распределения представлялась медиана. Номинальные данные представлены в виде доли пациентов с тем или иным признаком от общего размера выборки.

Характеристика пациентов и противоопухолевой терапии, соответствующая диагнозу

Исходные демографические данные и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст составил 56,6 \pm 12,78 года с медианой 59 лет (18–83). Подавляющее большинство – женщины (63,8%). Распределение пациентов по нозологическим группам представлено на рис. 1.

В структуре заболеваемости преобладали рак молочной железы (РМЖ) и колоректальный рак, которые составили более 1/2 случаев (53,6%).

У большинства пациентов статус ECOG соответствовал 0–1; III–IV стадия заболевания диагностировалась в 67,2% случаев.

Пациенты получали широкий спектр режимов ХТ, причем наиболее распространенным оказался режим АС (доксорубин и циклофосфамид), доля которого составила 14% (70/500) в общей популяции включенных пациентов и 40,9% (70/171) среди пациентов с РМЖ (рис. 2). Следует отметить, что у 5 пациентов доксорубин с циклофосфамидом назначался в dose-dense режиме. Далее в порядке убывания следовали FOLFOX6 (оксалиплатин, кальция фолиат, фторурацил) – 62 (12,4%); паклитаксел + карбоплатин – 47 (9,4%); DCH + пертузумаб (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб) – 30 (6%); доцетаксел (75 мг/м²) – 22 (4,4%); XELOX (капецитабин, оксалиплатин) – 19 (3,8%); DC (доцетаксел, циклофосфамид) – 15 (3%); DCH (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб) – 14 (2,8%) и FOLFIRINOX (иринотекан, оксалиплатин, кальция фолиат, фторурацил) – 13 (2,6%).

У всех пациентов оценивались дополнительные факторы риска развития ФН в соответствии с рекомендациями NCCN [11].

Результаты

Схемы с высоким риском развития ФН получили 126 (25,2%) из 500 пациентов. Из них у 55 (43,6%) больных первичная профилактика ФН проводилась с использованием непегилированных и пегилированных форм Г-КСФ. Следует отметить, что продолжительность применения непегилированных форм составила в среднем 3,3 дня.

Режимы ХТ, связанные с промежуточным риском развития ФН, получали 265 (53%) пациентов. Согласно рекомендациям NCCN 132 (49,8%) из них имели ≥ 1 фактора риска развития ФН, причем возраст 65 лет и старше являлся ведущим фактором риска. Первичную профилактику ФН с использованием Г-КСФ получили 40 (30,3%) из 132 больных: 25 (62,5%) назначены непегилированные Г-КСФ, остальные получили пегилированные формы, однако 2 (13,3%) из 15 пациентов выбыли из анализа. Доля пациентов с низким риском развития ФН составила 21,8% (109/500). В основном у данной категории больных в качестве противоопухолевой терапии использовались антиметаболиты и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа как в монорежиме, так и в различных комбинациях при суммарном риске развития ФН < 10%.

В общей сложности 258 (51,6%) пациентов имели высокий риск развития ФН по совокупности факторов: выбранная схема ХТ, а также наличие дополнительных факторов риска. Первичную профилактику получали 36,8% (95/258) пациентов. Распределение пациентов в зависимости от риска развития ФН представлено на рис. 3.

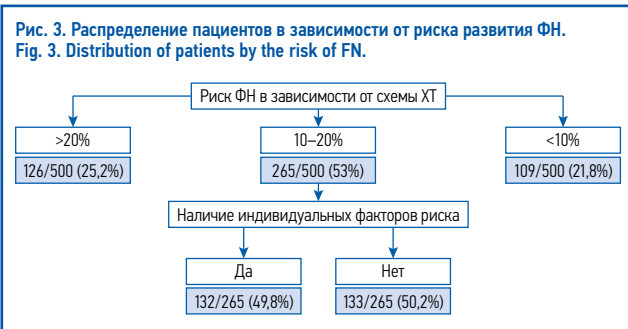
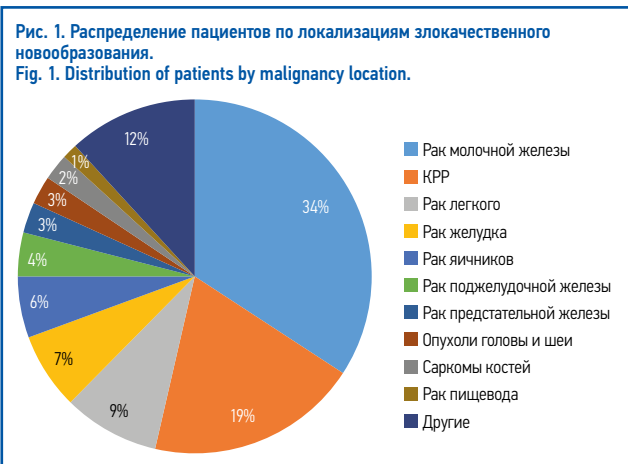
Таблица 1. Демографические данные и клинический статус пациентов; анамнез нейтропении и лечения
Table 1. Patient demographic and clinical status; history of neutropenia and treatment

	n=500	%
Возраст \pm CO, медиана	56,6 \pm 12,8, медиана 59	
Пол		
Мужчины	181	36,2
Женщины	319	63,8
Статус по ECOG		
0	215	43,0
1	260	52,0
2	25	5,0
Локализация опухоли		
РМЖ	171	34,2
Колоректальный рак	97	19,4
Рак легкого	44	8,8
Рак желудка	35	7
Рак яичников	28	5,6
Рак поджелудочной железы	20	4
Другие	105	21
Стадия заболевания на момент постановки диагноза		
Ia	24	4,8
Ib	10	2,0
Ic	4	0,8
IIa	67	13,4
IIb	57	11,4
IIc	2	0,4
IIIa	66	13,2
IIIb	56	11,2
IIIc	46	9,2
IVa	104	20,8
IVb	43	8,6
IVc	21	4,2
Линия лечения		
1-я	200	40
2-я	55	11
3-я	15	3
4-я	13	2,6
5+	8	1,6
Адьювантная	101	20,2
Неадьювантная	108	21,6
Факторы риска ФН согласно NCCN		
Возраст от 65 лет и старше	151	30,2
Наличие в анамнезе нейтропении до начала оцениваемого лечения	27	5,4
Гемоглобин <12 г/дл	129	25,8
Открытые раны или раневая инфекция	4	0,8
Лучевая терапия	64	12,8
Цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга	4	0,8
Недавние обширные хирургические вмешательства	53	10,6
Почечная, печеночная недостаточность	11	2,2
Режимы ХТ в зависимости от риска ФН		
Риск ФН $\geq 20\%$	126	25,2
Риск ФН 10–20%	265	53
Риск ФН $\leq 10\%$	109	21,8

Частота развития нейтропении и ФН

Нейтропения различной степени тяжести, а также ФН, соответствующие критериям CTCAE v 5.0, зарегистрированы у 73 (14,6%) и 15 (3%) пациентов соответственно. В общей сложности после 1-го цикла ХТ дозолимитирующая нейтропения (3–4-й степени тяжести) и ФН диагностированы у 62/500 (12,4%) пациентов (табл. 2, 3). По частоте развития осложнений в зависимости от локализации опухолевого процесса наибольшая частота выявлена при РМЖ, раке ободочной кишки, раке желудка и раке яичников (см. табл. 2). В зависимости от схемы ХТ дозолимитирующая нейтропения (3–4-й степени тяжести) и ФН наиболее часто диагностированы при использовании режимов FOLFOX, АС, TCHP, FOLFIRI, FOLFIRINOX, а также паклитаксела в сочетании с карбоплатином.

Частота развития дозолимитирующей и ФН у пациентов, которым назначена ХТ с риском развития ФН > 20%, составила 13,5% (17/126). У 10/17 пациентов нейтропенические осложнения развились, несмотря на проводимую первичную профилактику.



В подгруппе пациентов с промежуточным риском ФН дозолимитирующая и ФН наблюдались в 13,6% (36/265). Следует отметить, что у 15 пациентов с ФН первичную профилактику непегилированными Г-КСФ с медианной продолжительности введения Г-КСФ 1 день получили 13/15 больных, 2/15 первичную профилактику не получали.

В целом увеличение межцикловых интервалов между 1 и 2 циклами наблюдалось у 26,2% (131/500). Редукция дозы ХТ отмечена у 11 (2,2%) больных.

Различные НЯ зарегистрированы в 34,2% (171/500) случаев (табл. 4). В структуре всех зарегистрированных НЯ наиболее частым стала нейтропения – 14,6% (73/500). СНЯ отмечены в 8,6% (43/500) случаев. В структуре СНЯ преобладала гематологическая токсичность (нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия) 3–5-й степени по СТСАЕ v.5. (табл. 5). НЯ в виде болевого синдрома в области поясничного отдела позвоночника 2-й степени тяжести, тромбоцитопении 2 и 3-й степени по СТСАЕ v.5, имеющие определенную, вероятную или возможную связь с назначением

Таблица 2. Дозолимитирующая нейтропения и ФН относительно нозологии
Table 2. Dose-limiting neutropenia and FN by nosology

Нозология	Дозолимитирующая нейтропения, абс.	ФН, абс.
Герминогенные опухоли	3	–
Рак головы и шеи	–	1
Рак ободочной кишки	7	1
РМЖ	17	4
Рак яичников	3	4
Рак желудка	7	1
Рак мочевого пузыря	1	–
Саркома костей	1	1
Саркома мягких тканей	–	1
Рак прямой кишки	4	–
Рак предстательной железы	1	–
Рак легкого	–	1
Рак поджелудочной железы	3	1
Всего	47	15

непегилированных Г-КСФ, отмечены у 4 пациентов. У 9 пациентов развитие ФН исследователи связали с назначением непегилированных Г-КСФ. Назначение пролонгированных (пегилированных) форм Г-КСФ связано с развитием лейкоцитоза 2-й степени у 1 пациента и головной боли 3-й степени – у другого пациента по шкале СТСАЕ v.5.

Обсуждение

На сегодняшний день профилактика ФН у пациентов с высоким риском ее развития признана неотъемлемым компонентом основной противоопухолевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями [4–8]. В ряде практических и клинических рекомендаций, одобренных Минздравом России, обозначены схемы ХТ, требующие обязательной первичной профилактики ФН [7, 11, 12]. Несмотря на то, что подходы минимизации риска развития дозолимитирующей и ФН давно определены, назначение Г-КСФ в клинической практике явно недостаточно. По данным крупного кросс-секционного исследования, проведенного в США, назначение Г-КСФ пациентам, получающим ХТ, имеет положительный тренд в частоте использования, однако от 14 до 17% пациентов с высоким риском развития ФН все еще не получают первичную профилактику в клинической практике [3]. На сегодняшний день имеются ограниченные данные о частоте использования схем ХТ в зависимости от риска развития ФН и частоты развития нейтропенических осложнений в российской популяции [13].

В настоящей работе впервые представлена ретроспективная оценка частоты встречаемости схем с высоким риском развития ФН и других осложнений, обусловленных нейтропенией. Согласно полученным данным ретроспективного исследования FLAME доля пациентов, получавших режимы ХТ с высоким риском развития ФН≥20%, составила 25,2%, значительная часть из которых – 71/126 (56,3%) – не получили первичную профилактику или получали последнюю в неоптимальном режиме. Так, в подгруппе пациентов, получающих непегилированные формы Г-КСФ, длительность профилактики составила в среднем 3,3 дня.

Использование Г-КСФ существенно снижает вероятность развития осложнений ХТ, связанных с развитием нейтропении. Пегилированные формы Г-КСФ характеризуются значительно большей продолжительностью действия по сравнению с непегилированными, что делает возможным их однократное введение на курс ХТ [14]. Кроме того, в прямом сравнительном исследовании показано достоверное снижение средней продолжительности нейтропении тяжелой степени в пользу пегилированной (пролонгированной) фор-

Таблица 3. Дозолимитирующая нейтропения и ФН относительно режимов ХТ
Table 3. Dose-limiting neutropenia and FN by CT regimens

Режимы ХТ	Дозолимитирующая нейтропения, абс.	ФН, абс.
ВЕР	3	–
FOLFIRI	4	–
HD AI	–	1
TCHP	3	2
АС	6	3
Гемцитабин + цисплатин ± бевацизумаб	3	–
Гемцитабин + карбоплатин + бевацизумаб	1	–
Паклитаксел + карбоплатин	–	4
Паклитаксел + цисплатин ± бевацизумаб	2	1
FOLFOX	9	1
FOLFIRINOX	3	1
FLOT	3	–
Эрибулин ± трастузумаб	2	–
XELOX	2	–
Палбоциклиб	1	–
Доцетаксел + цисплатин + цетуксимаб	–	1
AP	–	1
GemTax	1	–
Доцетаксел	2	–
Паклитаксел	1	–
Капецитабин	1	–
Всего	47	15

Примечание. ВЕР – блеомицин, эпопозид, цисплатин; FOLFIRI – кальция фолинат, фторурацил, иринотекан; HD AI – доксорубин, ифосфамид; TCHP – доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб; FOLFOX – кальция фолинат, фторурацил, оксалиплатин; FLOT – доцетаксел, оксалиплатин, кальция фолинат, фторурацил; AP – доксорубин, цисплатин; GemTax – гемцитабин, доцетаксел.

мы Г-КСФ [15]. Важно отметить, что профиль безопасности и эффективности одного введения пегилированного Г-КСФ соответствует 11-дневному курсу непегилированного фил-грастима [16]. В ранее проведенных исследованиях показано, что сокращение количества введений коротких форм Г-КСФ до 1–3 дней ассоциируется с увеличением частоты госпитализаций по причине развития нейтропенических осложнений в 2,4 раза [17]. Данные FLAME также демонстрируют недостаточную длительность и эффективность применения непегилированных форм Г-КСФ в клинической практике.

При анализе данных международных исследований реальной клинической практики авторы обращают внимание на тот факт, что часть больных в качестве профилактики ФН получали глюкокортикостероидные препараты, использование которых имеет эффект обратного действия – повышение риска развития ФН. Результаты исследований показывают взаимосвязь между увеличением длительности использования кортикостероидов и частотой возникновения нейтропенических осложнений [18, 19]. В исследовании FLAME у 2-х пациентов с низким и 2-х – с промежуточным риском развития ФН, которые в качестве профилактики получали глюкокортикостероидные препараты, развилась дозолимитирующая нейтропения.

В исследовании FLAME большинство пациентов получили схемы ХТ с промежуточным риском развития ФН, что соответствует ранее опубликованным данным [13]. Например, при РМЖ доля пациентов с высоким риском ФН составила 30,4% (52/171), промежуточным – 58,5% (100/171), низким риском – 11,1% (19/171). У пациентов с колоректальным

Таблица 4. Частота зарегистрированных НЯ (n=500)
Table 4. Incidence of reported adverse events (n=500)

Краткое описание НЯ	Абс.	%
Анемия	14	2,8
Диарея	8	1,6
Лейкопения	13	2,6
Нейтропения	73	14,6
Тошнота/рвота	8	1,6
Тромбоцитопения	8	1,6
ФН	15	3,0
Другие	32	6,4

Таблица 5. Серьезные НЯ
Table 5. Serious adverse events

Краткое описание СНЯ	Степень тяжести по СТСАЕ v.5.	n
Нейтропения	3	12
Нейтропения	4	6
Нейтропения	5	1
ФН	3	5
ФН	4	10
Лейкопения	3	1
Тромбоцитопения	3	3
Тромбоцитопения	4	1
Анемия	3	1
Диарея	3	2
Тошнота/рвота	3	1

раком – 9,3% (9/97), 68% (66/97), 22,7% (22/97) соответственно. Поэтому наибольший интерес к изучению проведения первичной профилактики ФН наблюдается в группах промежуточного риска. Из-за неоднородности дизайна исследований и ограниченного количества имеющихся данных метаанализ для оценки снижения риска развития ФН с использованием Г-КСФ в данной популяции пациентов не проводился. Однако имеется тенденция к снижению риска ФН и улучшению исходов лечения среди пациентов, получавших профилактику Г-КСФ [20, 21]. В исследовании FLAME в режимах промежуточного риска профилактика ФН Г-КСФ требовалась в 49,8% случаев. По результатам исследования Г-КСФ назначены в 30,3% случаев, глюкокортикостероиды – у 13,7% пациентов. Таким образом, большинство пациентов не получили необходимой им профилактики ФН Г-КСФ. Частота развития дозолимитирующей нейтропии и в целом ФН составила 13,6%. Высокий процент нейтропенических осложнений подтверждает необходимость проведения профилактики ФН в группе пациентов с промежуточным риском, особенно учитывая тот фактор, что большинство пациентов – пожилого возраста [22, 23].

Следует также отметить, что распределение по нозологиям в исследовании FLAME не противоречит общемировым данным [24, 25].

Ограничением данного исследования является прежде всего неоднородная по нозологиям и схемам ХТ выборка, что представляет сложности для экстраполяции данных на общую популяцию. Также следует отметить небольшой горизонт оценки (1 цикл ХТ), когда не вся объективная информация об исходах доступна исследователям.

Заключение

Данные, полученные из анализа исследования FLAME, впервые показывают частоту встречаемости схем с различным риском развития ФН, а также методы ее профилактики

в российской популяции. Впервые показано, что в онкологической практике значительную долю составляют пациенты с высоким риском развития ФН, которым в большинстве случаев не проводится первичная профилактика ФН. Это обстоятельство диктует необходимость оценки риска развития ФН как в соответствии с высокотоксичными режимами ХТ, так и с наличием пациент-специфических факторов риска до начала терапии. Выявление пациентов с высоким риском развития ФН позволит своевременно назначить Г-КСФ, снизить риск нейтропенических осложнений и улучшить выживаемость.

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. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

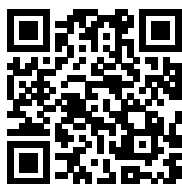
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Ларионова В.Б. Нейтропения, лимитирующая проведение химиотерапии. Нужна ли профилактика? *Онкогематология*. 2022;17(1):135-42 [Kononenko IB, Snegovoy AV, Larioнова VB. Chemotherapy limiting neutropenia. Is prevention required? *Oncohematology*. 2022;17(1):135-42 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2022-17-1-135-142
2. Fortner BV, Houts AC, Johnson G, Schwartzberg LS. A prospective investigation of chemotherapy induced neutropenia (CIN) and quality of life (QoL). *J Clin Oncol*. 2005;23(16):suppl.8178.
3. Wang CY, Heldermon CD, Vouri SM, et al. Trends in Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Following Introduction of Biosimilars Among Adults With Cancer and Commercial or Medicare Insurance, From 2014 to 2019. *JAMA Network Open*. 2021;4(11):e2133474.
4. 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.
5. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 5):v111-8.
6. Aapro MS, Bohlus 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.
7. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Под ред. акад. РАН М.И. Давыдова. Протокол профилактики фебрильной нейтропении гранулоцитарными колониестимулирующими факторами. 2023-2024; с. 24-35 [Snegovoy AV, Kononenko IB, et al. Protokoly klinicheskikh rekomendatsii podderzhivaiushchei terapii v onkologii. Pod red. akad. RAN MI Davydova. Protokol profilaktiki febril'noi neutropenii granulotsitarnymi koloniestimuliruiushchimi faktorami. 2023-2024; p. 24-35 (in Russian)].
8. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myeloid Growth Factors. V2.2023.NCCN
9. Wang Y, Chen L, Liu F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network metaanalysis. *Sci Rep*. 2019;9:15374. DOI:10.1038/s41598-019-51982-4
10. 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
11. Клинические рекомендации МЗ РФ «Опухоли невыявленной первичной локализации». 2021. ID:504. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/504_2. Ссылка активна на 15.06.2023 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Tumors of unidentified primary localization." 2021. ID:504. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/504_2. Accessed: 15.06.2023 (in Russian)].
12. Клинические рекомендации МЗ РФ «Рак молочной железы». 2021. ID:379. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379_4. Ссылка активна на 15.06.2023 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Breast cancer". 2021. ID:379. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379_4. Accessed: 15.06.2023 (in Russian)].
13. Сапожников К.В., Сорокина И.В., Гусев А.В., и др. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. *Современная Онкология*. 2023;25(1):115-22 [Sapozhnikov KV, Sorokina IV, Gusev AV, et al. Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):115-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202138
14. 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
15. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н., и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная Онкология*. 2015;17(2):45-52 [Krivorotko PV, Burdaeva ON, Nechaeva MN, et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a doubleblind controlled phase III study in patients with diagnosis "breast cancer" receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2015;17(2):45-52 (in Russian)].
16. 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;25:3295-3304. DOI:10.1007/s00520-017-3842-1
17. 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.16516
18. Family L, Li Y, Chen L, et al. A Study of Novel Febrile Neutropenia Risk Factors Related to Bone Marrow or Immune Suppression, Barrier Function, and Bacterial Flora. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(10):1201-8. DOI:10.6004/jcncc.2018.7051
19. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*. 2011;117:1917-27. DOI:10.1002/cncr.25691
20. Goodin C, Ratliff P, Cottingham L, Shely R, et al. Assessing febrile neutropenia outcomes in patients receiving primary versus secondary prophylactic G-CSF treatment therapy with intermediate neutropenic risk chemotherapy regimens. *J Oncol Pharmacy Practice*. 2022;28(7). DOI:10.1177/10781552211035739
21. Campbell K, Chadha N, Dimri S, et al. G-CSF primary prophylaxis use and outcomes in patients receiving chemotherapy at intermediate risk for febrile neutropenia: a scoring review. *Exp Rev Hematol*. 2022;15(7):619-33. DOI:10.1080/17474086.2022.2093712
22. 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 VA, Belov VG, et al. Analysis of health and social needs of cancer patients of older age groups in palliative care. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniia*. 2015;5:335 (in Russian)].
23. Литовкин А.В., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4:58 [Litovkin AV, Parfenov luA, Parfenov SA, Sapozhnikov KV. Formy okazaniia palliativnoi pomoshchi litsam starshoi vrazrastnoi gruppy s onkologiei. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniia*. 2017;4:58 (in Russian)].
24. Эпидемиология и профилактика злокачественных новообразований в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennyie novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaiemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU «NIMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
25. WHO Global Cancer Facts & Figures. American Cancer Society, 4th Edition, 2018.

Статья поступила в редакцию /
The article received: 16.09.2023

Статья принята к печати /
The article approved for publication:
10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU