

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-135-142



Нейтропения, лимитирующая проведение химиотерапии. Нужна ли профилактика?

И.Б. Кононенко¹, А.В. Снеговой², В.Б. Ларионова²

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Инесса Борисовна Кононенко Inessa.Kononenko@mail.ru

Нейтропения — наиболее распространенная гематологическая токсичность химиотерапии. Тяжелая и продолжительная нейтропения может быть причиной задержки лечения и/или редукции дозы цитостатиков. Клинические исследования свидетельствуют о том, что снижение относительной дозоинтенсивности режимов оказывает отрицательное влияние на результаты лечения, особенно при раке молочной железы, яичников, поджелудочной железы. Скрининг пациентов с высоким риском нейтропении, ограничивающей проведение запланированной химиотерапии, имеет практическое значение. В большинстве клинических исследований указана лишь частота миелотоксичности при каждом режиме химиотерапии, и только в нескольких из них изучены потенциальные риски, связанные с этим осложнением. Принципиальное значение это имеет при высокочувствительных к химиотерапии злокачественных опухолях. Пациенты с такими онкологическими заболеваниями часто получают режимы с более высокой цитостатической нагрузкой. Часто возникающая тяжелая нейтропения в этих случаях и, как следствие, несоблюдение запланированной химиотерапии могут снизить шансы на излечение.

В настоящее время среди онкологов нет единого мнения по поводу стратегии ведения пациентов с клинически значимой нейтропенией. Тема является предметом оживленных дискуссий.

В статье представлены научные работы, клинические исследования, посвященные этой проблеме. Обобщенный анализ существующих данных и практического опыта онкологов позволит разработать подходы к профилактике этого осложнения.

Ключевые слова: нейтропения, фебрильная нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, относительная дозоинтенсивность

Для цитирования: Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Ларионова В.Б. Нейтропения, лимитирующая проведение химиотерапии. Нужна ли профилактика? Онкогематология 2022;17(1):135–42. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-135-142.

Chemotherapy limiting neutropenia. Is prevention required?

I.B. Kononenko¹, A.V. Snegovoy², V.B. Larionova²

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Inessa Borisovna Kononenko Inessa.Kononenko@mail.ru

Neutropenia is the most common hematologic toxicity of chemotherapy. Severe and prolonged neutropenia can cause treatment delay and dose reduction. Clinical studies indicate that reducing the relative dose intensity of regimens harms treatment outcomes, especially in breast, ovarian, and pancreatic cancers. Therefore, screening of patients at high risk of neutropenia that limits planned chemotherapy is of practical importance. Unfortunately, most clinical studies indicate only the incidence of myelotoxicity with each chemotherapy regimen, and only a few have analyzed the potential risks associated with this complication. That is significant importance in highly chemotherapy-sensitive malignancies. Such patients often receive dose intense and dose dens chemotherapy. The risk of severe neutropenia in such patients and failure to adhere to planned chemotherapy may reduce the chances of cure.

Currently, there is no consensus among oncologists on the management strategy for patients with neutropenia limiting chemotherapy. This topic is a worldwide discussion.

The article presents scientific evidence and clinical studies dedicated to this problem. A general analysis of clinical data and experience of oncologists will allow the medical community to develop approaches to prevent this complication.

Key words: neutropenia, febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, relative dose intensity

For citation: Kononenko I.B., Snegovoy A.V., Larionova V.B. Chemotherapy limiting neutropenia. Is prevention required? *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):135–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-135-142.

Нейтропения — одно из наиболее частых осложнений химиотерапии. Само по себе снижение количества нейтрофилов протекает бессимптомно, однако продолжительная (более 10 дней) и тяжелая нейтропения может быть причиной нарушения механизмов иммунной защиты и развития инфекционного осложнения. Тяжесть нейтропении, индуцированной химиотерапией, возрастает по мере снижения абсолютного количества нейтрофилов [1]. Наибольший риск развития инфекционного осложнения возникает при абсолютном количестве нейтрофилов крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ($<500/\text{мкл}$). Повышение температуры тела выше $38,0^\circ\text{C}$ в течение 1 ч и более при абсолютном количестве нейтрофилов крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ($<500/\text{мкл}$) — сигнальный симптомокомплекс инфекции, который обозначают термином «фебрильная нейтропения» (ФН) [2].

По данным рандомизированных контролируемых исследований, ФН наблюдают у 20 % пациентов с солидными опухолями и в половине случаев ее регистрируют во время первого цикла химиотерапии. Следует отметить, что в реальной клинической практике ФН встречается гораздо чаще [3]. При возникновении ФН необходимы проведение ряда диагностических процедур и незамедлительное назначение антибактериальной терапии. Анализ данных литературы показывает, что летальность достигает 11 %. Основной причиной смерти является сепсис. Благоприятный исход при сепсисе зависит не только от своевременно начатой адекватной антибактериальной терапии, но и от индивидуальных особенностей пациента и статуса основного заболевания [1, 4–7].

Необходимо отметить, что внедрение в клиническую практику высокоэффективных антибиотиков, а особенно профилактики ФН гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) позволило снизить процент летальных исходов, связанных с осложнениями нейтропении. Показания к проведению профилактики ФН определяют в соответствии с оценкой риска развития этого осложнения.

В зависимости от интенсивности режима химиотерапии классифицируют 3 группы риска развития ФН: высокий ($>20\%$), промежуточный (10–20 %) и низкий ($<10\%$) [3, 8–10]. Клинические руководства и консенсусы разных регионов мира рекомендуют проводить первичную профилактику препаратами Г-КСФ при режимах химиотерапии с высоким риском развития ФН. В случае промежуточного риска первичная профилактика рекомендована при наличии следующих индивидуальных и клинических факторов риска у пациента:

- пожилой возраст (≥ 65 лет);
- статус по шкале ECOG ≥ 2 ;

- предшествующий эпизод ФН;
- женский пол;
- предшествующая химиотерапия или лучевая терапия;
- лабораторные факторы риска:
 - анемия,
 - абсолютное количество нейтрофилов до лечения $<1500/\text{мкл}$,
 - уровень сывороточного альбумина $\leq 3,5$ г/дл,
 - повышение уровней печеночных трансаминаз;
- низкий нутритивный статус и/или низкая масса тела;
- кардиоваскулярное заболевание;
- почечная недостаточность;
- предшествующая инфекция;
- другие сопутствующие заболевания (≥ 1).

Благодаря вышеописанным лечебным и профилактическим мерам удалось существенно снизить частоту фатальных исходов, связанных с нейтропенией. Однако по-прежнему существует проблема несоблюдения терапевтического плана лечения. ФН, а также продолжительная и/или тяжелая нейтропения приводят к задержке цикла химиотерапии и/или снижению дозы препарата. В результате часть пациентов получают химиотерапию с низкой интенсивностью дозы, что становится потенциальной причиной неудач в лечении. Это имеет особое значение в случае высокой чувствительности злокачественной опухоли к химиотерапии и вероятности излечения [11]. Клинические данные свидетельствуют о том, что важно придерживаться интервалов между введениями и рекомендованных доз препаратов, так как существует прямая взаимосвязь между дозовой нагрузкой и результатами лечения [7, 12–18].

Для описания задержки химиотерапии и/или редукции дозы препарата обычно используют порог относительной дозоинтенсивности (ОДИ). ОДИ — отношение интенсивности полученной дозы (доза на единицу площади поверхности тела в единицу времени ($\text{мг}/\text{м}^2$ в неделю)) к стандартной или запланированной интенсивности дозы для режима химиотерапии [19, 20]. ОДИ химиотерапии ниже 85 % (или ниже 80 % в некоторых исследованиях) считается клинически значимым. В то же время сохранение ОДИ ассоциируется с лучшими показателями выживаемости как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в ретроспективных наблюдательных обзорах, особенно при распространенном раке яичников и раке молочной железы (РМЖ) [20–24]. Впервые такие результаты были представлены G. Bonadonna и соавт. в исследовании, посвященном адъювантной химиотерапии РМЖ. Полученные данные позволили сделать вывод о том,

что ОДИ менее 80–85 % от запланированной значительно ухудшает показатели выживаемости [25].

L.J. Navrilesky и соавт. в 2015 г. представили обзор опубликованных работ, посвященных оценке влияния ОДИ на выживаемость. В исследованиях пациенты с метастатическим раком легкого, яичников и РМЖ получали различные режимы химиотерапии в период с января 2000 г. по апрель 2013 г. Авторы сделали вывод о том, что сохранение ОДИ на уровне ≥ 85 % благоприятно сказывается на показателях выживаемости [19]. В журнале *The Oncologist* (2021) представлен метаанализ, включивший публикации с 2013 по 2020 г. Авторы оценили влияние ОДИ неадъювантных карбоплатин-содержащих режимов, а также режимов FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX на выживаемость пациентов. Аналогично предыдущим научным обзорам данный метаанализ продемонстрировал более высокую общую выживаемость при уровне ОДИ не менее 80 % или ≥ 85 %.

В последние годы вопрос значимости сохранения ОДИ у пациентов с солидными опухолями оказался в фокусе исследовательского внимания. Объясняется это тем, что интенсифицированные режимы (дозоинтенсивные или дозоуплотненные) стали стандартом лечения при различных солидных опухолях. В многочисленных исследованиях доказано, что при раннем РМЖ, раке желудка, поджелудочной железы и колоректальном раке уплотнение дозовой нагрузки за счет сокращения интервала между курсами до 2 нед достоверно увеличивает общую выживаемость [4, 26–29]. Концепция основана на том, что для достижения эффективности и преодоления резистентности разумнее уменьшить интервал между циклами химиотерапии, сократив время роста опухоли и развития лекарственной устойчивости, чем увеличивать дозу, что является, как было показано, малоэффективным подходом [30].

Несмотря на то что у большинства пациентов, получающих химиотерапию, существует риск развития нейтропении, не у всех это осложнение клинически значимо с точки зрения негативного влияния на соблюдение химиотерапевтического плана, а соответственно, на результаты лечения. Таким образом, скрининг пациентов с высоким риском нейтропении и ее осложнений, ограничивающих проведение запланированной химиотерапии, имеет принципиальное практическое значение.

Существует ряд работ, касающихся изучения риска нейтропении при использовании некоторых режимов химиотерапии. Однако сопоставление полученных результатов остается сложной задачей. Было показано, что продолжительная и тяжелая нейтропения чаще встречается у пациентов пожилого возраста с наличием серьезных сопутствующих заболеваний, худшим функциональным и нутритивным статусом. Например, у онкологических пациентов с сахарным диабетом вероятность развития тяжелой и продолжительной нейтропении на 32 % выше, чем у пациентов без этого заболевания [31].

В исследовании Y. Hirasawa и соавт. было установлено, что возраст и исходный уровень абсолютного числа нейтрофилов у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы могут быть независимыми предикторами тяжелой нейтропении, индуцированной доцетакселом [32]. Также клинически значимая нейтропения ассоциируется с определенными схемами, предыдущими циклами химиотерапии, диссеминированным заболеванием и комбинированными режимами [33, 34]. В ретроспективном исследовании по изучению токсичности препаратов ФН отмечалась у 18 % пациенток с РМЖ при проведении монотерапии паклитакселом, а при комбинированных режимах, таких как FOLFOX и карбоплатин + паклитаксел, осложнение возникло у 23 % пациентов с колоректальным раком и немелкоклеточным раком легкого [35].

В то же время научных работ, всесторонне изучающих риск, связанный с клинически значимой нейтропенией, практически нет. Оценка факторов риска нейтропении, обусловленной цитостатическим агентом, проведена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Анализ базы данных FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) опубликован в 2021 г. в журнале *Pharmaceuticals*. FAERS — компьютеризированная информационная база данных, разработанная для поддержки программы постмаркетингового надзора за безопасностью всех одобренных FDA лекарственных и терапевтических биологических продуктов. FDA использует FAERS для отслеживания новых побочных эффектов лекарственных препаратов [36, 37]. В базе данных содержалась информация о 35 393 413 зарегистрированных случаях нежелательных явлений, 121 722 из которых были связаны с нейтропенией. Анализ данных включил 9 131 876 случаев, которые имели сочетание следующих критериев: нейтропения, генерическое название препарата, возраст, пол, масса тела пациента. Унивариантный анализ показал, что возраст ≥ 65 лет, женский пол и химиотерапия являются наиболее частыми факторами, вызывающими клинически значимую нейтропению. Кластерный и компонентный анализы продемонстрировали, что цитотоксические препараты, такие как алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, препараты платины и алкалоиды растительного происхождения, связаны с инфекцией после нейтропении. На основании комплексного анализа сопоставления риска клинически значимой нейтропении, снижения ОДИ с подробными характеристиками пациентов, получавших химиотерапию, авторы акцентировали внимание на более тщательном мониторинге пациентов пожилого возраста, с недостаточной массой тела и с химиотерапией алкилирующими препаратами, антиметаболитами, противоопухолевыми антибиотиками, препаратами платины и алкалоидами растительного происхождения.

На сегодняшний день существуют работы, посвященные изучению роли биологических маркеров, коррелирующих с клинически значимой нейтропенией. В исследовании SUCCESSA отмечено, что однонуклеотидные полиморфизмы гена *HMMR* (hyaluronan mediated motility receptor) являются предикторами тяжелой нейтропении у пациенток с РМЖ, получающих режим FEC [38]. Системный обзор и метаанализ (2016) обнаружили связь полиморфизмов гена *SLCO1B1* 521T>C или 1118G>A с 2–4-кратным увеличением риска нейтропении у пациентов восточноазиатского происхождения, получающих иринотекан [39]. По результатам другого исследования предикторами продолжительной нейтропении, индуцированной иринотеканом, были полиморфизмы генов *UGT1A1**93 и *SLCO1B1**1b [40]. Биологические предикторы нейтропении изучали итальянские ученые в рандомизированном исследовании TOSCA. Выявлены различные варианты полиморфизма гена *DPYD* (*6rs1801160 и *2Ars3918290), значимо коррелирующие с временем наступления нейтропении на фоне адъювантных режимов FOLFOX4 или XELOX у пациентов с колоректальным раком [41]. Н. Green и соавт. отмечали значимость полиморфизма генов rs1453542 в OR4D6 у пациентов с немелкоклеточным раком легкого для прогнозирования риска тяжелой нейтропении, индуцированной режимом гемцитабин + карбоплатин [42]. Представленные результаты исследований и дальнейший поиск биологических маркеров, предсказывающих развитие тяжелой и продолжительной нейтропении, могут быть существенным вкладом в общую стратегию индивидуализированного подхода к профилактике нейтропении при проведении интенсифицированных режимов миелотоксической химиотерапии.

Вопрос персонализации профилактики нейтропении, лимитирующей проведение химиотерапии, привлек внимание и российских онкологов. В феврале 2020 г. было инициировано российское многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование DEFENDOR (NCT04811443) «Оценка эффективности и безопасности препарата экстимия® (международное непатентованное наименование: эмпагфилграстим) у пациентов с солидными опухолями» [43]. Предполагается участие до 1000 пациентов из 109 онкологических центров. Первичная задача исследования — оценка ОДИ различных режимов химиотерапии, в том числе с высокой цитостатической нагрузкой (дозоинтенсивные/дозоуплотненные режимы). В исследовании DEFENDOR запланировано изучение в российской популяции частоты ФН и нейтропении, лимитирующей проведение химиотерапии. Результаты будут классифицированы в зависимости от нозологии и режима химиотерапии. Дополнительно предусмотрен анализ взаимосвязи между индивидуальными факторами риска, развитием тяжелой нейтропении, ОДИ и эффективностью профилактики эмпагфилграстимом.

Для достижения поставленной цели пациенты разделены на 3 экспериментальные группы в зависимости от химиотерапии:

- с высоким риском развития ФН (>20 %);
- с промежуточным риском развития ФН (10–20 %);
- с высоким риском дозолимитирующей нейтропении.

При этом оценка высокого риска дозолимитирующей нейтропении проводится врачами на основании клинического опыта. В перспективе сравнение эффективности эмпагфилграстима в экспериментальной группе с данными исторического контроля.

Исследование имеет большое практическое значение, поскольку будут представлены российские данные, отражающие реальную статистику. С учетом выявленных клинических рисков также ожидается, что результаты позволят разработать индивидуализированные подходы к профилактике нейтропении, лимитирующей проведение химиотерапии. Дополнительно предусмотрена оценка эффективности и безопасности пролонгированного Г-КСФ эмпагфилграстима при заданных в исследовании критериях. Несмотря на то что сравнительная эффективность и безопасность препаратов из группы Г-КСФ изучены во многих исследованиях, вопрос выбора по-прежнему остается открытым. В 2021 г. в медицинском журнале BMC Cancer опубликован обзор литературы, включивший 2258 исследований за период с 1 января 2002 г. по 30 июня 2019 г. [44]. Критериям заданной цели соответствовали только 13 из них: 8 ретроспективных когортных [45–51], 3 рандомизированных клинических [52–55], 1 проспективное когортное [56] и еще 1 исследование I фазы с эскалацией дозы [57]. Различные препараты и формы введения Г-КСФ сравнивали между собой. В основном сравнивали препараты короткого действия с пролонгированными. В некоторых контрольных группах профилактика препаратами Г-КСФ не проводилась. В таблице представлены группы сравнения.

В 10 исследованиях интервал между циклами химиотерапии составлял 11–14 дней [46–49, 52–57], в 3 исследованиях был 3-недельный интервал [45, 50, 51]. Пациенты с различными злокачественными опухолями (РМЖ, лимфома, рак толстой кишки, прямой кишки, желудка, поджелудочной железы, пищевода, тонкой кишки) получали режимы химиотерапии с высоким или промежуточным риском ФН:

- CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), R-CHOP (ритуксимаб и CHOP);
- FOLFOX (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин), FOLFIRI (5-фторурацил, лейковорин, иринотекан), FOIL (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин, иринотекан);
- гемцитабин + доцетаксел с эскалацией доз;
- AC (доксорубин, циклофосфамид);
- hyper-CVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон).

Группы сравнения
Comparison groups

Группы сравнения Comparison groups	Число исследований Number of studies	Источник References
Филграстим vs пэгфилграстим Filgrastim vs pegfilgrastim	6	[47, 49, 52, 55–57]
Плацебо vs пэгфилграстим Placebo vs pegfilgrastim	2	[53, 54]
Филграстим vs пэгфилграстим Без профилактики гранулоцитарными колониестимулирующими факторами vs пэгфилграстим Filgrastim vs pegfilgrastim Without granulocyte colony-stimulating factors prophylaxis vs pegfilgrastim	1	[46]
Липегфилграстим vs пэгфилграстим Lipegfilgrastim vs pegfilgrastim	1	[48]

В большинстве исследований, включенных в научный обзор, частота ФН на фоне пролонгированных Г-КСФ была ниже по сравнению с таковой при профилактике филграстимом, особенно при проведении 2-недельных режимов химиотерапии. Также частота клинически значимой нейтропении при проведении 2-недельных режимов химиотерапии оказалась достоверно ниже при использовании пролонгированных Г-КСФ по сравнению с филграстимом, что подтверждено статистически значимой разницей [58]. Авторы отметили, что эти данные могут быть использованы как дополнительная информация в поддержку существующим клиническим рекомендациям по использованию Г-КСФ для профилактики ФН у пациентов, получающих 2-недельные режимы химиотерапии высокого или промежуточного риска. Профиль безопасности в группах сравнения не различался. Эффективность, удобная форма введения, снижение нагрузки на медицинский персонал и улучшение приверженности пациентов лечению повышают потребность в расширении портфеля пролонгированных Г-КСФ.

Появление в 2015 г. в арсенале онкологов и онкогематологов российского оригинального пегилированного Г-КСФ — эмпэгфилграстима (экстимия®) позволило улучшить качество профилактики ФН. Результаты регистрационного многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования III фазы продемонстрировали эффективность (снижение частоты нейтропении III–IV степени, ФН, сокращение числа госпитализаций) и благоприятный профиль переносимости препарата. Однократное введение эмпэгфилграстима через 24–72 ч после химиотерапии обеспечивает безопасность на весь межцикловый период. В настоящее время накоплен большой практический

опыт применения препарата экстимия® как у пациентов с солидными опухолями, так и у онкогематологических больных [59].

В заключение хотелось бы представить результаты онкологического форума «Возможности поддерживающей терапии в солидной онкологии: взгляд на нейтропению». Форум проходил в формате онлайн в феврале 2021 г. В ходе мероприятия онкологи рассмотрели практические вопросы профилактики ФН и обменялись опытом применения препаратов из группы Г-КСФ. К участию в работе форума были привлечены онкологи из Центрального, Северо-Западного, Южного, Дальневосточного федеральных округов, Республики Татарстан, Республики Крым, Москвы и Санкт-Петербурга. Врачи обсудили вопросы низкой приверженности клиническим рекомендациям по первичной профилактике ФН. Одной из проблем является отсутствие возможности выполнения пациентом ежедневных инъекций филграстима по месту жительства. Также онкологи отметили, что до сих пор нет четкого понимания оптимальной продолжительности введения Г-КСФ с коротким периодом действия. Практически все участники форума признали, что при возможности выбора препарата, особенно в случаях продолжительного противоопухолевого лечения или прогнозируемого эффекта, они бы предпочли пролонгированную форму Г-КСФ. Основными аргументами были эффективность, комфортная форма введения, лучшая приверженность лечению, отсутствие необходимости контроля общего анализа крови в интервале между циклами и сокращение визитов пациента в клинику. Особое внимание участники онкологического форума уделили нейтропении, ограничивающей проведение запланированной химиотерапии. Онкологи высказали мнение о том, что выявление факторов риска клинически значимой нейтропении позволит осуществлять тщательный мониторинг и, возможно, профилактику этого осложнения у некоторых групп пациентов.

Несмотря на развитие и внедрение в практику таргетной и иммунотерапии, число пациентов, нуждающихся в химиотерапии, значительно не уменьшилось. Известно, что существует явная нехватка новых и более эффективных режимов химиотерапии для пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания. Концепция интенсификации доз и схем введения с использованием тех же цитостатиков при одновременном снижении миелотоксичности является убедительной для расширения доступности дозоплотненных режимов в рутинной практике.

Обобщение научных и практических взглядов на проблему нейтропении, ограничивающей запланированную химиотерапию, приобретает в последние годы еще большую значимость не только с клинической, но и с экономической точки зрения.

Ожидается, что дальнейшие исследования внесут значительный вклад в изучение взаимосвязи

клинически значимой нейтропении, ОДИ, профилактики препаратами Г-КСФ и выживаемости пациентов. Кроме того, научно обоснованные данные, возможно,

позволят разработать алгоритмы индивидуализированного подхода к профилактике этого гематологического осложнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328–40. DOI: 10.7326/0003-4819-64-2-328.
2. 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. DOI: 10.1093/annonc/mdw325.
3. Rapoport B.L., Aapro M., Paesmans M. et al. Febrile neutropenia (FN) occurrence outside of clinical trials: occurrence and predictive factors in adult patients treated with chemotherapy and an expected moderate FN risk. Rationale and design of a real-world prospective, observational, multinational study. *BMC Cancer* 2018;18(1):917. DOI: 10.1186/s12885-018-4838-z.
4. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(Suppl 1):S11–4. DOI: 10.1016/S0959-8049(99)00259-2.
5. Lyman G.H., Morrison V.A., Dale D.C. et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003;44(12):2069–76. DOI: 10.1080/1042819031000119262.
6. Caggiano V., Weiss R.V., Rickert T.S. et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005;103(9):1916–24. DOI: 10.1002/cncr.20983.
7. Kuderer N.M., Dale D., 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.
8. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. 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.
9. Lyman G.H., Poniewierski M.S. A patient risk model of chemotherapy-induced febrile neutropenia: lessons learned from the ANC study group. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(12):1543–50. DOI: 10.6004/jnccn.2017.7038.
10. 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.
11. Chu E., DeVita V.T. Jr. Principles of cancer management. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Eds.: V.T. Jr DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg, Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
12. Bosly A., Bron D., van Hoof A. et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol* 2008;87(4):277–83. DOI: 10.1007/s00277-007-0399-y.
13. Chirivella I., Bermejo B., Insa A. et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(3):479–84. DOI: 10.1007/s10549-008-0018-1.
14. Radosavljevic D., Golubicic I., Gavrilovic D. et al. Do the time to chemotherapy response and the dose intensity have an impact on patient outcome in advanced non-small cell lung cancer? *J BUON* 2009;14(2):203–9.
15. Sarosy G.A., Hussain M.M., Seiden M.V. et al. Ten-year follow-up of a phase 2 study of dose-intense paclitaxel with cisplatin and cyclophosphamide as initial therapy for poor-prognosis, advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2010;116(6):1476–84. DOI: 10.1002/cncr.24861.
16. Wildiers H., Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;77(3):221–40. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.02.002.
17. Lyman G.H., Dale D.C., Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4524–31. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.002.
18. Wang L., Baser O., Kutikova L. et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3131–40. DOI: 10.1007/s00520-015-2686-9.
19. Havrilesky L.J., Reiner M., Morrow P.K. et al. A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93(3):203–10. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.10.006.
20. Denduluri N., Patt D.A., Wang Y. et al. Dose delays, dose reductions, and relative dose intensity in patients with cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in community oncology practices. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(11):1383–93. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0166.
21. Denduluri N., Lyman G.H., 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.
22. Loibl S., Skacel T., Nekljudova V. et al. Evaluating the impact of relative total dose intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer – a pooled analysis. *BMC Cancer* 2011;11:131. DOI: 10.1186/1471-2407-11-131.
23. Hanna R.K., Poniewierski M.S., Laskey R.A. et al. Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129(1):74–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.12.017.
24. Ben-David Y., Rosen B., Franssen E. et al. Meta-analysis comparing cisplatin total dose intensity and survival. *Gynecol Oncol* 1995;59(1):93–101. DOI: 10.1006/gy.1995.1273.
25. 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.
26. Pettengell R., Schwenkglenks M., Leonard R. et al. Neutropenia occurrence

- and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer* 2008;16(11):1299–309. DOI: 10.1007/s00520-008-0430-4.
27. Pettengell R., Schwenkglenks M., Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol* 2008;87(5):429–30. DOI: 10.1007/s00277-008-0447-2.
 28. Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consensus Statement 2000;17(4):1–35.
 29. Wood W.C., Budman D.R., Korzun A.H. et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330(18):1253–9. DOI: 10.1056/NEJM199405053301801.
 30. Norton L. Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24(4 Suppl 10):S10–3–10.
 31. Alenzi E.O., Kelley G.A. The association of hyperglycemia and diabetes mellitus and the risk of chemotherapy-induced neutropenia among cancer patients: a systematic review with metaanalysis. *J Diabetes Complications* 2017;31(1):267–72. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.09.006.
 32. Hirasawa Y., Nakashima J., Sugihara T. et al. Development of a nomogram for predicting severe neutropenia associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):176–81. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.05.012.
 33. Ba Y., Shi Y., Jiang W. et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges: Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association Committee of Clinical Chemotherapy, China Anti-Cancer Association. *Cancer Biol Med* 2020;17(4):896–909. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0069.
 34. Kalinka-Wärzocha E., Plazas J.G., Mineur L. et al. Chemotherapy treatment patterns and neutropenia management in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;18(2):360–7. DOI: 10.1007/s10120-014-0375-x.
 35. Weycker D., Li X., Edelsberg J. et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. *J Oncol Pract* 2015;11(1):47–54. DOI: 10.1200/JOP.2014.001492.
 36. Goldman S.A. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther* 1998;20(Suppl C):40–4. DOI: 10.1016/s0149-2918(98)80007-6.
 37. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): Latest quarterly data files. Available at: <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html> (accessed date 09.09.2021).
 38. Bidadi B., Liu D., Kalari K.R. et al. Pathway-based analysis of genome-wide association data identified SNPs in HMMR as biomarker for chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients. *Front Pharmacol* 2018;9:158. DOI: 10.3389/fphar.2018.00158.
 39. Zair Z.M., Singer D.R. Influx transporter variants as predictors of cancer chemotherapy-induced toxicity: systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2016;17(10):1189–205. DOI: 10.2217/pgs-2015-0005.
 40. Crona D.J., Ramirez J., Qiao W. et al. Clinical validity of new genetic biomarkers of irinotecan neutropenia: an independent replication study. *Pharmacogenomics J* 2016;16(1):54–9. DOI: 10.1038/tpj.2015.23.
 41. Ruzzo A., Graziano F., Galli F. et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics for predicting fluoropyrimidine-related toxicity in the randomised, phase III adjuvant TOSCA trial in high-risk colon cancer patients. *Br J Cancer* 2017;117(9):1269–77. DOI: 10.1038/bjc.2017.289.
 42. Green H., Hasmats J., Kupersmidt I. et al. Using whole-exome sequencing to identify genetic markers for carboplatin and gemcitabine-induced toxicities. *Clin Cancer Res* 2016;22(2):366–73. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0964.
 43. DEFENDOR: A multicenter prospective observational post-registration study of extimia (INN: empegfilgrastim) to evaluate efficacy and safety in patients with solid tumors (DEFENDOR). 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04811443> (access date 09.09.2021).
 44. Mahtani R., Crawford J., Flannery S.M. et al. Prophylactic pegfilgrastim to prevent febrile neutropenia among patients receiving biweekly (Q2W) chemotherapy regimens: a systematic review of efficacy, effectiveness and safety. *BMC Cancer* 2021;21(1):621. DOI: 10.1186/s12885-021-08258-w.
 45. Balducci L., Mo M., Abella E., Saven A. Retrospective analysis of relative dose intensity in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving CHOP-based chemotherapy and pegfilgrastim. *Am J Clin Oncol* 2014;37(6):603–10. DOI: 10.1097/COC.0000000000000141.
 46. Donkor K.N., Selim J.H., Waworuntu A., Lewis K. Safety and efficacy of pegfilgrastim when given less than 14 days before the next chemotherapy cycle: review of every 14-day chemotherapy regimen containing 5-FU continuous infusion. *Ann Pharmacother* 2017;51(10):840–7. DOI: 10.1177/1060028017714554.
 47. Kourlaba G., Dimopoulos M.A., Pectasides D. et al. Comparison of filgrastim and pegfilgrastim to prevent neutropenia and maintain dose intensity of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2015;23(7):2045–51. DOI: 10.1007/s00520-014-2555-y.
 48. Kurbacher C.M., Kurbacher A.T., Monreal K. et al. Primary prophylaxis of febrile neutropenia in female patients receiving dose-dense biweekly chemotherapy in the clinical routine: long-acting granulocyte colony-stimulating factors are safe and effective. In: *Oncology Research and Treatment Conference: 32th Deutscher Krebskongress, DKK 2016 Berlin, Germany* Conference Publication: (varpagings) 2016;39(Suppl 1):152.
 49. Lane S.W., Crawford J., Kenealy M. et al. Safety and efficacy of pegfilgrastim compared to granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) supporting a dose-intensive, rapidly cycling anti-metabolite containing chemotherapy regimen (hyper-CVAD) for lymphoid malignancy. *Leuk Lymphoma* 2006;47(9):1813–7. DOI: 10.1080/10428190600632832.
 50. Lugtenburg P., Silvestre A.S., Rossi F.G. et al. Impact of age group on febrile neutropenia risk assessment and management in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12(5):297–305. DOI: 10.1016/j.clml.2012.06.004.
 51. Ng J.H., Ang X.Y., Tan S.H. et al. Breakthrough febrile neutropenia and associated complications in non-Hodgkin's lymphoma patients receiving pegfilgrastim. *Acta Haematol* 2011;125(3):107–14. DOI: 10.1159/000321545.
 52. Bozzoli V., Tisi M.C., Maiolo E. et al. Four doses of unpegylated *versus* one dose of pegylated filgrastim as supportive therapy in R-CHOP-14 for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2015;169(6):787–94. DOI: 10.1111/bjh.13358.
 53. Hecht J.R., Pillai M., Gollard R. et al. A randomized, placebo-controlled phase II study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2010;9(2):95–101. DOI: 10.3816/CCC.2010.n.013.
 54. Pinter T., Klippel Z., Cesas A. et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Pegfilgrastim in patients receiving first-line FOLFOLX/bevacizumab or FOLFIRI/bevacizumab for locally advanced or metastatic colorectal cancer: final results of the pegfilgrastim and anti-VEGF evaluation study (PAVES). *Clin Colorectal Cancer* 2017;16(2):103–14.e103. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.08.008.
 55. Skarlos D.V., Timotheadou E., Galani E. et al. Pegfilgrastim administered on the same day with dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer is associated with a higher incidence of febrile neutropenia as compared to conventional growth factor support: matched case-control study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2009;77(2):107–12. DOI: 10.1159/000229504.

56. Hendler D., Rizel S., Yerushalmi R. et al. Different schedules of granulocyte growth factor support for patients with breast cancer receiving adjuvant dose-dense chemotherapy: a prospective nonrandomized study. *Am J Clin Oncol* 2011;34(6):619–24. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181f94716.
57. Dragnev K.H., Hardin S.B., Pipas J.M. et al. A dose escalation trial of biweekly docetaxel and gemcitabine with filgrastim or pegfilgrastim for the treatment of patients with advanced solid tumors. *Chemotherapy* 2010;56(2):135–41. DOI: 10.1159/000313526.
58. Munshi H.G., Montgomery R.B. Severe neutropenia: a diagnostic approach. *West J Med* 2000;172(4):248–52. DOI: 10.1136/ewj.172.4.248.
59. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Не-чаева 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 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. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2015;17(2):45–52. (In Russ.)].

Вклад авторов

И.Б. Кононенко: сбор данных литературы и их интерпретация, написание статьи;
 А.В. Снеговой: разработка концепции и дизайна статьи, сбор данных литературы и их интерпретация, написание статьи;
 В.Б. Ларионова: разработка концепции и дизайна статьи, редактирование статьи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

I.B. Kononenko: review of publications and their interpretation, article writing;
 A.V. Snegovoy: concept and design of the article, review of publications and their interpretation, article writing;
 V.B. Larionova: concept and design of the article, article editing, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Б. Кононенко / I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>
 А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>
 В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-3128-8102>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.