

# Важность профилактики нейтропении в терапии злокачественных опухолей головы и шеи

Обзор выступления доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино», президента Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи Али Мурадовича Мудунова. Выступление состоялось в рамках Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2021».

## Аннотация

Гематологическая токсичность – наиболее частое осложнение химиотерапии. Наиболее опасным проявлением гематологической токсичности является фебрильная нейтропения (ФН). ФН становится причиной редукции доз, удлинения междозовых интервалов, что негативно влияет на отдаленные результаты лечения, снижает выживаемость, увеличивает риск смерти, частоту инфекционных осложнений, госпитализаций, стоимость лечения. Риск ФН необходимо оценивать до начала терапии, применяя общий алгоритм из протокола профилактики ФН препаратами класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Профилактика Г-КСФ требуется на протяжении всех циклов миелосупрессивной терапии. Для профилактики ФН наиболее эффективным является применение пегилированной формы Г-КСФ. Пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи, получающие схему терапии TPF или DCF с включением доцетаксела и цисплатина, входят в группу обязательной первичной профилактики нейтропении. У этих пациентов в случае наличия факторов риска развития ФН или нейтропении 3–4-й степени тяжести предпочтительно использование пегилированных форм Г-КСФ (эмпэгфилграстим).

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли головы и шеи, гематологическая токсичность, миелотоксичность, фебрильная нейтропения, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, филграстим, эмпэгфилграстим, профилактика

**Для цитирования:** Важность профилактики нейтропении в терапии злокачественных опухолей головы и шеи. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 356–360. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.201018

## NEWS

## The importance of the prevention of treatment induced neutropenia in patients with malignant neoplasms of the head and neck

The review of A.M. Mudunov's speech. The speech took place within the framework of the Saint Petersburg International Oncology Forum "White Nights 2021"

### Abstract

Hematological toxicity is the most common complication of chemotherapy. The most dangerous manifestation of hematological toxicity is febrile neutropenia (FN). FN reduces survival, increases the risk of death, the frequency of infectious complications, hospitalizations, the cost of treatment. The risk of FN should be assessed before the beginning of the therapy, using the general algorithm from the protocol to prevent FN applying the granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). G-CSF for the prevention is required throughout all cycles of myelosuppressive therapy. For the prevention of FN, the most effective is the use of PEGylated G-CSF. Patients with head and neck squamous cell carcinoma, receiving the TPF or DCF regimen, combined with docetaxel and cisplatin, are included in the group of routine primary prophylaxis for neutropenia. In case of developing 3–4 grade FN in these patients, the use of PEGylated G-CSF (empegfilgrastim) is preferable.

**Keywords:** malignant neoplasms of the head and neck, hematological toxicity, myelotoxicity, febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factors, filgrastim, empegfilgrastim, prevention

**For citation:** The importance of the prevention of treatment induced neutropenia in patients with malignant neoplasms of the head and neck. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 356–360. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.201018

## Нейтропения у онкологических пациентов. Алгоритм оценки риска развития фебрильной нейтропении и меры профилактики

Свое выступление профессор А.М. Мудунов начал с разъяснения терминологии поддерживающей и сопроводительной терапии. **Поддерживающая терапия** – это система мероприятий, направленных на профилактику и лечение нежелательных явлений (НЯ), возникающих от злокачественного процесса и/или проводимого противоопухолевого лечения [1]. **Сопроводительная терапия**, в соответствии с современными представлениями, направлена на уменьшение негативных последствий основного лечения (как правило, химиотерапии – ХТ и иммунотерапии, иногда – таргетной терапии или лучевого лечения) или на коррекцию его действия [2].

Гематологическая токсичность (миелотоксичность) – наиболее частое осложнение ХТ, наблюдаемое у 85–90% пациентов. Миелотоксичность – или повреждение костного мозга – проявляется снижением содержания числа лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов в периферической крови. Наиболее опасным проявлением миелотоксичности является фебрильная нейтропения (ФН).

Риск ФН необходимо оценивать до начала терапии, применяя общий алгоритм из протокола профилактики ФН препаратами класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). На сегодняшний день выделяют 3 группы:

- С низким риском ФН (не более 10%). Пациентам этой группы не рекомендованы какие-либо профилактические мероприятия, в частности назначение Г-КСФ, у них проводится мониторинг с оценкой рисков на каждом курсе ХТ.

- С промежуточным риском ФН (10–20%). Если назначенная схема лечения сопровождается риском ФН от 10 до 20% и пациент имеет 1 и более факторов риска, ему необходимо проводить первичную профилактику ФН. К основным факторам риска относятся: возраст старше 65 лет, тяжелая сопутствующая патология, ECOG $\geq$ 2 и ряд других параметров. Больные нуждаются в мониторинге параметров, которые могут приводить к увеличению риска в ходе лечения.
- С высоким риском развития ФН (более 20%). Пациентам этой группы необходимо проводить первичную профилактику ФН с помощью препаратов класса Г-КСФ на 1-м цикле и всех последующих.

Вторичная профилактика проводится:

- 1) при развитии фебрильной нейтропении после 2 последовательных эпизодов удлинения интервалов между курсами и/или 2-кратной редукции дозы на фоне адъювантной ХТ, а также после единственного эпизода удлинения интервалов между курсами и/или редукции дозы при неадъювантной ХТ, адъювантной ХТ рака молочной железы (РМЖ), ХТ мелко-клеточного рака легкого, радикальном химиолучевом лечении;
- 2) при развитии ФН на предшествующем курсе ХТ.

Успешность лечения всегда имеет комплексный характер. Наиболее важными факторами являются оптимальные дозы противоопухолевых лекарственных препаратов и полноценный режим проведения лечения. Соблюдение этих условий способствует продлению безрецидивной выживаемости, общей выживаемости (ОВ), сохранению и улучшению качества жизни. И наоборот, снижение интенсивности дозы за счет как редукции суммарной цикловой дозы цитостатического агента, так и удлинения интервала между курсами достоверно негативно влияет на результаты терапии. Наибольшее значение это имеет для пациентов с высокой чувствительностью опухоли к лекарственному противоопухолевому воздействию, когда есть шансы на длительную ремиссию и продолжительность жизни в случае проведения полноценного запланированного режима лечения. В таких случаях первичная профилактика препаратами класса Г-КСФ показана на всех циклах миелосупрессивной терапии в обязательном порядке.

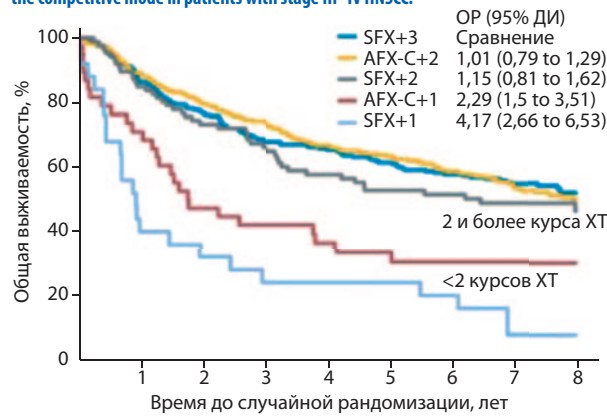
### ФН у пациентов с опухолями головы и шеи. Влияние соблюдения запланированной относительной дозоинтенсивности на результаты эффективности лечения

В нашей стране общее число пациентов с онкологическими заболеваниями составляет порядка 550 тыс., и примерно 15% из них (около 45 тыс. человек) относятся к группе высокого риска развития ФН. Целый ряд нозологий, включая опухоли головы и шеи (ОГШ), требует проведения цитотоксических режимов терапии, увеличивающих риск развития нейтропении.

ХТ у пациентов со злокачественными ОГШ может проводиться на всех этапах лечения. Наличие неблагоприятных патоморфологических признаков по результатам хирургического вмешательства диктует необходимость адъювантного лечения. Эффективность комбинации лучевой и ХТ в послеоперационном периоде доказана результатами ряда исследований, проведенных в середине 2000-х годов. Показано, что при наличии неблагоприятных прогностических факторов добавление цисплатина к адъювантной лучевой терапии приводит к значительному улучшению прогноза заболевания.

При лечении местно-распространенного рака III–IV стадий применяется индукционная ХТ, у пациентов со II–III стадиями опухолевого процесса применяется конкурентная химиолучевая терапия (ХЛТ). И в том и другом случае используются, как правило, таксан- или цисплатин-содержащие схемы ХТ, обладающие высоким уровнем гематологической токсичности: частота нейтропении может достигать 25–50%, частота ФН – 10%. ФН – это тяжелое жизнеугрожающее осложнение ХТ. ФН снижает выживаемость, увеличивает риск смерти, частоту инфекционных осложнений, госпитализаций и, безусловно, стоимость лечения. Летальность при ФН может достигать 50%. Таким образом, ФН остается одним из наиболее грозных осложнений химиотерапии, негативно влияющих на прогноз заболевания.

Рис. 1. Исследование RTOG-0129 (2002–2005 гг.). Пациенты с ПРГШ. Сравнение эффективности конкурентной ХЛТ в зависимости от количества курсов ХТ в конкурентном режиме у пациентов с ПРГШ III–IV стадий. Fig. 1. The RTOG 0129 study (from 2002 to 2005). Patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). The comparison of the efficacy of competitive chemoradiotherapy depending on the number of chemotherapy courses within the competitive mode in patients with stage III–IV HNSCC.



Необходимость следования протоколам и схемам лечения в полной мере относится к терапии злокачественных ОГШ. В исследовании RTOG-0129 с включением 743 пациентов проводилось сравнение эффективности ХЛТ в зависимости от количества курсов ХТ в конкурентном режиме у пациентов с III–IV стадиями плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). У пациентов, получивших менее 2 курсов ХТ, отмечалось значимое ухудшение ОВ (рис. 1) [3].

В 2020 г. Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) был инициирован опрос, в котором приняли участие 64 онколога<sup>1</sup>. Анализ полученных результатов выявил: 41% респондентов не проводят оценку риска развития нейтропении для большинства своих пациентов в рутинной практике, 42% респондентов часто сталкиваются с дозолимитирующей нейтропенией, 41% респондентов предпочитают модифицировать режим ХТ для профилактики нейтропении, пренебрегая профилактической мерой в виде назначения Г-КСФ.

Очевидно, что существуют определенные стереотипы в принятии решений среди онкологов и химиотерапевтов. Так, ранее считалось, что Г-КСФ снижают длительность ФН, но не снижают риски ее возникновения. К настоящему времени доказано, что Г-КСФ эффективны в качестве меры профилактики развития ФН и соблюдения дозоинтенсивности лечения [4]. Данное утверждение справедливо для разных нозологий: ПРГШ, РМЖ, рака яичников, колоректального рака. При РМЖ снижение запланированной относительной дозоинтенсивности (ОДИ) более чем на 15% приводит к падению ОВ на 16 мес [5]. У пациенток с диагнозом рака яичников снижение ОДИ более чем на 15% сокращает ОВ на 25%, или 11 мес [5]. При колоректальном раке соблюдение протокола терапии увеличивает ОВ и выживаемость без прогрессирования на 16 и 13% соответственно [6].

Рядом крупных международных метаанализов доказано, что применение препаратов класса Г-КСФ увеличивает ОВ и снижает смертность:

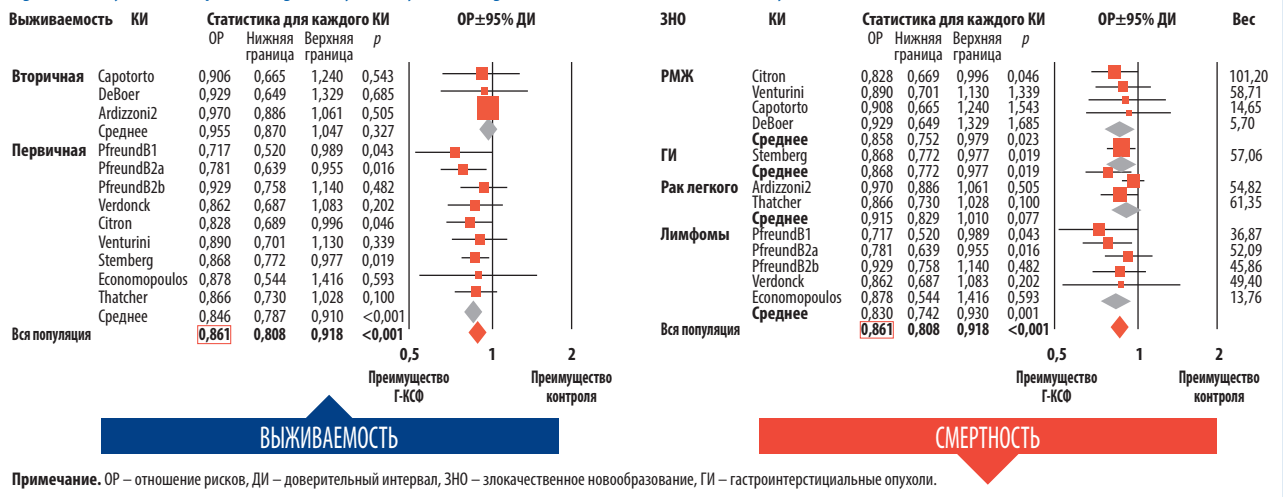
- метаанализ 2013 г., в который включены данные 61 исследования и 10 тыс. пациентов с медианой наблюдения 2 года. Зафиксировано увеличение выживаемости на 14% (рис. 2) [7];
- метаанализ 2007 г., в который вошли данные 17 рандомизированных исследований и почти 3,5 тыс. пациентов с солидными опухолями и лимфопротиферативными заболеваниями [8]. Показано, что применение Г-КСФ снижает риски ранней смерти и смерти от инфекционных осложнений на 40 и 45% соответственно [8].

### Длительность профилактики Г-КСФ

Профилактика Г-КСФ требуется на протяжении всех циклов миелосупрессивной терапии. Это подтверждено рядом ра-

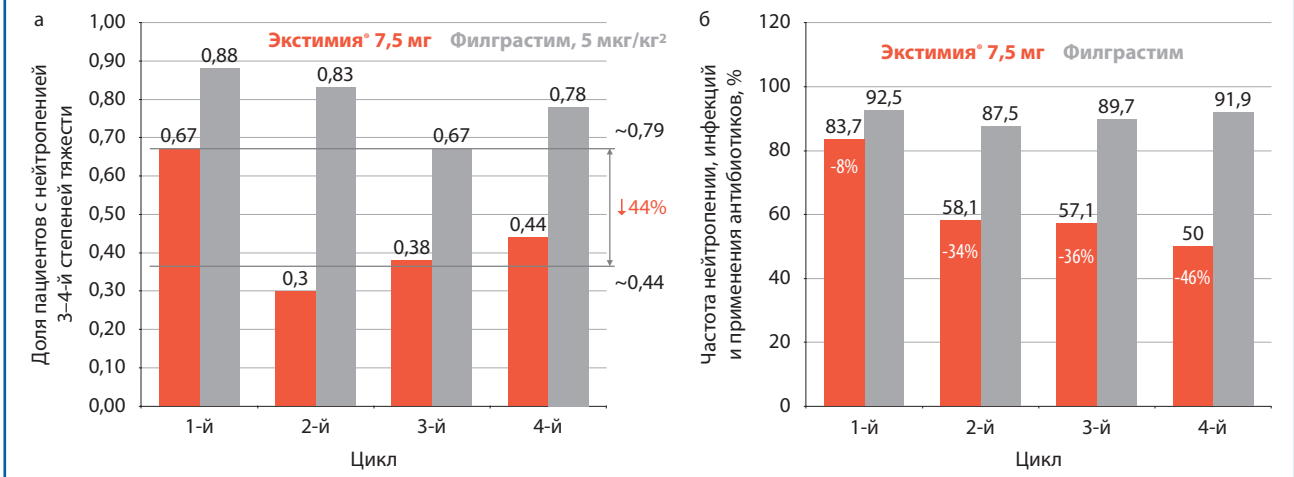
<sup>1</sup> Анкетирование на сайте: www.rosoncweb.ru.

**Рис. 2. Анализ влияния Г-КСФ на ОВ и смертность.**  
**Fig. 2. The analysis of the impact of the granulocyte colony-stimulating factors on overall survival and mortality.**



Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ЗНО – злокачественное новообразование, ГИ – гастроинтестинальные опухоли.

**Рис. 3. Сопоставление эффективности филграстима и препарата Экстимия® (данные регистрационного исследования эмпефилграстима): а – частота возникновения нейтропении 3–4-й степеней тяжести после каждого из 4 циклов ХТ в группах препарата Экстимия® и филграстима; б – частота нейтропении, инфекций и применения антибиотиков.**  
**Fig. 3. The comparison of the efficacy of filgrastim and Extimia® (the data of the registration study of empegfilgrastim): a – the incidence of 3-4 grade neutropenia after each of the 4 cycles of CT in the groups of Extimia® and filgrastim; b – the frequency of neutropenia, infections and the application of antibiotics.**



бот, в том числе исследованием, проведенным M. Aarts и соавт., в которое включены пациенты с РМЖ [9]. Сопоставлялись 2 схемы терапии: в экспериментальной группе профилактика нейтропении препаратами Г-КСФ проводилась только в течение первых 2 циклов ХТ, в контрольной группе – на протяжении всего курса. Исследование продемонстрировало серьезные различия в частоте развития ФН: у пациентов, которым профилактика Г-КСФ проводилась на протяжении всего лечения, вероятность развития ФН была в 3 раза ниже по сравнению с контрольной группой. Исследование прекращено после получения данных 167 пациентов-участников из 21 центра по причине опасности для пациентов экспериментальной группы.

Оптимальная длительность применения коротких форм Г-КСФ (филграстима) должна быть не менее 5–7 дней. Укорочение курса введения филграстима ассоциируется с повышением риска развития осложнений нейтропении. Каждый дополнительный день применения коротких форм Г-КСФ в межцикловом периоде способствует дополнительному снижению риска развития инфекционных осложнений и смерти. В крупном исследовании с включением данных 115 тыс. пациентов с лимфомами и солидными опухолями выявлено, что сокращение применения препаратов

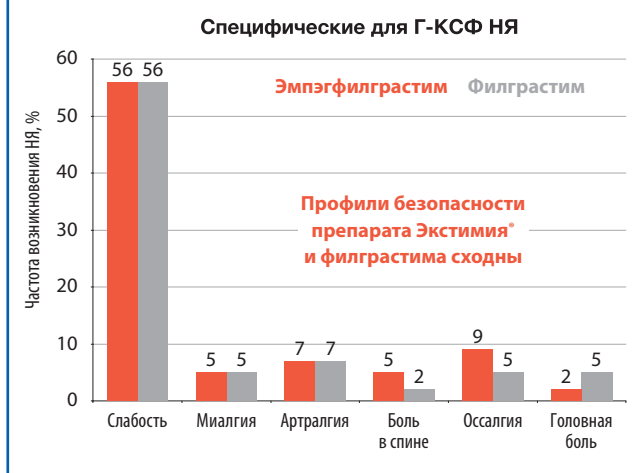
класса Г-КСФ до 1–3 дней вместо 7 дней и более в 2,4 раза увеличивает риск нейтропенических осложнений, до 4–6 дней – в 1,9 раза. Только при длительном введении филграстима (7 дней и более) не зарегистрировано ни одного летального случая [10].

### Выбор между Г-КСФ короткого и пролонгированного действия (ПЭГ-Г-КСФ)

Результаты метаанализа, в котором сравнивались эффективность и безопасность всех существующих на сегодняшний день препаратов класса Г-КСФ с включением 73 рандомизированных клинических исследований (КИ) и данных более 15 тыс. пациентов, показали, что пегилированные, или пролонгированные, формы филграстима (ПЭГ-Г-КСФ) в большей степени предупреждают развитие ФН. Препарат эмпефилграстим вошел в тройку лучших по профилактике тяжелой нейтропении [11]. Результаты этого метаанализа согласуются с данными регистрационного исследования эмпефилграстима (препарата Экстимия®) [12], в котором продемонстрировано, что препарат Экстимия® по сравнению с короткодействующим Г-КСФ, филграстином, на 33% снижает риск развития нейтропении и на 44% – частоту развития тяжелой нейтропении (3–4-й степеней тяжести); рис. 3. В то же

<sup>2</sup>Итоговый отчет о результатах КИ: Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности однократного применения препарата BCD-017 по сравнению с ежедневным введением филграстима с целью профилактики нейтропении у больных РМЖ, получающих миелосупрессивную ХТ, с двойным маскированием. Внутренняя документация компании «Биокад».

**Рис. 4. Профили безопасности препарата Экстимия® и филграстима**  
(данные регистрационного исследования эмпэгфилграстима).  
**Fig. 4. The safety profiles of Extimia® and filgrastim**  
(the data of the registration study of empegfilgrastim).



время пролонгированные и короткодействующие формы Г-КСФ сопоставимы по профилю безопасности (рис. 4).

Результаты регистрационного КИ III фазы препарата Экстимия® и данных непрямого сравнения свидетельствуют о том, что препарат Экстимия® [12]:

- на 56% снижает частоту развития тяжелой нейтропении (3–4-й степени тяжести) по сравнению с филграстимом;
- в 2 раза сокращает продолжительность нейтропении любой степени тяжести;
- на 33% снижает риск развития нейтропении начиная со 2-го цикла ХТ;
- в 2 раза быстрее восстанавливает абсолютное число нейтрофилов по сравнению с филграстимом;
- позволяет проводить терапию в срок без отсрочки курса;
- профили безопасности у эмпэгфилграстима и филграстима сходны.

ПЭГ-Г-КСФ снижают и риск развития ФН, и число ФН-опосредованных госпитализаций по сравнению с короткими формами Г-КСФ, что подтверждено метаанализом, опубликованным в 2018 г. [13]. Результаты этой работы говорят в пользу применения ПЭГ-Г-КСФ, на фоне назначения которых наблюдалось снижение риска развития ФН на 13% и частоты ФН-опосредованных госпитализаций – на 32%. Кроме того, у пациентов, получающих профилактику ПЭГ-Г-КСФ, на 31% была ниже вероятность снижения дозы по причине развития нейтропении и на 30% ниже вероятность отсрочки курса по причине развития нейтропении по сравнению с короткими формами Г-КСФ [13].

### Существующие различные подходы к сопроводительной терапии и профилактике нейтропении

Авторы исследования фазы III GEPATRIO сравнили 4 варианта первичной профилактики нейтропении: антибиотики, короткодействующие Г-КСФ, ПЭГ-Г-КСФ и комбинации ПЭГ-Г-КСФ + антибиотики. В исследовании принимали участие пациенты с РМЖ Т2–Т4 (n=1276, 89 центров в Германии) [14]. Оказалось, что частота ФН на фоне применения ПЭГ-Г-КСФ в 3 раза ниже по сравнению с группой антибиотикопрофилактики, в 2,5 раза ниже по сравнению с группой Г-КСФ короткого действия и сопоставима с комбинацией ПЭГ-Г-КСФ + антибиотики. Частота нейтропении 4-й степени тяжести на фоне применения ПЭГ-Г-КСФ в 1,6 раза ниже группы антибиотикопрофилактики, в 1,6 раза ниже группы препаратов короткого действия и сопоставима с группой комбинации пролонгированных форм и антибиотиков.

Таким образом, для профилактики ФН наиболее эффективным является применение ПЭГ-Г-КСФ. При сравнении Г-КСФ короткого действия и пролонгированных однозначное преимущество наблюдается у ПЭГ-Г-КСФ. Если сравнивать 2 тактики – монотерапию Г-КСФ и комбинацию ГСФ + антибиотика, то эти подходы равноэффективны. Принимая во внимание антибиотикоопосредованные НЯ и развитие резистентности, монотерапия препаратами Г-КСФ является оптимальным выбором, что нашло отражение во всех российских и международных клинических рекомендациях.

### Какова должна быть тактика, если после инъекции ПЭГ-Г-КСФ через 72 ч нет подъема нейтрофилов? Нужно ли добавлять Г-КСФ короткого действия?

В клинических рекомендациях указывается, что после применения пролонгированных форм не нужно добавлять короткодействующие формы во избежание передозировки. Отсутствие эффекта может быть связано с низким ресурсом костного мозга, и в таком случае повторные инъекции эффекта не дадут.

Выведение препарата Экстимия® регулируется по механизму обратной связи, что позволяет вводить препарат однократно и снижает риск гиперстимуляции миелопоэза. Эмпэгфилграстим циркулирует в крови и стимулирует миелопоэз до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не восстановится и они не разрушат препарат. Таким образом, эта форма препарата обладает более сбалансированным контролем нейтрофилов по сравнению с короткодействующими формами Г-КСФ.

### Режимы, требующие профилактического назначения Г-КСФ у пациентов с ОГШ

Пациенты с ПРГШ, получающие схему терапии TPF или DCF с включением доцетаксела и цисплатина, входят в группу обязательной первичной профилактики нейтропении, поскольку при применении этой схемы ХТ риск развития ФН превышает 20%.

Подобная тактика включена в зарубежные [15] и в отечественные клинические рекомендации [16–18]. В частности, в клинических рекомендациях RUSSCO эмпэгфилграстим представлен как предпочтительный препарат. Корректное применение препаратов класса Г-КСФ способствует:

- предупреждению ФН;
- «пассивному» улучшению результатов: профилактике смерти от нейтропенической инфекции и поддержанию дозовой интенсивности стандартных режимов;
- «активному» улучшению онкологических результатов: повышению комплаентности проводимых ХТ-режимов – дозоуплотненных и дозоинтенсивных.

В заключение профессор А.М. Мудунов привел практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19, предполагающие расширенные показания для применения Г-КСФ:

1. В условиях пандемии COVID-19 расширены показания к использованию Г-КСФ для пациентов с риском ФН>10%, так как:
  - обеспечивается минимальная продолжительность пребывания в стационаре и уменьшается количество амбулаторных посещений;
  - уменьшается вероятность развития ФН, способных увеличить число случаев госпитализации в круглосуточные стационары и в условиях пандемии COVID-19 повысить частоту летальных исходов.
2. Рекомендовано использование пролонгированных форм филграстима за счет уникального механизма клиренса препаратов нейтрофилами, когда исключается феномен увеличения легочного воспаления за счет чрезмерного роста числа лейкоцитов и провоспалительных цитокинов (вводится однократно после проведения курса миелотоксичной терапии).

**Литература/References**

1. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), 2008.
2. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство. Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингэма. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Accompanying therapy in oncology. A practical guide. Ed. Slu Moorkraft, DLu Li, D Kanningem. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
3. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3858-66. DOI:10.1200/JCO.2014.55.3925
4. 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(17):164-70. DOI:10.1056/NEJM199107183250305
5. Denduluri N, Lyman GH, Wang Y, et al. Chemotherapy Dose Intensity and Overall Survival Among Patients With Advanced Breast or Ovarian Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(5):380-6. DOI:10.1016/j.clbc.2018.02.003
6. 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
7. 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(10):2475-84. DOI:10.1093/annonc/mdt226
8. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3158-67. DOI:10.1200/JCO.2006.08.8823
9. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 2013;4290-6. DOI:10.1200/JCO.2012.44.6229
10. 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
11. 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 meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):15374. DOI:10.1038/s41598-019-51982-4
12. 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® (empregfilgrastim): 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)].
13. Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short- versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *Adv Ther.* 2018;35(11):1816-29. DOI:10.1007/s12325-018-0798-6
14. Von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A, et al; German Breast Group. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol.* 2008;19(2):292-8. DOI:10.1093/annonc/mdm438
15. NCC Guidelines Version 2.2020. Management of Neutropenia.
16. Available at: <https://oncology-association.ru/temporary-guidelines>
17. Available at: [https://oncology-association.ru/files/pdf/2020/Rekomendacii\\_AOR\\_po\\_FN\\_i\\_anemii.pdf](https://oncology-association.ru/files/pdf/2020/Rekomendacii_AOR_po_FN_i_anemii.pdf)
18. Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шаббаева М.М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2-2):45-51 [Sakaeva DD, Kurmuikov IA, Orlova RV, Shabaeva MM. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu febril'noi neutropenii. *Zlokachestvennyye opukholi.* 2020;10(3s2-2):45-51 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.07.2021  
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021

