

Оптимизация химиотерапии раннего рака молочной железы: роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

И.П. Ганьшина¹, К.А. Иванова¹, Е.В. Лубенникова^{✉1}, А.В. Архипов², Л.Г. Жукова³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉lubennikova@yandex.ru

Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему занимает лидирующие позиции среди причин смертности пациенток со злокачественными новообразованиями. Среди женщин с РМЖ стандартная комбинированная химиотерапия с включением антрациклинов и таксанов снижает смертность от данного заболевания примерно на треть по сравнению с пациентками, не получающими химиотерапию, и является стандартом для проведения неoadъювантной или адъювантной химиотерапии РМЖ. Понимание закономерностей опухолевого роста позволило усовершенствовать текущие подходы к терапии ранних форм РМЖ и применять дозоуплотненные режимы химиотерапии для достижения лучших результатов лечения. На текущий момент проведение химиотерапии в dose-dense режиме при РМЖ отражено в качестве предпочтительного варианта во всех мировых и российских клинических рекомендациях. Однако применение подобных режимов химиотерапии достоверно увеличивает частоту развития побочных явлений, прежде всего фебрильной нейтропении. Внедрение в клиническую практику более эффективных поддерживающих методов лечения, в частности гранулоцитарного колониестимулирующего фактора короткого и пролонгированного действия, сделало возможным использовать дозоуплотненные режимы химиотерапии в рутинной практике с целью повысить эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, дозоуплотненные режимы химиотерапии, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эмпегфилграстим.

Для цитирования: Ганьшина И.П., Иванова К.А., Лубенникова Е.В. и др. Оптимизация химиотерапии раннего рака молочной железы: роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 86–90.

DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200510

Review

Improving early breast cancer treatment: the role of granulocyte colony-stimulating factor

Inna P. Ganshina¹, Kristina A. Ivanova¹, Elena V. Lubennikova^{✉1}, Alexandr V. Arkhipov², Liudmila G. Zhukova³

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

✉lubennikova@yandex.ru

Abstract

Breast cancer is still the leading cause of death in patients with malignant tumors. Among women with breast cancer, standard combination chemotherapy with anthracyclines and taxanes reduces mortality from this disease by about one third compared to patients not receiving chemotherapy and is the standard for neoadjuvant or adjuvant chemotherapy of breast cancer. Understanding the patterns of tumor growth has made it possible to improve the current paradigms of the treatment of early forms of breast cancer and to use dose-dense chemotherapy regimens to achieve better treatment results. Nowadays, chemotherapy in a dose-dense regimen for breast cancer is the preferred option in all world and Russian clinical guidelines. However, the use of such chemotherapy regimens significantly increases the incidence of side effects, primarily febrile neutropenia. The appearance of more effective methods of supportive care, particularly short-acting and long-acting granulocyte colony-stimulating factor, in clinical practice has made it possible to use dose-dense chemotherapy regimens to increase the effectiveness of the treatment.

Key words: breast cancer, dose-dense chemotherapy regimens, granulocyte colony-stimulating factor, empegfilgrastim.

For citation: Ganshina I.P., Ivanova K.A., Lubennikova E.V. et al. Improving early breast cancer treatment: the role of granulocyte colony-stimulating factor. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 86–90. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200510

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему является наиболее часто выявляемой онкологической патологией среди женского населения. В 2019 г. в России выявлено 73 366 новых случаев РМЖ, причем 71,8% больных – это больные с I–II стадией заболевания, которые являются потенциально излечимыми [1]. Следует отметить, что значительное число пациенток представляют социально активный и трудоспособный слой населения.

Успех лечения больных с ранними стадиями основывается на мультидисциплинарном подходе, который включает в себя хирургические методы, лекарственную и лучевую терапию. Выбор оптимальной последовательности и комбинации методов зависит от множества факторов, включая возраст, менструальный статус, стадию заболевания и фенотипические и генотипические особенности опухоли. Применение нео/адьювантной системной терапии позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения для абсолютного числа больных.

Таким образом, принципиально важным становится своевременное и полноценно проведенное лечение, что является не только медицинской, но и социально значимой задачей.

Стандартные режимы химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов широко применяются в клинической практике, так как позволяют значительно снизить риск прогрессирования и смерти [2]. Для ряда ситуаций цитотоксическая терапия остается единственным выбором, а для тройного негативного РМЖ – одним из основных методов лечения.

Данные клеточной биологии и цитокинетического моделирования выявили прямую корреляцию относительной дозовой интенсивности (ОДИ) – количество препарата в единицу времени – химиотерапии с усилением гибели злокачественных клеток и замедлением темпов роста опухоли в интервале между циклами, что, таким образом, объясняет строгую необходимость соблюдения ОДИ для повышения вероятности излечения. Клинические исследования, в которых проводилось сравнение различных доз антрациклинов, не показали очевидной пользы от применения дозовых режимов, превышающих стандартные, на фоне значимого повышения токсичности, а уменьшение дозы антрациклинов ниже стандартной приводило к снижению эффективности. Другим способом увеличения ОДИ (без увеличения суммарной дозы) является сокращение интервала между циклами (дозоуплотненный – *dose-dense* – режим). В 2013 г. доктор Ларри Нортон был удостоен премии имени Джованни Бонадонны за разработку концепции дозоуплотненных режимов РМЖ. Гипотеза была сформулирована в соавторстве с Ричардом Саймоном еще в 70-х годах XX в. и постулирует, что скорость, с которой опухоль сокращается в ответ на терапию, пропорциональна скорости ее роста [3]. Это привело к концепции доставки лекарств в стандартных дозах, но в укороченный промежуток времени (дозоуплотненный режим), таким образом максимизируя уничтожение злокачественных клеток.

Химиотерапия в режиме *dose-dense* продемонстрировала значимые преимущества и на сегодняшний день является базовым методом лечения ранних форм РМЖ (рРМЖ).

Для большинства схем цитостатической терапии проводить курсы лечения с интервалом короче стандартных 3 или 4 нед изначально было невозможным в связи с развитием неприемлемой гематологической токсичности. Миелосупрессия представляет собой главный дозозаменяющий вид токсичности системной химиотерапии. Фебрильная нейтропения (ФН) является жизнеугрожающим состоянием, имеющим высокий риск развития инфекционных осложнений, требующих дорогостоящего лечения, в ряде случаев – госпитализации [4]. Смертность вследствие развития ФН у онкологических больных колеблется от 5% и может достигать 20% при наличии сопутствующей патологии [5].

Гематологическая токсичность является основной причиной редукции доз, удлинения межкурсовых интервалов и отмены терапии, что приводит к ухудшению результатов лечения и снижению выживаемости [6–8]. Назначение ан-

тибиотиков и препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) призвано предотвращать случаи развития ФН, индуцированной миелосупрессивной терапией, и инфекционные осложнения на этом фоне [4]. Тем не менее антибиотики, назначенные с профилактической целью, могут вызывать нежелательные явления и формировать резистентность большинства возбудителей [9]. Европейская организация по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) не рекомендует антибиотикопрофилактику пациентам, получающим химиотерапию по поводу солидных опухолей и лимфом [10].

Суммируя вышеизложенное, дозоуплотненные режимы терапии рРМЖ (особенно для пациентов высокого риска рецидива) на фоне первичной профилактики препаратами класса Г-КСФ являются наилучшей опцией для достижения длительной ремиссии и увеличения общей выживаемости (ОВ).

Значение дозоуплотненных режимов в терапии рРМЖ

Дозоуплотненный режим предполагает применение доз препаратов классических 3-недельных схем, но с более частым введением, еженедельно или каждые 2 нед. Данный подход позволил значительно повысить эффективность химиотерапии при рРМЖ и местно-распространенном РМЖ. Это подтверждено рядом клинических исследований и обобщено крупным метаанализом EBVTCG, объединившим результаты 26 работ, которые включили более 37 тыс. больных рРМЖ, опубликованным в 2019 г. [11]. В течение 10 лет возврат болезни отмечен у 28% пациенток, получавших *dose-dense* терапию, по сравнению с 31,4% в контрольной группе (относительный риск – ОР 0,86, 95% доверительный интервал – ДИ 0,82–0,89), различия сохраняют высокую достоверность вне зависимости от экспрессии гормональных рецепторов, статуса HER2, исходных характеристик опухоли и популяционных данных. Показатели 10-летней ОВ значимо выше в группе дозоуплотненных режимов: смерть от РМЖ составила 18,9% по сравнению с 21,3% при использовании классических схем химиотерапии. Важно отметить, что смертность от других причин также ниже в экспериментальной группе (4,1% vs 4,6%; ОР 0,88, 95% ДИ 0,78–0,99), что может свидетельствовать о безопасности применения данных режимов в долгосрочной перспективе.

Необходимость проведения *dose-dense* режимов в неоадьювантной терапии РМЖ доказана результатами метаанализа 9 клинических исследований [12], включивших 3724 больных РМЖ, из которых: 1857 пациенток получали неоадьювантную химиотерапию в дозоуплотненном режиме, а 1867 пациенток – в стандартном режиме. Частота полных патоморфологических регрессий (pCR) в группе *dose-dense* химиотерапии на 18% выше, чем в контрольной группе. Впечатляющими оказались и результаты подгруппового анализа: у больных, чьи опухоли не экспрессировали рецепторы эстрогена и прогестерона, применение дозоуплотненных режимов повысило частоту полных регрессий на 35% по сравнению с контрольной группой (ОР 1,36, 95% ДИ 1,09–1,69, $p=0,007$). Также в данном метаанализе продемонстрировано, что проведение неоадьювантной химиотерапии в *dose-dense* режиме оказывает положительное влияние на выживаемость, снижая риск рецидива на 10% и риск смерти на 8%, данные результаты близки к статистически значимым.

Данные о равной безопасности проведения классических и дозоуплотненных режимов подтверждаются и более ранним метаанализом [13]. В своем исследовании M. Citron и соавт. демонстрируют значимо меньшее число нейтропений, в том числе фебрильных, в группе *dose-dense* терапии, объясняя это применением препаратов класса Г-КСФ [14]. В то же время ряд проспективных рандомизированных исследований, дизайн которых не предполагал применения первичной профилактики Г-КСФ, кроме повышения эффективности дозоуплотненных режимов химиотерапии показали и увеличение уровня гематологической токсичности. Частота нейтропении тяжелой степени в этих исследова-

ниях составляла 38–53% [15–18]. Кроме того, в работе A. Waks и соавт. отмечено увеличение риска развития атипичной пневмонии на фоне проведения дозоуплотненного режима химиотерапии без первичной профилактики препаратами класса Г-КСФ [19].

Повышение эффективности лечения рРМЖ позволяет снизить инвалидизацию пациентов, связанную с дальнейшим прогрессированием болезни, и, как следствие, снизить затраты на последующую терапию.

Сокращение сроков лечения (16 нед по сравнению с 24 нед при стандартном режиме) также является аргументом в пользу проведения дозоуплотненных режимов.

Возможности профилактики гематологической токсичности

Миелосупрессия и последующие осложнения, связанные с развитием нейтропении, такие как ФН и связанные с ней инфекции, являются серьезными побочными эффектами цитотоксической терапии, относящимися к дозозимитирующей токсичности. Развитие таких осложнений зачастую требует госпитализации, внутривенной антибактериальной терапии, а ФН может привести к развитию жизнеугрожающих состояний, таких как сепсис, и послужить причиной смерти пациентов. Общая внутрибольничная смертность онкологических больных, лечившихся от нейтропенической лихорадки, достигает 2,6%, но может быть и выше при наличии у пациента серьезной сопутствующей патологии [20]. Важно отметить, что развитие нейтропении влечет за собой удлинение интервалов между курсами химиотерапии, что может привести к снижению эффективности лечения. Доказано, что снижение относительной интенсивности дозы ниже 85% ухудшает результаты лечения [21]. В крупном ретроспективном исследовании, включившем 6487 больных рРМЖ с поражением лимфатических узлов, продемонстрирована значимая корреляция показателей выживаемости с интенсивностью доз цитостатиков. Выполнение объема запланированной химиотерапии приводит к достоверному увеличению безрецидивной выживаемости и ОВ [22]. Суммарные результаты эффективности профилактики Г-КСФ нашли свое отражение в системном обзоре 61 рандомизированного клинического исследования, в котором показано, что химиотерапия совместно с первичной профилактикой препаратами класса Г-КСФ достоверно снижает вероятность редукций доз химиопрепаратов и нивелирует абсолютный риск любой смертности. Снижение смертности при РМЖ оказалось наиболее значимо выражено при проведении химиотерапии в высоких дозах и дозоуплотненных режимах (ОР 0,959 и 0,858 соответственно). Доказано увеличение ОВ за счет наилучшего контроля над болезнью благодаря профилактике Г-КСФ [23].

Препараты Г-КСФ могут использоваться как в качестве первичной, так и в качестве вторичной профилактики развития нейтропении. По данным клинических рекомендаций ESMO [24], EORTC, NCCN, ASCO, RUSSCO препараты Г-КСФ следует использовать, если риск развития ФН выше 20%. Для режимов химиотерапии с умеренным риском развития ФН (10–20%) рекомендовано оценить индивидуальный риск с учетом других прогностических факторов (возраст >65 лет, диссеминированный процесс, наличие в анамнезе эпизодов ФН, мукозита, ECOG-статуса >2 и/или сердечно-сосудистой патологии).

В настоящее время мы располагаем целым арсеналом препаратов из группы Г-КСФ с различной кратностью введения, что позволяет подобрать оптимальный режим лечения для каждого пациента.

Г-КСФ активируют зрелые моноциты, стимулируют дифференцировку нейтрофилов в костном мозге, сокращая период созревания с 5 дней до 1 дня, и повышают их способность к хемотаксису [25], таким образом восстанавливая абсолютное число нейтрофилов (АЧН) к началу следующего цикла.

Филграстим был первым препаратом из группы Г-КСФ, одобренным для профилактики развития ФН. Его эффект напрямую зависит от длительности применения, требуется ежедневное введение препарата. D. Weycker и соавт.,

проведя ретроспективное исследование, показали, что риск нейтропенических осложнений значимо повышался при использовании филграстима в течение 1–3 (ОР 2,4, 95% ДИ 1,6–3,4) и 4–6 дней (ОР 1,9, 95% ДИ 1,3–2,8) по сравнению с применением в течение 7 дней и более [26]. Однако результаты более позднего многоцентрового рандомизированного исследования продемонстрировали равную эффективность относительно рисков развития ФН и частоты госпитализаций при применении 5-дневных и более длительных, 7–10-дневных, введений филграстима [27].

Пегилированные формы филграстима (ПЭГ-Г-КСФ) представляют собой ковалентные конъюгаты филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) и являются препаратами Г-КСФ пролонгированного действия. Пролонгированное действие этих препаратов обусловлено их фармакокинетическими особенностями [28, 29]. Пегилирование увеличивает размер молекулы филграстима настолько, что она становится слишком большой для почечного клиренса. Следовательно, нейтрофил-опосредованный клиренс является преимущественным путем выведения препарата. Таким образом, средний период естественного полувыведения пегилированного филграстима увеличивается до 42 ч по сравнению с 3,5–3,8 ч для филграстима. Продукция нейтрофилов в ответ на введение пегилированной формы филграстима обеспечивает контроль концентрации – обратную связь, позволяющую с определенной скоростью выводить вещество из организма. Такой уникальный эффект саморегуляции обуславливает снижение концентрации пегилированного филграстима в крови по мере увеличения АЧН [30].

В систематическом обзоре, выполненном S. Mitchell и соавт., показано, что риски развития ФН и других осложнений, связанных с ФН, в целом более низкие при применении ПЭГ-Г-КСФ (пэгфилграстима) в качестве профилактики нейтропении по сравнению с филграстимом [31]. Для пациентов с РМЖ, получавших химиотерапию в режиме ТС (доцетаксел 75 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 нед), Y. Kosaka и соавт. продемонстрировали, что применение пэгфилграстима снижало риски ФН, а также необходимость госпитализации и антибиотикотерапии: частота развития ФН в группе пациентов, получавших профилактику пэгфилграстимом, составила 1,2% по сравнению с 68,8% в группе плацебо ($p < 0,001$) [32].

В 2018 г. опубликован метаанализ клинических исследований, сравнивавших эффективность Г-КСФ короткого и пролонгированного действия в профилактике химиоиндуцированных ФН. При сопоставлении данных нерандомизированных клинических исследований общий риск госпитализаций, риски редукции доз цитостатиков и отсрочки очередного курса значимо ниже у пациентов, получавших пролонгированные Г-КСФ ($p < 0,05$). Однако при анализе рандомизированных исследований достоверных различий в эффективности двух форм препарата не отмечено ($p = 0,226$) [33].

В III фазе клинического исследования PANTER изучались эффективность и безопасность проведения 4 курсов адъювантной химиотерапии в режиме dose-dense EC (эпирубицин 90 мг/м² внутривенно капельно + циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно капельно каждые 2 нед) с последующим проведением 4 курсов доцетаксела 75 мг/м² внутривенно капельно каждые 3 нед по сравнению с проведением 3 курсов стандартной химиотерапии в режиме FEC (5-фторурацил 500 мг/м² + эпирубицин 100 мг/м² внутривенно капельно + циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно капельно каждые 3 нед) с последующим проведением 3 курсов доцетаксела 100 мг/м². Оба режима проводились на протяжении 15 нед. Первичная профилактика препаратами класса Г-КСФ была обязательной в исследуемой группе для того, чтобы сохранить интенсивность дозы; разрешено использование как филграстима и его аналогов, так и ПЭГ-Г-КСФ. Филграстим применялся в 4–11-й дни во время курсов EC и в 4–10-й дни в течение терапии доцетакселом. Пэгфилграстим вводился однократно во 2-й день. Дополнительно по протоколу требовалось применение ципрофлоксацина в дозе 500 мг 2 раза в сутки в 5–12-й дни в течение курсов EC в качестве первич-

ной профилактики, а также в качестве вторичной профилактики во время проведения курсов доцетаксела. В группе контроля первичная Г-КСФ профилактика была обязательной (но желательной), а вторичная профилактика назначалась в случае, если АЧН на 21-й день цикла было менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, или в случае ФН. По результатам данного исследования авторы обнаружили, что первичная Г-КСФ профилактика в ходе dose-dense химиотерапии снижала частоту развития нейтропении 3–4-й степени или ФН до 7% и ниже, что сопоставимо с частотой развития данных осложнений при проведении химиотерапии в стандартном режиме [34].

Основное преимущество Г-КСФ длительного действия – это удобство их применения по сравнению с препаратами короткого действия. Однако высокая стоимость препаратов может служить лимитирующим фактором для широкого использования в рутинной практике.

Снижение стоимости лечения стало возможно после регистрации отечественного оригинального пролонгированного Г-КСФ – эмпагфилграса (Экстимия®, производитель BIOCAD). Препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность для применения в качестве профилактики нейтропении у пациенток с РМЖ в ряде клинических исследований различных фаз. Целью регистрационного исследования III фазы являлось доказательство сопоставимой эффективности однократного введения препарата Экстимия® (в двух дозовых режимах: 6 и 7,5 мг) и стандартного режима введения филграса у больных РМЖ, получавших терапию в режиме АТ (доцетаксел 75 мг/м² + доксорубин 50 мг/м²) [35]. Средняя продолжительность нейтропении 4-й степени достоверно короче на фоне применения эмпагфилграса (95% ДИ -1,504–-0,364 дня; $p < 0,05$). Статистически значимых различий в частоте тяжелых нейтропений не отмечено ($p > 0,05$). ФН отмечена в 2,38% случаев в группе эмпагфилграса 6 мг, 6,98% – в группе 7,5 мг и 5,00% – в группе филграса. Исследование достигло своей конечной точки, продемонстрировав превосходящую эффективность и сопоставимую безопасность однократного введения эмпагфилграса и стандартного ежедневного применения филграса при РМЖ. Эмпагфилграс продемонстрировал превосходящую эффективность над филграсом: частота развития нейтропении 3–4-й степени тяжести – 44% в группе пациентов, получавших эмпагфилграс, и 79% – в группе филграса; длительность нейтропении любой степени тяжести – 2 дня в группе эмпагфилграса и 4 дня – в группе филграса; длительность нейтропении 4-й степени тяжести – 0,8 дня в группе эмпагфилграса и 1,7 дня – в группе филграса. Профиль безопасности исследуемого препарата (эмпагфилграс) и филграса сходны [35].

Заключение

Несмотря на достигнутые успехи, РМЖ остается по-прежнему главной причиной смерти женщин от рака. Нео- и адъювантные режимы химиотерапии продемонстрировали свою эффективность с позиции достоверного увеличения безрецидивной выживаемости, ОВ у больных РМЖ с наличием факторов риска и вовлечением лимфоузлов и являются базовыми методами лечения. Понимание закономерностей опухолевого роста позволило нам усовершенствовать текущие подходы к терапии рРМЖ и применять дозоуплотненные режимы химиотерапии, добиваясь длительной ремиссии этой группы пациентов, особенно при тройном негативном и HER2-позитивном подтипах РМЖ. На текущий момент применение dose-dense терапии отражено в качестве предпочтительного варианта во всех мировых (NCCN, ESMO, ABC) и российских клинических рекомендациях (АОП, RUSSCO).

Несмотря на повышенную терапевтическую эффективность, нейтропения, вызванная миелосупрессией во время проведения дозоуплотненных режимов химиотерапии, значимо ограничивает использование данных режимов [36, 37]. Частота встречаемости ФН на фоне применения коротких форм Г-КСФ по-прежнему высока среди пациентов (6/11), получающих дозоуплотненные режимы химиотерапии [38]. Применение пролонгированных форм Г-КСФ может быть идеальной альтернативой для управления токсичностью, вызванной dose-dense режимами лечения. По сравнению с короткими формами Г-КСФ, нейтрофил-опосредованный клиренс ПЭГ-Г-КСФ не только позволяет достоверно снижать риск развития ФН, но и способствует улучшению качества жизни пациентов и развитию их приверженности лечению. Хотя пролонгированные формы Г-КСФ обладают сопоставимым профилем безопасности с короткими формами Г-КСФ, применение ПЭГ-Г-КСФ позволяет значимо снизить частоту ФН-опосредованных инфекций, госпитализаций и других осложнений, а также увеличить скорость восстановления АЧН [35, 39, 40].

Согласно результатам исследования, проведенного Американским обществом клинической онкологии, Г-КСФ считаются одним из пяти ключевых факторов, благоприятствующих повышению эффективности терапии и снижению затрат [41].

На сегодняшний день при использовании дозоуплотненных режимов Г-КСФ и в особенности ПЭГ-Г-КСФ становятся их неотъемлемой составной частью, напрямую обеспечивающей улучшение отдаленных результатов лечения рРМЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Каприн АД., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М., 2020. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow, 2020 (in Russian).]
- Peto R, Davies C, Godwin J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–44.
- Available from: <https://ascopost.com/issues/october-15-2013/dr-larry-norton-honored-at-2013-breast-cancer-symposium-calls-for-a-return-to-the-exploration-of-concepts/>
- Mayordomo JI, López A, Viñolas N et al. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (10): 2533–42. DOI: 10.1185/03007990903209563
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106 (10): 2258–66. DOI: 10.1002/cncr.21847
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332 (14): 901–6. DOI: 10.1056/NEJM199504063321401
- Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005; 330 (7485): 217. DOI: 10.1136/bmj.38314.622095.F6
- Lyman GH, Kuderer NM. *Epidemiology of febrile neutropenia. Support Cancer Ther* 2003; 1 (1): 23–35. DOI: 10.3816/SCT.2003.n.002
- De Miguel SC et al. Granulocyte colony-stimulating factors as prophylaxis against febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer* 2015; 23 (2): 547–59.
- 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
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019; 393 (10179): 1440–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4
- Ding Y, Ding K, Yang H et al. Does dose-dense neoadjuvant chemotherapy have clinically significant prognostic value in breast cancer?: A meta-analysis of 3,724 patients. *PLoS One* 2020; 15 (5): e0234058. DOI: 10.1371/journal.pone.0234058
- Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (24): 1845–54. DOI: 10.1093/jnci/djq409
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of

- Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431–9.
15. 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, 2x2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1863–72.
 16. Venturini M, Del Mastro L, Aitini E et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1724–33.
 17. Foukakis T, von Minckwitz G, Bengtsson NO et al. Effect of tailored dose-dense chemotherapy vs standard 3-weekly adjuvant chemotherapy on recurrence-free survival among women with high-risk early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 1888–96.
 18. Mobus V, Jackisch C, Luck HJ et al. Ten-year results of intense dose-dense chemotherapy show superior survival compared with a conventional schedule in high-risk primary breast cancer: final results of AGO phase III iddEPC trial. *Ann Oncol* 2018; 29: 178–85.
 19. Waks AG, Tolane SM, Galar A et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) in patients receiving neoadjuvant and adjuvant anthracycline-based chemotherapy for breast cancer: incidence and risk factors. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154: 359–67.
 20. Pathak R, Giri S, Aryal MR et al. Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. *Support Care Cancer* 2015; 23 (3): 615–7.
 21. Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7 (1): 99–108.
 22. Muss HB, Woolf S, Berry D et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1073–81.
 23. Lyman GH, Dale DC, Culakova E et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013; 24: 2475–84.
 24. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Suppl. 5): v111–v118. DOI: 10.1093/annonc/mdw325
 25. 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
 26. Weycker D, Barron R, Edelsberg J et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 189. DOI: 10.1186/1472-6963-14-189
 27. Clemons M, Fergusson D, Simos D et al. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer. *Annals of Oncology* 2020; 31 (7): 951–7. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.005
 28. 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
 29. 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
 30. 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): 133–41. [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): 133–41 (in Russian)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200279
 31. Mitchell S, Li X, Woods M et al. Comparative effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22 (5): 702–16. DOI: 10.1177/1078155215625459
 32. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer* 2015; 23 (4): 1137–43. DOI: 10.1007/s00520-014-2597-1
 33. Comes 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
 34. Papakonstantinou A, Hedayati E, Hellström M et al. Neutropenic complications in the PANTHER phase III study of adjuvant tailored dose-dense chemotherapy in early breast cancer. *Acta Oncologica* 2020; 59 (1): 75–81. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1670353
 35. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Нечаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (емпегфилграстим) 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 P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis "breast cancer" receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2015; 17 (2): 45–52 (in Russian).]
 36. Barcenas CH, Niu J, Zhang N et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (19): 2010–7. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.3676
 37. Zauderer M, Patil S, Hurria A. Feasibility and toxicity of dose-dense adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117 (1): 205–10. DOI: 10.1007/s10549-008-0116-0
 38. Potosky LA, Malin JL, Kim B et al. Use of Colony-Stimulating Factors With Chemotherapy: Opportunities for Cost Savings and Improved Outcomes. *JNCI* 2011; 103 (12): 979–82.
 39. Pietri E, Andreis D, Fabbri F et al. A phase II study of a dose-density regimen with fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide on days 1 and 4 every 14 days with filgrastim support followed by weekly paclitaxel in women with primary breast cancer. *The Oncologist* 2015; 20 (3): 239–40. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0326
 40. Rossi L, Tomao F, Lo Russo G et al. Efficacy and safety analysis of once per cycle pegfilgrastim and daily lenograstim in patients with breast cancer receiving adjuvant myelosuppressive chemotherapy FEC 100: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 457–62. DOI: 10.2147/TCRM.S48387
 41. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol* 2012; 30 (14): 1715–24. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8375

Информация об авторах / Information about the authors

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Иванова Кристина Анатольевна – клинический ординатор онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ivanova_ka7@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7087-2435

Лубенникова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lubennikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5289-7866

Архипов Александр Владимирович – канд. мед. наук, зав. отделением онкологии – химиотерапии и лучевой терапии ФГАУ НМИЦ ЛПЦ. E-mail: a.arkhipov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2921-5692

Жукова Людмила Григорьевна – проф. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Kristina A. Ivanova – Clinical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ivanova_ka7@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7087-2435

Elena V. Lubennikova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lubennikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5289-7866

Alexandr V. Arkhipov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation. E-mail: a.arkhipov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2921-5692

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020