

Клинические и фармакоэкономические аспекты применения пролонгированных колониестимулирующих факторов

А.А. Румянцев, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Фебрильная нейтропения – одно из частых осложнений системной противоопухолевой терапии, характеризующееся высокими показателями смертности пациентов, летальность особенно высока у пациентов с предсуществующей сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями почек, а также при наличии анемии. Кроме того, развитие фебрильной нейтропении ассоциировано со снижением дозовой интенсивности химиотерапии, что также оказывает неблагоприятное влияние на отдаленные результаты лечения пациентов при ряде злокачественных опухолей. Это диктует необходимость широкого применения профилактических мер, направленных на минимизацию риска ФН у онкологических пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию. Результаты многочисленных исследований доказано, что профилактическое применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов позволяет значительно снизить длительность глубокой нейтропении, частоту возникновения ФН и – наиболее важно – связанной с ней смертности. Данная статья посвящена обзору современных подходов к применению гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) в контексте сложившейся на территории Российской Федерации системы финансирования онкологической помощи – клинико-статистических групп (КСГ). Подробно рассмотрены различные аспекты применения препаратов этого класса для предотвращения фебрильной нейтропении в контексте ее первичной и вторичной профилактики; правила применения Г-КСФ, современные данные об эффективности и целесообразности использования при различных клинических сценариях. Рассмотрены преимущества современных длительно действующих лекарственных форм Г-КСФ и их место в современной клинической практике.

Ключевые слова: эмпэгфилграстим, филграстим, Г-КСФ, колониестимулирующие факторы, дозоинтенсивность, химиотерапия

Для цитирования: Румянцев А.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты применения пролонгированных колониестимулирующих факторов. *Медицинский совет*. 2022;16(22):112–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-112-118>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and pharmacoeconomic aspects of the use of prolonged colony-stimulating factors

Alexey A. Rumyantsev, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Febrile neutropenia is one of the frequent complications of systemic antitumor therapy, characterized by high rates of patient mortality, mortality is particularly high in patients with pre-existing cardiovascular disease, renal disease, as well as in the presence of anemia. In addition, the development of febrile neutropenia is associated with a decrease in the dose intensity of chemotherapy, which also has an adverse effect on the long-term results of treatment of patients with a number of malignant tumors. This dictates the need for widespread use of preventive measures aimed at minimizing the risk of FN in cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy. Numerous studies have shown that prophylactic use of granulocyte colony-stimulating factors can significantly reduce the duration of profound neutropenia, the incidence of FN and – most importantly – related mortality. This article is devoted to a review of modern approaches to the use of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) in the context of the current system of cancer care financing – clinical and statistical groups (CSGs) on the territory of the Russian Federation. Various aspects of the use of drugs of this class to prevent febrile neutropenia in the context of its primary and secondary prevention, the rules of G-CSF use, current data on the effectiveness and feasibility of use in different clinical scenarios are considered in detail. The advantages of modern long-acting dosage forms of G-CSF and their place in modern clinical practice are considered.

Keywords: skin melanoma, surgical treatment, plastic defect replacement, progression-free survival, overall survival

For citation: Rumyantsev A.A. Clinical and pharmacoeconomic aspects of the use of prolonged colony-stimulating factors. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(22):112–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-112-118>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фебрильная нейтропения (ФН) – одно из частых осложнений системной противоопухолевой терапии, характеризующееся снижением количества нейтрофилов в периферической крови $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и повышением температуры $> 38^\circ\text{C}$. Данное осложнение сопряжено с высокими показателями смертности пациентов, достигающими 10–15% [1]. Показатели летальности от ФН могут быть еще выше у пациентов с предшествующей сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями почек, а также при наличии анемии [2, 3]. Это диктует необходимость широкого применения профилактических мер, направленных на минимизацию риска ФН у онкологических пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию.

Результатами многочисленных исследований доказано, что профилактическое применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) позволяет значительно снизить длительность глубокой нейтропении, частоту возникновения ФН и, что наиболее важно, связанной с ней смертности [4]. Несмотря на ряд явных клинических преимуществ препаратов данного класса, высокая стоимость в течение длительного времени ограничивала их широкое применение. К счастью, ситуация изменилась с появлением биосимиляров филграстима и новых оригинальных препаратов этого класса [5]. Настоящая статья посвящена обзору современных подходов к применению Г-КСФ в контексте сложившейся на территории Российской Федерации системы финансирования онкологической помощи – клинико-статистических групп (КСГ).

ЦЕЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНЫХ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ

Первый вопрос, который целесообразно обсудить в этом контексте, – для чего следует назначать Г-КСФ, какие клинические задачи это позволяет решить? При лечении пациентов с солидными опухолями Г-КСФ могут применяться с различными целями, которые и определяют показания к их назначению. Рассмотрим наиболее частые сценарии применения препаратов данного класса.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Под первичной профилактикой ФН понимается профилактическое назначение Г-КСФ с первого курса химиотерапии и на всех последующих с тем, чтобы максимально снизить вероятность возникновения данного осложнения у тех пациентов, у которых по различным причинам повышен риск его возникновения. В свою очередь, риск ФН зависит от режима лечения и предрасполагающих факторов, связанных с пациентом.

Режимы противоопухолевой химиотерапии, ассоциированные с наибольшими рисками развития ФН, перечислены в *табл. 1*. В соответствии с современными клиническими рекомендациями назначение любого из этих режимов химиотерапии само по себе является показани-

- **Таблица 1.** Режимы химиотерапии, ассоциированные с высоким риском фебрильной нейтропении
- **Table 1.** Chemotherapy regimens associated with high risk of febrile neutropenia

Заболевание	Режим	Риск ФН	Ссылка
Рак мочевого пузыря	ddMVAC	710%*	[6, 7]
Остеосаркома	Доксорубин/цисплатин	25%	[8]
Саркома Юинга	VAC/IE	7%*	[9, 10]
РМЖ	ddAC	3%*	[11]
РМЖ	ТС (доцетаксел/циклофосфамид)	70%	[12]
РМЖ	ТСН (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб)	41%	[13]
Герминогенные опухоли	TIP	10%*	[14]
Герминогенные опухоли	PEI	75%	[15]
Герминогенные опухоли	VelP	89%	[16]
Герминогенные опухоли	VEP	10–22%**	[15, 17]
Различные ЗНО	Топотекан	28–41%	[18, 19]
Саркомы	GemTax (гемцитабин/доцетаксел)	12%*	[20]
Саркомы	Доксорубин	13–21%	[20, 21]
Саркомы	AI (доксорубин/ифосфамид)	46%	[21]
Саркомы	HD I (высокодозный ифосфамид)	25–27%*	[22, 23]

* На фоне первичной профилактики ФН колониестимулирующими факторами.

** Риски выше у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

ем для проведения первичной профилактики ФН. Отметим, что данный список не является исчерпывающим и всеобъемлющим, но включает в себя наиболее часто применяемые в практике онколога-химиотерапевта режимы противоопухолевой терапии.

Стоит упомянуть и такой препарат, как кабазитаксел – таксан, широко применяемый для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Несмотря на то что по результатам рандомизированных исследований частота развития ФН на фоне применения данного препарата составляла около 8%, были отмечены летальные исходы на фоне ее развития. В связи с этим в настоящее время NCCN¹ рекомендует первичную профилактику Г-КСФ всем пациентам, получающим химиотерапию кабазитакселом в дозе 25 мг/м² [24].

При лечении пациентов, ранее уже получавших цитотоксическую терапию, можно ожидать усугубления выраженности гематологической токсичности и, соответственно, рисков возникновения ФН на фоне лечения. Например, при применении доцетаксела в первой линии химиотерапии рака предстательной железы репортированная частота данного осложнения составляет около 5% [24–26], а при применении во второй и последующих линиях терапии рака легкого или рака яичников – 10–17% [27–29]. Аналогичное справедливо и в отношении ранее проведенной лучевой терапии на область кроветворных органов [30].

Среди других факторов, связанных с повышением риска ФН, следует выделить нарушения функции печени

¹ NCCN Guidelines Version 1.2022. Management of Neutropenia. Accessed October 24, 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.

и/или почек, возраст старше 65 лет, наличие предшествующей нейтропении или иммуносупрессии, недавно проведенное хирургическое лечение или вовлечение в опухолевый процесс костного мозга. При наличии любого из данных факторов рекомендуется оценивать целесообразность первичной профилактики ФН.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Под этим термином подразумевается профилактическое назначение Г-КСФ тем пациентам, которые ранее уже испытывали развитие ФН или дозолимитирующей нейтропении – развитие глубокой или длительной нейтропении, которая воспрепятствовала своевременному проведению очередного курса химиотерапии. Наряду с миелотоксическим потенциалом текущего режима лечения и индивидуальными факторами риска развития нейтропении, во внимание следует принимать и наличие таких эпизодов на фоне предшествующей противоопухолевой терапии.

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ И ПОДДЕРЖАНИЕ ЕЕ ДОЗОВОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Вопрос о важности поддержания дозовой интенсивности химиотерапии восходит к классическому исследованию G. Bonadonna, опубликованному еще в 1976 г. и впервые показавшему эффективность адьювантной химиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) при раке молочной железы [31]. Пять лет спустя, в 1981 г., та же группа авторов продемонстрировала дозозависимость эффекта такого лечения – снижение относительной дозовой интенсивности химиотерапии $\leq 65\%$ приводило к полной потере положительного влияния терапии на выживаемость пациенток [32]. Позднее аналогичные данные были получены и в контексте применения современных режимов противоопухолевой терапии, а также при различных других злокачественных новообразованиях, включая рак яичников, герминогенные опухоли яичка, рак легкого и другие злокачественные опухоли [33–38].

Естественным образом с внедрением в клиническую практику Г-КСФ возникла возможность повышения дозовой интенсивности противоопухолевой терапии – за счет преодоления порога, связанного с нарушением лейкопоза. Можно привести несколько примеров, где данная практика позволила достичь существенных положительных сдвигов в лечении онкологических пациентов:

- При РМЖ адьювантная терапия с интенсификацией режима АС за счет сокращения межкурсового интервала путем назначения Г-КСФ снижает 10-летнюю летальность на 13% ($p < 0,0001$) [39].
- Использование того же режима в неoadьювантной терапии РМЖ позволяет повысить шансы достижения полной патоморфологической регрессии опухоли на 36% при нелюминальных подтипах заболевания ($p < 0,05$) [40].
- Дозоинтенсифицированный режим химиотерапии ddMVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин с поддержкой Г-КСФ) в неoadьювантной терапии ра-

ка мочевого пузыря снижает относительный риск смерти на 34% по сравнению со стандартным режимом «гемцитабин/цисплатин» ($p < 0,05$) [7].

- При лечении саркомы Юинга применение Г-КСФ для сокращения межкурсовых интервалов до 2 нед. достоверно увеличивает общую выживаемость пациентов ($p = 0,03$) [41].

Применение Г-КСФ позволяет повышать интенсивность химиотерапии при лечении тех пациентов, которые не могут переносить полные дозы препаратов по причине дозолимитирующей нейтропении и инфекционных осложнений, что особенно важно в контексте применения схем лечения с высокой ожидаемой эффективностью. Однако не для всех режимов химиотерапии, контекстов ее применения и видов злокачественных опухолей доказано однозначное положительное влияние дозовой интенсивности химиотерапии на выживаемость пациентов [42, 43]. Тем не менее в метаанализе, включившем 25 рандомизированных исследований ($n = 12\ 804$), было продемонстрировано снижение рисков смерти у пациентов, получавших профилактическую терапию Г-КСФ (относительный риск 0,9; $p < 0,001$), причем в метарегиессионном анализе «выигрыш» был тем выше, чем выше была относительная дозовая интенсивность проводимой химиотерапии ($p = 0,0148$) [44]. Аналогичные результаты были получены в метаанализе С. Nielson, опубликованном в 2021 г. В работу было включено 22 исследования, посвященных лечению рака молочной железы, рака легкого, яичников, толстой кишки и поджелудочной железы. Было отмечено, что относительная дозовая интенсивность лечения $\geq 80\%$ ассоциируется с улучшением общей выживаемости пациентов [45].

ГРАНУЛОЦИТАРНЫЕ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ: КАКИЕ ОНИ БЫВАЮТ И КАК ИХ ПРИМЕНЯТЬ?

Открытие Г-КСФ произошло еще в 1966 г., но первым препаратом данного класса, разрешенным для клинического применения, стал филграстим, одобренный в 1991 г. Данный препарат относится к короткодействующим Г-КСФ, обладает рядом полезных биологических эффектов [46]:

- Стимулирование пролиферации миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов.
- Ускорение дифференцировки и созревания предшественников гранулоцитов и их выход в периферическую кровь.
- Увеличение времени жизни зрелых нейтрофилов.
- Мобилизация и выход в периферическую кровь клеток-предшественников гемопоэза (свойство, которое активно используется при проведении сбора клеток для трансплантации гематопоэтических клеток).

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации представлено несколько препаратов класса Г-КСФ, их сравнительная характеристика приведена в *табл. 2*. Все представленные лекарственные препараты можно разделить на два класса – короткодействующие и длительно действующие. К первым относятся филграстим и ленограстим, ко вторым – пэгфилграстим, липэпфилграстим и эмпэгфилграстим.

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов [47]

● **Table 2.** Comparative characteristics of granulocyte colony-stimulating factor class drugs [47]

Препарат	Время действия	Режим дозирования	Входит в ЖНВЛП
Филграстим*	Короткое	5 мкг/кг 1 раз в сутки п/к ежедневно через 24–72 ч после химиотерапии	Да
Ленограстим*	Короткое	5 мкг/кг** 1 раз в сутки через 24–72 ч после последнего дня химиотерапии	Нет
Эмпэгфилграстим	Длительное	7,5 мг п/к через \geq 24 ч после химиотерапии	Да
Липэгфилграстим	Длительное	6 мг п/к через \geq 24 ч после химиотерапии	Нет
Пэгфилграстим	Длительное	6 мг п/к через \geq 24 ч после химиотерапии	Нет

* В соответствии с инструкцией по применению препарат назначается до восстановления абсолютного числа нейтрофилов ($\geq 10,0 \times 10^9/\text{л}$) после надира.

** Альтернативный режим дозирования – 19,2 млн МЕ (или 150 мкг) на м^2 поверхности тела.

Как следует из определения, филграстим и ленограстим характеризуются небольшим периодом полувыведения – около 3,5 ч. После окончания терапии филграстимом количество циркулирующих нейтрофилов снижается на 50% в течение 1–2 дней². Соответственно, для достижения терапевтического эффекта при применении короткодействующих Г-КСФ необходимо многократное повторное их введение. При этом примечательно, что до сих пор отсутствует точный ответ на вопрос, как долго необходимо проводить терапию филграстимом, – «классический» подход предполагает начало терапии препаратов в течение 24–72 ч с момента завершения химиотерапии с ежедневным введением препарата и регулярным, не реже одного раза в несколько дней, мониторингом количества нейтрофилов в периферической крови – терапию, таким образом, следует проводить до момента прохождения надира (максимального падения числа нейтрофилов) и последующего восстановления до нормальных значений ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$) [48].

Очевидно, что такой подход оказывает существенную нагрузку как на систему здравоохранения, так и на пациентов – требуются ежедневные инвазивные манипуляции для введения самого препарата, регулярный контроль показателей крови. При этом существует и альтернативный, более прагматичный подход, при котором пациентам назначается заранее предопределенное количество введений филграстима. Эффективность такого подхода к профилактике ФН была показана в рандомизированном исследовании III фазы (n = 770), в которое включались пациентки, получающие химиотерапию по поводу РМЖ (режимы доцетаксел/циклофосфамид, доксорубин/циклофосфамид и др.). Пациентки рандомизировались в группу краткосрочного применения филграстима (в течение 5 дней) или в группу его продленного применения (7–10 дней на выбор леча-

щего врача). Исследование было спланировано, чтобы исключить различия в частоте ФН между группами в 3% (non-inferiority) [49].

По результатам исследования не было выявлено достоверных различий в частоте ФН между группами исследования: ФН была зарегистрирована у 1,38% пациенток в группе 5-дневного приема филграстима и 1,26% в группе 7/10 дней (p < 0,05). Это поддерживает применение «коротких» схем профилактики в рутинной клинической практике, но за некоторыми оговорками – не проводилось сравнения эффективности «короткого» курса филграстима с вышеописанным длительным вариантом его назначения с мониторингом надира нейтрофилов. Кроме того, неизвестно, будет ли такой вариант применения филграстима достаточно эффективен у пациентов, получающих высокоагрессивные режимы лечения (ddMVAC, TIP, AI и др.) [49].

Большинство проблем, связанных с коротким периодом активного действия препарата, были решены при разработке пролонгированных форм Г-КСФ – за счет конъюгирования молекулы филграстима с полиэтиленгликолем удалось существенно увеличить время циркуляции препарата в организме. Механизм действия пролонгированных форм филграстима полностью соответствует исходной молекуле, однако их применение имеет ряд преимуществ перед короткодействующими формами:

- Меньшая частота длительности пребывания пациента в круглосуточном стационаре (выше оборот койки).
- При применении препарата в амбулаторных условиях или в дневном стационаре – меньшая частота визитов для выполнения подкожных инъекций.
- Отсутствие необходимости дополнительного контроля показателей периферической крови в процессе применения препарата.
- Однократное введение препарата в течение цикла лечения.
- Снижение частоты ФН [50].

Эмпэгфилграстим – оригинальный российский препарат, относящийся к классу пролонгированных форм Г-КСФ. По данным исследований установлено, что однократное подкожное введение эмпэгфилграстима уменьшает продолжительность глубокой нейтропении (4-й степени тяжести) в два раза по сравнению с ежедневным введением филграстима. Эффективность эмпэгфилграстима по сравнению с филграстимом сравнивалась в рамках рандомизированного двойного слепого исследования III фазы (n = 135), в которое включались пациентки с РМЖ, получающие химиотерапию по схеме «доцетаксел 75 мг/м² + доксорубин 50 мг/м²». Пациентки рандомизировались в группу эмпэгфилграстима 6, 7,5 мг или в группу филграстима 5 мкг/кг. Эмпэгфилграстим вводился однократно на второй день курса химиотерапии, терапия филграстимом проводилась в дозе 5 мкг/кг до достижения абсолютного числа нейтрофилов $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ или до завершения 14-дневного курса лечения. Первичной конечной точкой была продолжительность нейтропении 4-й степени (абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) на протяжении 1-го цикла химиотерапии. По результатам исследования средняя продолжительность нейтропении 4-й степени была достоверно

² Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лейкостим. Published June 4, 2020. Accessed October 25, 2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4741199e-f54f-4bcb-8798-d0cc3095f783.

меньше в обеих группах эмпагфилграстима по сравнению с филграстимом и составила 0,791 дня в группе эмпагфилграстима 7,5 мг и 1,725 дня в группе филграстима ($p < 0,05$). Частота развития ФН была одинакова между группами исследования. Исследуемый препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день обязательное применение Г-КСФ для первичной профилактики ФН рекомендуется всем пациентам, получающим режимы химиотерапии, ассоциированные с частотой данного осложнения $\geq 20\%$, либо когда редукция доз цитостатических агентов негативно отражается на отдаленных результатах эффективности. Примечательно, что здесь можно наблюдать смещение «порогового уровня» принятия решений в сторону его уменьшения – для сравнения: в клинических рекомендациях ASCO 1994 г. в качестве такого порога была выбрана частота ФН $\geq 40\%$ [51]. Это объясняется, с одной стороны, появлением новых исследований, демонстрирующих эффективность Г-КСФ, с другой – выраженным повышением доступности препаратов этого класса и появлением возможности их использования в широкой клинической практике. При этом не является секретом и тот факт, что в клинические исследования включаются в основном «более здоровые» пациенты по сравнению с теми, кого клиницисты лечат в ежедневной практике. Безусловно, это может накладывать отпечаток и на ожидаемую токсичность проводимой терапии. J. Truong et al. в 2016 г. опубликовали результаты метаанализа, включившего 110 рандомизированных ($n = 42\ 257$) и 65 наблюдательных ($n = 7\ 812$) исследований, проведенных у пациенток с РМЖ. Авторами была проведена сравнительная оценка частоты развития ФН в указанных видах исследований, которая составила 11,7 и 7,9% соответственно (ОШ 1,58; $p = 0,017$). Вместе с тем сравнивались результаты многофакторного анализа, проведенного с поправкой на возраст, режимы химиотерапии, цели ее проведения (ОР 1,74; $p = 0,012$). Это означает, что, если в рандомизированном исследовании репортируется частота развития ФН в 13%, реальная частота ее возникновения составит 20% [52].

В свою очередь, широкое применение Г-КСФ сделало проведение некоторых режимов химиотерапии возможным в принципе – в качестве примера можно привести режимы ddMVAC (рак мочевого пузыря) и GemTax (саркомы мягких тканей). Дозолимитирующая нейтропения делает эти режимы неприменимыми в онкологической практике, однако назначение Г-КСФ позволяет преодолеть данный барьер и успешно использовать перечисленные режимы для лечения пациентов.

На сегодняшний день можно говорить о том, что пролонгированные формы Г-КСФ позволяют обеспечить лучший контроль ФН по сравнению с филграстимом, однако гораздо важнее вышеперечисленные преимущества, связанные с возможностью однократного введения препарата в течение курса химиотерапии: без необходимости в длительных ежедневных подкожных инъекциях, мони-

торировании надиров в показателях крови и частых визитов пациента в клинику.

В современных реалиях работы онкологической службы в РФ применение филграстима «погружено» в некоторые схемы в кодификаторе КСГ (табл. 3). В соответствии с логикой кодификатора пациенты находятся на лечении в круглосуточном или дневном стационаре в период всего лечения, включая непосредственно период проведения как химиотерапии, так и Г-КСФ. Соответственно, например, при проведении схемы GemTax пациент должен находиться в стационаре на протяжении 19 дней, а на 21-й день – уже начать очередной цикл. Фактически пациент должен находиться в стационаре с редкими перерывами на 1 день на протяжении проведения всей линии химиотерапии, что, помимо значительной финансовой нагрузки на систему здравоохранения, совершенно несовместимо с паллиативными целями применения данной схемы химиотерапии, направленной на поддержание качества жизни пациентов.

Совершенно рациональным решением может быть замена короткодействующего филграстима в составе таких схем лечения на пролонгированные формы, в частности на эмпагфилграстим. С учетом того, что препарат входит в список ЖНВЛП, он может быть легко имплементирован в клинические рекомендации и систему КСГ. Этот аспект

● **Таблица 3.** Некоторые режимы химиотерапии с обязательным назначением гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в системе клинико-статистических групп*

● **Table 3.** Some chemotherapy regimens with mandatory administration of granulocyte colony-stimulating factors in the clinical and statistical group system*

sh0718	ddMVAC	Винбластин 3 мг/м ² , день 2 + доксорубин 30 мг/м ² , день 2 + метотрексат 30 мг/м ² , день 1 + цисплатин 70 мг/м ² , день 2 + филграстим 5 мкг/кг, день 4–10
sh0802	TIP	Ифосфамид 1 500 мг/м ² , день 2–5 + цисплатин 25 мг/м ² , день 2–5 + месна (100% от дозы ифосфамида) + паклитаксел 120 мг/м ² , день 1, 2 + филграстим 5 мкг/кг, день 6–15
sh0889	GemTax	Гемцитабин 900 мг/м ² , день 1, 8 + доцетаксел 100 мг/м ² , день 8 + филграстим 5 мкг/кг, день 9–19
sh0914	VAC	Винкристин 2 мг в/в, день 1 + доксорубин 37,5 мг/м ² , день 1, 2 + циклофосфамид 1 200 мг/м ² , день 1 + филграстим 300 мкг, день 5–12
sh0937	DCF	Доцетаксел 75 мг/м ² , день 1 + цисплатин 75 мг/м ² , день 1 + фторурацил 3 750 мг/м ² , день 1–5 + филграстим 5 мкг/кг, день 6–12
sh1095	AI	Доксорубин 25 мг/м ² , день 1–3 + ифосфамид 2 500 мг/м ² , день 1–4 + месна 2 500 мг/м ² , день 1–4 + филграстим 5 мкг/кг п/к, день 5–16
sh1054	TC	Доцетаксел 75 мг/м ² , день 1 + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в, день 1 + филграстим 5 мкг/кг п/к, день 2–10

* Список не является исчерпывающим, приведен исключительно в качестве иллюстрации.

также выгодно отличает эмпагфилграстим от других пролонгированных форм филграстима – только данный лекарственный препарат включен в список жизненно важных. На данный же момент такая замена на допускается действующими правилами оплаты медицинской помощи в системе КСГ, однако проект изменения, запланированный на 2023 г., позволяет рассчитывать на положительные сдвиги в данном направлении. В отношении первичной и вторичной профилактики ФН при применении схем, не предусматривающих обязательное назначение Г-КСФ, вышеуказанное также совершенно справедливо.

Результаты опросов врачей-клиницистов также демонстрируют широкую востребованность пролонгированных форм Г-КСФ. Например, результаты исследования, проведенного во Франции, показали, что более чем в 50% случаев именно пегилированный филграстим применяется для первичной профилактики ФН, при этом

большинство специалистов отметило, что решающую роль в выборе препарата играют эффективность, стоимость и количество необходимых введений [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на современном этапе развития противоопухолевой терапии Г-КСФ являются ее неотъемлемой частью, обеспечивающей безопасность и оптимальные результаты лечения онкологических пациентов. Применение пролонгированных препаратов этого класса позволит повысить эффективность их назначения и положительно скажется на качестве жизни пациентов в процессе проведения противоопухолевой терапии.

Поступила / Received 04.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2022

Принята в печать / Accepted 17.11.2022

Список литературы / References

- Ranuhardy D. The Role of Febrile Neutropenia Guideline's Implementation on Mortality Rate in Dharmas Hospital-National Cancer Center. *Indones J Cancer*. 2019;12(3):71. <https://doi.org/10.33371/ijoc.v12i3.612>.
- Sereaphinan C., Kanchanasuwan S., Julamanee J. Mortality-associated clinical risk factors in patients with febrile neutropenia: A retrospective study. *IJID Reg*. 2021;1:5–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2021.09.002>.
- Aagaard T., Reekie J., Jørgensen M., Roen A., Daugaard G., Specht L. et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer Med*. 2020;9(9):3033–3042. <https://doi.org/10.1002/cam4.2955>.
- Clark O.A.C., Lyman G.H., Castro A.A., Clark L.G.O., Djulbegovic B. Colony-Stimulating Factors for Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4198–4214. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.645>.
- Hussaini S., Gupta A., Anderson K.E., Ballreich J.M., Nicholas L.H., Alexander C. Biosimilar uptake of filgrastim and impact on spending in Medicare Part D from 2015 to 2019. *J Clin Oncol*. 2021;39(28 Suppl.):67–67. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.39.28_suppl.67.
- Sternberg C.N., de Mulder P.H.M., Schornagel J.H., Théodore C., Fossa S.D., van Oosterom A.T. et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose-Intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) Chemotherapy and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Versus Classic MVAC in Advanced Urothelial Tract Tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2638–2646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.10.2638>.
- Pfister C., Gravis G., Fléchon A., Soulié M., Guy L., Laguerre B. et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*. 2021;79(2):214–221. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.024>.
- Lewis I.J., Nooij M.A., Whelan J., Sydes M.R., Grimer R., Hogendoorn P.C.W. et al. Improvement in Histologic Response But Not Survival in Osteosarcoma Patients Treated With Intensified Chemotherapy: A Randomized Phase III Trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2007;99(2):112–128. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk015>.
- Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J., Link M.P., Fryer C.J.H., Pritchard D.J. et al. Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone. *N Engl J Med*. 2003;348(8):694–701. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020890>.
- Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., Dickman P.S., Pawel B.R., Grier H.E. et al. Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4148–4154. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.5703>.
- Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C., Hudis C., Winer E.P., Gradishar W.J. 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(8):1431–1439. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.081>.
- Kosaka Y., Rai Y., Masuda N., Takano T., Saeki T., Nakamura S. 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):1137–1143. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2597-1>.
- Gilbar P., McPherson I., Sorour N., Sanmugarajah J. High incidence of febrile neutropenia following adjuvant breast chemotherapy with docetaxel, carboplatin and trastuzumab. *Breast Cancer Manag*. 2014;3(4):327–333. <https://doi.org/10.2217/bmt.14.22>.
- Kondagunta G.V., Bacik J., Donadio A., Bajorin D., Marion S., Sheinfeld J. et al. Combination of Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Is an Effective Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6549–6555. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.19.638>.
- Daugaard G., Skoneczna I., Aass N., De Wit R., De Santis M., Dumez H. et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCGS, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol*. 2011;22(5):1054–1061. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq575>.
- Miller K.D., Loehrer P.J., Gonin R., Einhorn L.H. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1427–1431. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.4.1427>.
- de Wit R., Skoneczna I., Daugaard G., De Santis M., Garin A., Aass N. et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel–Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (BEP) to Standard BEP in Intermediate-Prognosis Germ-Cell Cancer: Intergroup Study EORTC 30983. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):792–799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.0171>.
- Swisher E.M., Mutch D.G., Rader J.S., Elbendary A., Herzog T.J. Topotecan in Platinum- and Paclitaxel-Resistant Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 1997;66(3):480–486. <https://doi.org/10.1006/gyno.1997.4787>.
- von Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A., Fields S.Z., Kleisbauer J.P., Chryson N.G. et al. Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):658–658. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.2.658>.
- Seddon B., Strauss S.J., Whelan J., Leahy M., Woll P.J., Cowie F. et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1397–1410. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30622-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30622-8).
- Judson I., Verweij J., Gelderblom H., Hartmann J.T., Schöffski P., Blay J.-Y. et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):415–423. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70063-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70063-4).
- Patel S.R., Vadhan-Raj S., Papadopolous N., Plager C., Burgess M.A., Hays C. et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies—dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2378–2384. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2378>.
- McCabe M., Kirton L., Khan M., Fenwick N., Strauss S.J., Valverde C. et al. Phase III assessment of topotecan and cyclophosphamide and high-dose ifosfamide in rEECur: An international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol*. 2022;40(17 Suppl.):LBA2-LBA2. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA2.
- Oudard S., Fizazi K., Sengeløv L., Daugaard G., Saad F., Hansen S. et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With

- Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial – FIRSTANA. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3189–3197. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1068>.
25. Tannock I.F., Horti J., Oudard S., James N.D., Rosenthal M.A. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–1512. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>.
 26. Sweeney C.J., Chen Y.-H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Eisenberger M. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737–746. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>.
 27. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
 28. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V., Pereira J.R., De Marinis F., von Pawel J. et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589–1597. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.163>.
 29. Rose P.G., Blessing J.A., Ball H.G., Hoffman J., Warshal D., DeGeest K. et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2003;88(2):130–135. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(02\)00091-4](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(02)00091-4).
 30. Iorio G.C., Spieler B.O., Ricardi U., Dal Pra A. The Impact of Pelvic Nodal Radiotherapy on Hematologic Toxicity: A Systematic Review with Focus on Leukopenia, Lymphopenia and Future Perspectives in Prostate Cancer Treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;168:103497. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103497>.
 31. Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P., Rossi A., Brugnattelli L., Brambilla C. et al. Combination Chemotherapy as an Adjuvant Treatment in Operable Breast Cancer. *N Engl J Med*. 1976;294(8):405–410. <https://doi.org/10.1056/NEJM197602192940801>.
 32. Bonadonna G., Valagussa P. Dose-Response Effect of Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 1981;304(1):10–15. <https://doi.org/10.1056/NEJM198101013040103>.
 33. Loibl S., Skacel T., Nekljudova V., Lück H.J., Schwenkglens M., Brodowicz T. 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(1):131. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-131>.
 34. Denduluri N., Lyman G.H., Wang Y., Morrow P.K., Barron R., Patt D. et al. Chemotherapy Dose Intensity and Overall Survival Among Patients With Advanced Breast or Ovarian Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):380–386. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.02.003>.
 35. Fedyanin M., Tryakin A., Titov D., Zakharova T., Fainstein I., Figurin K. et al. Importance of maintenance of dose intensity (DI) during induction chemotherapy (iCT) for metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT). *J Clin Oncol*. 2009;27(15 Suppl.):e16063-e16063. https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.e16063.
 36. Crawford J., Denduluri N., Patt D., Jiao X., Morrow P.K., Garcia J. et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2020;28(2):925–932. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04875-1>.
 37. Lee J., Kim J.W., Ahn S., Kim H.W., Lee J., Kim Y.H. et al. Optimal dose reduction of FOLFIRINOX for preserving tumour response in advanced pancreatic cancer: Using cumulative relative dose intensity. *Eur J Cancer*. 2017;76:125–133. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.010>.
 38. Kobayashi S., Ueno M., Omae K., Kuramochi H., Terao M., Mizuno N. et al. Influence of initial dose intensity on efficacy of FOLFIRINOX in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2019;10(19):1775–1784. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26633>.
 39. Gray R., Bradley R., Braybrooke J., Liu Z., Peto R., Davies L. et al. 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):1440–1452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)3137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)3137-4).
 40. Ding Y., Ding K., Yang H., He X., Mo W., Ding X. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234058>.
 41. Cash T., Krailo M.D., Buxton A., Pawel B., Healey J.H., Binitie O. et al. Long-term outcomes in patients with localized Ewing sarcoma treated with interval-compressed chemotherapy: A long-term follow-up report from Children's Oncology Group study AEW50031. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl.):11505–11505. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.11505.
 42. Zhou M., Thompson T.D., Lin H.-Y., Chen V.W., Karlitz J.J., Fontham E.T.H. et al. Impact of Relative Dose Intensity of FOLFOX Adjuvant Chemotherapy on Risk of Death Among Stage III Colon Cancer Patients. *Clin Colorectal Cancer*. 2022;21(2):e62–e75. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.09.008>.
 43. Lakkunarajah S., Breadner D.A., Zhang H., Yamanaka E., Warner A., Welch S. The Influence of Adjuvant Chemotherapy Dose Intensity on Five-Year Outcomes in Resected Colon Cancer: A Single Centre Retrospective Analysis. *Curr Oncol*. 2021;28(5):4031–4041. <https://doi.org/10.3390/curroncol28050342>.
 44. Lyman G.H., Dale D.C., Wolff D.A., Culakova E., Poniewierski M.S., Kuderer N.M. et al. Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome in Randomized Controlled Clinical Trials of Cancer Chemotherapy With Granulocyte Colony-Stimulating Factor: A Systematic Review. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2914–2924. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8723>.
 45. Nielson C.M., Bylsma L.C., Fryzek J.P., Saad H.A., Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and META-ANALYSIS. *Oncologist*. 2021;26(9):e1609–e1618. <https://doi.org/10.1002/onco.13822>.
 46. Dale D.C. The discovery, development and clinical applications of granulocyte colony-stimulating factor. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1998;109:27–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9601125>.
 47. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(2):55–63. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-39>.
 48. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В. et al. Practical recommendations for the diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Malignant Tumours*. 2021;11(2):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-39>.
 48. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д. и др. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(1):23–35. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-01>.
 49. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д. et al. Practical recommendations on the general principles of anti-tumor drug therapy. *Malignant Tumours*. 2021;11(1):23–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-01>.
 50. Clemons M., Fergusson D., Simos D., Mates M., Robinson A., Califaretti N. 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. *Ann Oncol*. 2020;31(7):951–957. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.005>.
 51. Wang Y., Chen L., Liu F., Zhao N., Xu L., Fu B. 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51982-4>.
 52. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*. 1994;12(11):2471–2508. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.11.2471>.
 53. Truong J., Lee E.K., Trudeau M.E., Chan K.K.W. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(4):608–618. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv619>.
 54. Scotte F., Simon H., Laplaige P., Antoine E.-C., Spasojevic C., Texier N. et al. Febrile neutropenia prophylaxis, G-CSF physician preferences: discrete-choice experiment. *BMJ Support Palliat Care*. 2021;bmjssc-2021-003082. <https://doi.org/10.1136/bmjssc-2021-003082>.

Информация об авторе:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4 отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Information about the author:

Alexey A. Romyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department (Chemotherapy) No. 4 of the Drug Therapy Department, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com