

Роль Г-КСФ в профилактике цитостатик-ассоциированных нежелательных явлений при противоопухолевой лекарственной терапии

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, О.Н. Липатов², Ш.И. Мусин¹, И.А. Меньшикова², А.А. Волков³, Ш.Н. Галимов², А.В. Султанбаев^{1,2✉}, rkodrb@yandex.ru

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

³ ООО «Центр ПЭТ-Технолджи»; 450054, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, корп. 2

Резюме

В середине прошлого столетия открытие ряда цитотоксических агентов было невероятным достижением в лечении злокачественных опухолей. Однако их применение было лимитировано нежелательными явлениями, в первую очередь развитием миелосупрессии. Возникновение нейтропении ассоциировалось с частыми и крайне опасными явлениями, которые не только не позволяли своевременно начать новый цикл терапии, но и увеличивали риски возникновения инфекционных осложнений. В разные годы предпринимались различные попытки разработать оптимальную тактику ведения пациентов, получающих цитотоксическую терапию, включая антибиотикотерапию, применение неспецифических модуляторов миелопоэза и даже гемотрансфузий. В 1983 г. появился первый стимулятор созревания предшественников гранулоцитов филграстим. С 1984 по 1986 г. была проведена большая работа по молекулярному очищению и клонированию препарата, что в итоге позволило в 1991 г. агентству Министерства здравоохранения и социальных служб (FDA) США одобрить препарат для клинического применения у онкологических больных. Первоначально гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (далее – Г-КСФ) выступал в качестве дополнения к лечению фебрильных нейтропений, вызванных цитостатической терапией, благодаря чему использование филграстима привело к снижению числа инфекций и госпитализаций пациентов со злокачественными новообразованиями. При этом применение первого агента Г-КСФ сделало возможным проведение полнодозной и высокодозной химиотерапии. Со временем на фармацевтический рынок пришли новые биоаналоги, которые также позволили врачебному сообществу пересмотреть подходы к применению интенсифицированных дозоуплотненных режимов химиотерапии, снизить частоту встречаемости нежелательных явлений и сформировать подход к профилактике фебрильной нейтропении. В статье приведено клиническое наблюдение применения филграстима в неоадьювантной терапии раннего рака молочной железы. Препарат не только позволил справиться с развитием впервые выявленной фебрильной нейтропении, но и в ходе продолжения терапии предотвратил развитие нежелательных явлений. Своевременное назначение Г-КСФ позволило завершить лечение с полным патоморфологическим ответом, предоставляя пациенту лучшие прогнозы по выживаемости.

Ключевые слова: нейтропения, Г-КСФ, химиотерапия, фебрильная нейтропения, дозоуплотненный режим (Dose-dense), профилактика нейтропении

Для цитирования: Меньшиков КВ, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Липатов ОН, Мусин ШИ, Меньшикова ИА, Волков АА, Галимов ШН, Султанбаев АВ. Роль Г-КСФ в профилактике цитостатик-ассоциированных нежелательных явлений при противоопухолевой лекарственной терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(10):124–130. <https://doi.org/10.21518/ms2024-257>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of G-CSF in the prevention of cytostatic-associated adverse events during antitumor drug therapy

Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Oleg N. Lipatov², Shamil I. Musin¹, Irina A. Menshikova², Alexander A. Volkov³, Shamil N. Galimov², Alexander V. Sultanbaev^{1,2✉}, rkodrb@yandex.ru

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia

³ LLC "PET Technology Center"; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, 450054, Russia

Abstract

In the middle of the last century, the discovery of a number of cytotoxic agents was an incredible achievement in the treatment of malignant tumors. However, their use was limited by adverse events, primarily the development of myelosuppression. The occurrence of neutropenia is associated with frequent and extremely dangerous events that do not allow timely initiation of a new cycle of therapy and increases risk of infectious complications. Over the years, many attempts have been made to develop optimal management tactics for patients receiving cytotoxic therapy, including antibiotic therapy, the use of nonspecific myelopoiesis modulators, and even blood transfusions. With the advent of granulocyte precursor maturation stimulators

in 1983, the situation has improved greatly. Filgrastim and its bioanalogues, registered later, made it possible to reconsider approaches to the use of intensified chemotherapy regimens. It has become possible to control the incidence of neutropenia using only subcutaneous forms of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). The article presents a clinical observation of the use of filgrastim in neoadjuvant therapy of early breast cancer. Filgrastim not only helped to cope with the development of newly diagnosed febrile neutropenia, but during continued treatment it prevented the development of adverse events. The administration of G-CSF allowed timely completion of treatment with a complete pathological response, providing the patient with better survival prognosis.

Keywords: neutropenia, G-CSF, chemotherapy, febrile neutropenia, dose-dense regimen, prevention of neutropenia

For citation: Menshikov KV, Nasretidinov AF, Sultanbaeva NI, Lipatov ON, Musin ShI, Menshikova IA, Volkov AA, Galimov ShN, Sultanbaev AV. The role of G-CSF in the prevention of cytostatic-associated adverse events during antitumor drug therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-257>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цитотоксическая химиотерапия, несмотря на все многообразие современных таргетных препаратов, продолжает оставаться основным компонентом лечения местнораспространенного рака молочной железы (РМЖ). Свою актуальность продолжает сохранять проблема, связанная с нежелательными явлениями (далее – НЯ), которые развиваются на фоне применения цитотоксической терапии. Самые частые из них – снижение показателей нейтрофилов в периферической крови [1]. До 80-х годов при развитии фебрильной нейтропении (ФН) применялись только антибиотикотерапия и возможные корректоры миелопоэза [2–5]. При этом для пациентов с ФН отсутствие возможностей терапии приводило к повторным госпитализациям и рецидивирующим, а иногда и смертельным инфекционным осложнениям [6–8]. Развитие нейтропении, индуцированной химиотерапией, часто требовало отсрочки и снижения дозы препаратов в последующих курсах химиотерапии, а также влияло на онкологические результаты [9–11]. Актуальным стоял вопрос профилактики нейтропении и ее осложнений. В 1967 г. впервые были опубликованы данные о наличии факторов, регулирующих рост, созревание и дифференцировку лейкоцитов [12]. А уже в 1980 г. было выделено вещество, названное ГМ-ФД (гранулоцитарно-макрофагальный фактор дифференцировки), которое в эксперименте приводило к созреванию гранулоцитов и макрофагов в культуре миеломоноцитарных клеток [13]. В 1983 г. синтезирован Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) и ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), а с 1986 г. началась эра рекомбинантного Г-КСФ [14–16].

В 1991 г. в США был впервые одобрен оригинальный рекомбинантный Г-КСФ человеческого группы «филграстим», остающийся популярным по настоящее время [17]. Основным механизмом действия Г-КСФ является стимулирование роста и дифференцировки миелоидных предшественников, усиление активности взрослых нейтрофилов [18]. Филграстим снижает частоту инфицирования, продолжительность лечения антибиотиками, а также уменьшает длительность госпитализации пациентов со злокачественными опухолями. Исследования, приведшие к одобрению, показали, что введение филграстима

снижает частоту ФН (относительный риск 0,63, 95% ДИ 0,53–0,75), частоту продолжительности и тяжести нейтропении 3-й и 4-й степени (относительный риск 0,50, 95% ДИ 0,37–0,68) [19–21]. Применение Г-КСФ сделало возможным проведение полнодозной и высокодозной химиотерапии [22].

При современном подходе к химиотерапии роль филграстима остается крайне высокой. Развитие нейтропении и ее влияние на нарушение режима химиотерапии было исследовано для многих нозологий. Так, отмечено, что нарушение принципа дозоинтенсивности в терапии ранних стадий рака молочной железы имеет негативное влияние на 5-летнюю выживаемость в группе ER-HER2- (79,2% против 51,4%, $p=0,002$) и в группе ER + HER2- (86,3% против 58,8%, $p=0,014$), при этом самой частой причиной нарушений была нейтропения [9, 23–25].

В ретроспективном исследовании G.H. Lyman et al. пациенты с раком легкого, получающие Филграстим, демонстрировали общую выживаемость 14,1 мес. против 11,1 мес. в группе плацебо (ОР, 0,81; 95% ДИ 0,48–1,35; $P=0,412$) [26]. В метаанализе плацебо-контролируемого исследования при применении Г-КСФ для первичной профилактики нейтропении риск смерти уменьшился на 23% [26]. Тем не менее данные не достигли статистической достоверности.

В одном из исследований 3-й фазы у пациентов, получающих ВЕР/ЕР (В-блеомицин, Е-этопозид, Р-цисплатин) по поводу герминогенных опухолей, применение Филграстима не улучшало данные общей выживаемости, однако позволило достичь большей дозоинтенсивности. Несмотря на высокую токсичность ВЕР/ЕР, результаты исследования не поддерживают рутинное применение филграстима в стандартных режимах ВЕР [27].

В клинической практике профилактика Г-КСФ полностью оправдана в группе пациентов, получающих химиотерапию, имеющих > 20% риска развития ФН [28]. Применение Г-КСФ в группе высокого риска потенциально влияет на исходы лечения пациентов. При этом особого внимания требует применение Г-КСФ у пациентов старшего возраста. Согласно критериям шкалы MASCC (Многонациональная ассоциация поддерживающей терапии при раке), возраст пациента (старше 60 лет) относится к факторам неблагоприятного прогноза [29]. Пациенты пожилого и старческого возраста, получающие своевременную

поддержку Г-КСФ, имеют более высокие шансы выполнения всех запланированных курсов химиотерапии [30, 31]. Режимы химиотерапии с высоким (>20%) риском развития ФН представлены в *табл. 1*.

Применение Г-КСФ для первичной профилактики ФН позволяет поддерживать проведение химиотерапии в полном объеме. Профилактику ФН необходимо проводить, если у пациента на фоне химиотерапии ранее наблюдался эпизод тяжелой нейтропении.

Режимы химиотерапии, приводящие к развитию ФН с вероятностью 10–20% при различных злокачественных новообразованиях, представлены в *табл. 2*.

В настоящее время Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) и Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN) рекомендуют Филграстим для профилактики ФН в дозе 5 мкг/кг/сут через 24–72 ч после последнего курса химиотерапии до восстановления абсолютного количества нейтрофилов. ESMO также рекомендует использовать Филграстим на фоне химиотерапии для мобилизации стволовых клеток периферической крови в дозе 10 мкг/кг/сут в течение 7–10 дней или до нормализации показателей крови, в то же время рекомендации NCCN ограничивают длительность лечения до 4–5 дней или до восстановления показателей

крови [21, 32]. Тем не менее между клиницистами из разных клиник все еще ведутся споры в отношении предпочтительного метода введения и оптимального времени введения Филграстима.

Со временем на фармацевтический рынок пришли новые биоаналоги, которые были одобрены регулирующими органами России, США и Европы, часто на основании данных о клинической безопасности и эффективности по одному показанию. При этом для получения одобрения по другим показаниям заявители полагались на экстраполяцию данных от оригинального Филграстима.

За последние 15 лет множество различных клинических исследований подтвердили сопоставимый профиль безопасности биоаналогов по сравнению с их референтными препаратами, а более низкая стоимость производства биосимиляров расширила доступ пациентов к лечению и сократила расходы на здравоохранение [21, 33–35].

Наиболее часто встречаемыми НЯ остаются: скелетно-мышечные боли, артралгия, тошнота, боль в груди, утомляемость, лихорадка, головокружение, кашель, одышка, сыпь, тромбоцитопения, повышение уровня ЛДГ, повышение уровня щелочной фосфатазы. При прекращении приема препарата Г-КСФ большинство данных НЯ самостоятельно разрешаются [19, 36, 37].

Таблица 1. Вид опухоли и режимы химиотерапии с высоким (>20%) риском развития фебрильной нейтропении [28]

Table 1. Tumour type and chemotherapy regimens with a high (>20%) risk of febrile neutropenia [28]

Вид опухоли	Режим химиотерапии
Рак молочной железы	Дозоуплотненные режимы AC (доксорубин + циклофосфамид 1 раз в 2 нед.); P (паклитаксел 1 раз в 2 нед.); TCH (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб); TCHP (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб)
Рак мочевого пузыря	M–VAC (метотрексат + винбластин + доксорубин + цисплатин); Дозоуплотненные режимы M–VAC
Саркомы	Доксорубин + дакарбазин; VA1 (винкристин + доксорубин + ифосфамид + месна); Доксорубин + цисплатин; IA (доксорубин + ифосфамид + месна); IE–VAC (ифосфамид + месна + этопозид – винкристин + доксорубин + циклофосфамид); GEMTAX (гемцитабин + доцетаксел)
Рак яичников	Топотекан 1,5 мг/м ² (1–5-й дни)
Опухоли яичка	PEI (этопозид + ифосфамид + месна + цисплатин); TIP (паклитаксел + ифосфамид + месна + цисплатин); VEIP (винбластин + ифосфамид + месна + цисплатин)
Рак головы и шеи	DCF (доцетаксел + цисплатин + фторурацил)
Рак желудка	DCF (доцетаксел, фторурацил, цисплатин); DCF + трастузумаб

Таблица 2. Нозологии и режимы химиотерапии с вероятностью развития фебрильной нейтропении 10–20% [28]

Table 2. Nosologies and chemotherapy regimens with the probability of having febrile neutropenia in the range of 10%–20% [28]

Вид опухоли	Режим химиотерапии
Рак молочной железы	AC (доксорубин + циклофосфамид 1 раз в 3 нед.); DC (доцетаксел + циклофосфамид); Доцетаксел
Рак шейки матки	Цисплатин + паклитаксел
Колоректальный рак	FOLFOXIRI (фторурацил + фолинат кальция + оксалиплатин + иринотекан)
Рак желудка	Иринотекан + цисплатин
Рак поджелудочной железы	FOLFIRINOX (фторурацил + фолинат кальция + иринотекан + оксалиплатин)
Немелкоклеточный рак легкого	Цисплатин + доцетаксел; цисплатин + винорелбин; цисплатин + этопозид; карбоплатин + паклитаксел
Мелкоклеточный рак легкого	Этопозид + карбоплатин
Рак предстательной железы	Кабазитаксел (25 мг/м ²)

В клинической практике есть необходимость в интенсификации цитостатической терапии. Согласно теории Нортон и Саймона, эффективность химиотерапии зависит не только от особенности фармакокинетики препаратов, но и от интервалов между их введением: снижение времени на восстановление популяции опухолевых клеток в результате уменьшения интервалов повышает вероятность эрадикации опухоли [38]. Dose-dense (дозоуплотненный) режим химиотерапии – это режим, при котором доза или частота введения препарата отличается от стандартного протокола. Как правило, интервалы между сеансами химиотерапии составляют 1, 2 или 3 нед. Интервалы выбираются в зависимости от локализации опухоли, используемых препаратов, состояния пациента. Уплотнение режима предполагает или увеличение вводимой однократно дозы, или уменьшение интервала между курсами. Доказано, что назначение дозоуплотненных антрациклиносодержащих режимов химиотерапии (каждые 2 нед. с поддержкой ГКСФ) по сравнению со стандартным режимом (каждые 3 нед.) достоверно улучшает безрецидивную и опухолевую специфическую выживаемость больных раком молочной железы, а также является безопасным, т. к. не влияет на смертность от других причин [39, 40]. Результаты этого метаанализа были экстраполированы на стратегию НАХТ РМЖ, а дозоуплотненный режим по схеме АС раз в 2 нед. (ddAC) с последующим переходом на таксаносодержащую терапию стал широко применяться при раннем и местно-распространенном РМЖ [41].

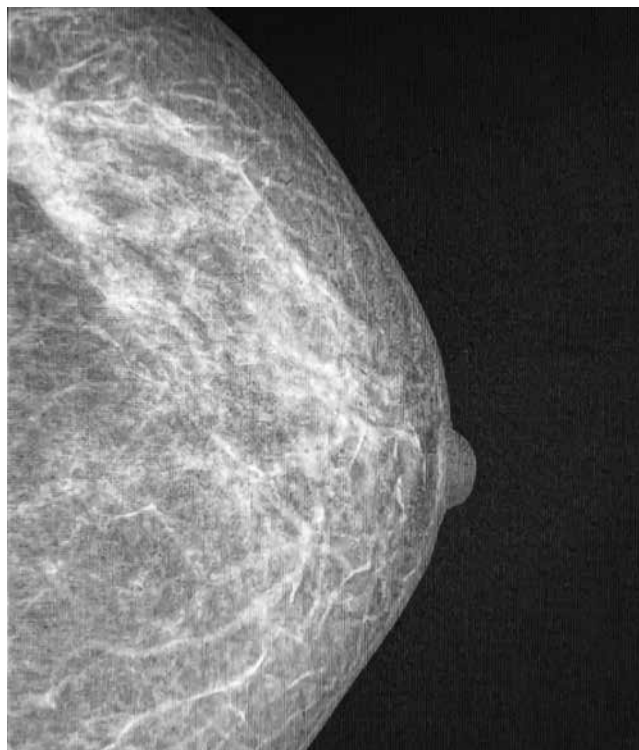
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Г. 1986 г.р., больна с 2023 г., возраст менопаузы составил 37 лет. Опухоль была выявлена самостоятельно в июле 2023 г., что и послужило поводом для обращения в медицинское учреждение. По месту жительства онкологом произведена тонкоигльная пункция опухолевидного образования, по результатам цитологического исследования подтвержден злокачественный процесс. Пациентка была направлена в Республиканский клинический онкологический диспансер (РКОД) г. Уфы. В условиях РКОД произведена трепанобиопсия опухоли под УЗ-навигацией. Диагноз верифицирован морфологически и по данным ИГХ определен трижды негативный рак молочной железы. Данные маммографии представлены на рисунке. По данным компьютерной томографии была зарегистрирована левосторонняя подмышечная лимфаденопатия. Под УЗ-навигацией произведена тонкоигльная биопсия лимфоузла, цитологически подтверждено метастатическое поражение.

Установлен диагноз «рак левой молочной железы ст. IIA cT1cN1M0 гр. II». Согласно клиническим рекомендациям пациентке было показано проведение неoadъювантной терапии. Перед началом неoadъювантной лекарственной терапии выполнена разметка опухоли для возможности визуализации при последующем хирургическом лечении. Режим неoadъювантной химиотерапии выбран следующий: АС (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день)

● **Рисунок.** Маммография: узловое образование левой молочной железы с кальцинатами

● **Figure.** Mammography: a left breast nodular mass with calcifications



1 раз в 2 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м² в/в с частотой 1 раз в 3 нед., 4 цикла.

26.05.2023 г. проведен первый курс химиотерапии. После первого курса в течение 7 дней пациентка стала отмечать тошноту и рвоту, по критериям СТCAE v. 5.0 II ст., эпизод фебрильной нейтропении, пациентке потребовалась госпитализация в стационар для проведения симптоматической терапии. При госпитализации отмечались явления орального мукозита II ст. (умеренный болевой синдром, который не мешал пероральному приему пищи). Уровень нейтрофилов составлял $0,2 \times 10^9/\text{л}$, гипертермия до 39 °C на момент госпитализации. Также отмечалась анемия II ст., гемоглобин 94 г/л, тромбоцитопения II ст., уровень тромбоцитов $72 \times 10^9/\text{л}$. На фоне терапии филграстимом и антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия (цефепим по 2,0 г каждые 8 ч, внутривенно в течение 7 сут.) нежелательные явления разрешились на седьмые сутки. По поводу анемии II ст. пациентка получала парентеральные препараты железа (железа карбоксимальтозат). Гемотрансфузии не проводились. На момент завершения терапии уровень нейтрофилов составил $9,2 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 114 г/л, тромбоциты – $144 \times 10^9/\text{л}$. Таким образом, гематологическая токсичность разрешилась. Второй курс неoadъювантной химиотерапии продолжен с нарушением тайминга более 14 дней. В качестве профилактики ФН выбран препарат филграстим в дозе 30 млн МЕ подкожно со второго по четвертый день цикла.

В последующем пациентка получила полный курс неoadъювантной химиотерапии в режиме АС Dose-dense (дозоуплотненный). Эпизодов лейкопении и нейтропении

более I ст. не отмечалось. На контрольной маммографии после 4 курсов химиотерапии констатирован полный ответ. По данным контрольного КТ увеличенные подмышечные лимфоузлы отсутствуют.

В последующем проведен полный курс неоадьювантной химиотерапии – 4 курса доцетаксела в монорежиме. На фоне терапии доцетакселем также проводилась профилактика нейтропении препаратом филграстим в том же режиме, что и ранее.

19.11.2023 г. произведена подкожная радикальная мастэктомия слева с одномоментной маммопластикой большой грудной мышцы в комбинации с эндопротезом. В морфологическом заключении констатирован полный лечебный патоморфоз (pCR) карциномы молочной железы IV ст. по Лавниковой, RCB 0, что свидетельствует об эффективности проведенной неоадьювантной химиотерапии. В свою очередь, неоадьювантная химиотерапия проведена в полном объеме благодаря в т. ч. профилактике ФН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня трудно представить лекарственную противоопухолевую терапию без применения Г-КСФ. Профилактика нейтропении и ее лечение – важная часть любого противоопухолевого лечения и Г-КСФ, похоже, единственная оптимальная опция воздействия на созревание белых кровяных телец. Эффективность Г-КСФ подтверждена неоднократно в различных исследованиях, на практике введение колониестимулирующих факторов зачастую сопровождается быстрым подъемом нейтрофилов, определяемых по анализу крови уже на следующие сутки. Следует отметить, что большинство исследований уделяют внимание именно профилактике нейтропении, тогда как длительное время в России показанием для назначения колониестимулирующих факторов служила только уже сформировавшаяся нейтропения тяжелой степени. Объяснением такому феномену, скорее всего, служила дефектура препарата на ранних этапах появления. Однако с развитием онкологических сообществ и повышением доступности препаратов сообщения о пользе профилактических режимов применения Г-КСФ привели к формированию четких инструкций для онкологов, которые сегодня отражены в клинических рекомендациях. Поэтому важным является изучение режимов химиотерапии, обладающих высокими рисками развития фебрильной нейтропении, – в случае применения указанных режимов всегда необходимо рассматривать применения Г-КСФ в качестве профилактики. Как

показывает ряд исследований, это помогает преодолевать проблему с нарушением тайминга лечения и, как следствие, потери эффективности противоопухолевой терапии или развитие осложненных нейтропений. Клинический случай, представленный в статье, является примером стандартного лечения, когда применение Г-КСФ позволило избежать рецидивов тяжелой нейтропении и успешно завершить лечение. Перед началом химиотерапии пациентке не была проведена профилактика Г-КСФ. При этом интересно отметить, что чаще риск развития ФН при дозоуплотненных режимах должен повышаться после второго цикла, но в нашем случае ФН развилась после первого введения, несмотря на то, что риск развития данного осложнения, согласно клиническим рекомендациям, менее 20%. Поэтому последующее назначение филграстима обосновывалось не только дозоуплотненностью режима, но и вторичной профилактикой для пациента, уже перенесшего ФН на данной терапии. В представленном клиническом случае фебрильная нейтропения привела к госпитализации пациентки, но последующее профилактическое назначение Г-КСФ позволило полноценно взять под контроль развитие нейтропении, выполнить весь объем неоадьювантной химиотерапии и добиться полного лечебного патоморфоза опухоли. Резюмируя все вышесказанное, любой онкологический центр, занимающийся проведением химиотерапии, должен иметь в резерве колониестимулирующие факторы. В настоящее время существует достаточное количество биоаналогов, имеющих различную стоимость, что позволяет любому учреждению приобрести препарат на подходящих для себя условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Г-КСФ является неотъемлемой частью любого химиотерапевтического лечения. Препараты данной группы значительно уменьшают период и снижают частоту развития фебрильных нейтропений. С целью соблюдения dose-dense-режимов или режимов, имеющих высокий риск развития ФН, с профилактической целью рекомендовано применять препараты Г-КСФ. При развитии ФН Г-КСФ должны быть в составе комплексной терапии. Представителей колониестимулирующих факторов необходимо вносить во все клинические рекомендации для обеспечения эффективного и безопасного лечения.



Поступила / Received 04.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2024
Принята в печать / Accepted 11.06.2024

Список литературы / References

1. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *Oncologist*. 2022;27(8):625–636. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac074>.
2. Greco FA, Brereton HD. Effect of Lithium Carbonate on the Neutropenia Caused by Chemotherapy: A Preliminary Clinical Trial. *Oncology*. 1977;34(4):153–155. <https://doi.org/10.1159/000225211>.
3. Grüneberg RN, Theile DE. Chemotherapy in drug-induced leucopenia. *Br Med J*. 1969;2(5655):514. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5655.514-a>.
4. Piccart M, Klastersky J, Meunier F, Lagast H, Van Laethem Y, Weerts D. Single-drug versus combination empirical therapy for gram-negative bacterial infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;26(6):870–875. <https://doi.org/10.1128/AAC.26.6.870>.
5. Brandt B. Nursing protocol for the patient with neutropenia. *Oncol Nurs Forum*. 1990;17(1):9–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2105483>.
6. Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H et al. Risk and Consequences of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Patients With Metastatic Solid Tumors. *J Oncol Pract*. 2015;11(1):47–54. <https://doi.org/10.1200/JOP.2014.001492>.
7. Dale DC. Update on the management of neutropenia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2006;4(3):187–189. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728927>.

8. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood*. 1993;81(10):2496–2502. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8490166>.
9. Liutkauskienė S, Grizas S, Jureniene K, Suipyte J, Statnickaite A, Juozaityte E. Retrospective analysis of the impact of anthracycline dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of early breast cancer molecular subtypes. *BMC Cancer*. 2018;18(1):453. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4365-y>.
10. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. *Eur J Cancer*. 2000;36(1):11–14. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00259-2](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00259-2).
11. Lyman GH, Dale DC, 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):4524–4531. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.002>.
12. Metcalf D, Foster R. Bone marrow colony-stimulating activity of serum from mice with viral-induced leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1967;39(6):1235–1225. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4295069>.
13. Burgess AW, Metcalf D. Characterization of a serum factor stimulating the differentiation of myelomonocytic leukemic cells. *Int J Cancer*. 1980;26(5):647–654. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910260517>.
14. Nicola NA, Metcalf D, Matsumoto M, Johnson GR. Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells. Identification as granulocyte colony-stimulating factor. *J Biol Chem*. 1983;258(14):9017–9023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6190815>.
15. Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, Kaziro Y, Yamazaki T, Yamamoto O et al. Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor. *Nature*. 1986;319(6052):415–418. <https://doi.org/10.1038/319415a0>.
16. Souza L, Boone T, Gabrilove J, Lai P, Zsebo K, Murdock D et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science*. 1986;232(4746):61–65. <https://doi.org/10.1126/science.2420009>.
17. Cornes P, Krendyukov A. The evolution of value with filgrastim in oncology. *Future Oncol*. 2019;15(13):1525–1533. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0762>.
18. Naparstek E. Granulocyte Colony-Stimulating Factor, Congenital Neutropenia, and Acute Myeloid Leukemia. *N Eng J Med*. 1995;333(8):516–518. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508243330811>.
19. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Osslund T, Fan E et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer*. 2017;26(1):7–20. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3854-x>.
20. Freyer G, Jovenin N, Yazbek G, Villanueva C, Hussain A, Berthune A et al. Granocyte-colony stimulating factor (G-CSF) has significant efficacy as secondary prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumors: results of a prospective study. *Anticancer Res*. 2013;33(1):301–307. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23267161>.
21. Gascón P, Harbeck N, Rapoport BL, Anderson R, Brueckmann I, Howe S et al. Filgrastim biosimilar (EP2006): A review of 15 years' post-approval evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;196:104306. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104306>.
22. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood*. 1996;88(6):1907–1929. <https://doi.org/10.1182/blood.V88.6.1907.bloodjournal8861907>.
23. Citron ML. Dose Density in Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Cancer Invest*. 2004;22(4):555–568. <https://doi.org/10.1081/cnv-200027134>.
24. Cortés de Miguel S, Calleja-Hernández MÁ, Menjón-Beltrán S, Vallejo-Rodríguez I. Granulocyte colony-stimulating factors as prophylaxis against febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2014;23(2):547–559. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2459-x>.
25. Hudis C, Dang C. The Development of Dose-Dense Adjuvant Chemotherapy. *Breast J*. 2014;21(1):42–51. <https://doi.org/10.1111/tbj.12364>.
26. Lyman GH, Reiner M, Morrow PK, Crawford J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1452–1458. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv174>.
27. Fossá SD, Kaye SB, Mead GM, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):716–724. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.716>.
28. Сакаева ДД, Борисов КЕ, Булавина ИС, Когония ЛМ, Курмуков ИА, Орлова ПБ, Шаббаева ММ. Диагностика и лечение фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-2):60–68. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-60-68>.
29. Sakaeva DD, Borisov KE, Bulavina IS, Kogoniya LM, Kurmukov IA, Orlova RV, Shabaeva MM. Diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s2-2):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-60-68>.
30. Taj M, Nadeem M, Maqsood S, Shah T, Farzana T, Shamsi TS. Validation of MASCC Score for Risk Stratification in Patients of Hematological Disorders with Febrile Neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;33(3):355–360. <https://doi.org/10.1007/s12288-016-0730-7>.
31. Rajan SS, Stearns SC, Lyman GH, Carpenter WR. Effect of primary prophylactic G-CSF use on systemic therapy administration for elderly breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(1):255–266. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1553-8>.
32. Klustersky J, Lago LD. Old age: An extra risk for febrile neutropenia? *J Geriatr Oncol*. 2017;8(2):84–85. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.01.001>.
33. Crea F, Giovannetti E, Zinzani PL, Danesi R. Pharmacologic rationale for early G-CSF prophylaxis in cancer patients and role of pharmacogenetics in treatment optimization. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;72(1):21–44. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.10.014>.
34. Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, Davidenko I, Nelyubina L, Nakov R et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1948–1953. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv281>.
35. Blackwell K, Gascon P, Krendyukov A, Gattu S, Li Y, Harbeck N. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: a phase III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2018;29(1):244–249. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx638>.
36. Bodey GP. Antibiotics in patients with neutropenia. *Arch Intern Med*. 1984;144(9):1845–1851. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6477006>.
37. Aghedo BO, Gupta V. *Filgrastim*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559282>.
38. Kango G, Haroun F. Filgrastim induced thrombocytopenia. *BMJ Case Reports*. 2020;13(6):e234584. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-234584>.
39. Simon R, Norton L. The Norton – Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3(8):406–407. <https://doi.org/10.1038/nclonc0560>.
40. 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\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4).
41. Blondeaux E, Lambertini M, Michelotti A, Conte B, Benasso M, Dellepiane C et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: 15-year results of the Phase 3 Mammella InterGruppo (MIG)-1 study. *Br J Cancer*. 2020;122(11):1611–1617. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0816-8>.
42. Коваленко ЕИ, Жуликов ЯА, Артамонова ЕВ, Хорoshiлов МВ, Петровский АВ, Денчик ДА и др. Дозоуплотненная неoadъювантная химиотерапия первично-операбельного и местнораспространенного неоперабельного тройного-негативного рака молочной железы: первые результаты проспективного одноцентрового исследования. *Медицинский алфавит*. 2023;(10):11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-11-17>.
43. Kovalenko EI, Zhulikov YaA, Artamonova EV, Khoroshilov MV, Petrovskiy AV, Denchik DA et al. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of operable and locally advanced inoperable triple negative breast cancer: First results of single-centre prospective trial. *Medical Alphabet*. 2023;(10):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-11-17>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, О.Н. Липатов

Концепция и дизайн исследования – К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, О.Н. Липатов

Написание текста – К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева

Сбор и обработка материала – К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов

Обзор литературы – К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, А.А. Волков

Анализ материала – К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, А.В. Султанбаев

Редактирование – К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев

Утверждение окончательного варианта статьи – К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, О.Н. Липатов, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, А.А. Волков, Ш.Н. Галимов, А.В. Султанбаев

Contribution of authors:

Concept of the article – Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Oleg N. Lipatov

Study concept and design – Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Oleg N. Lipatov

Text development – Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva

Collection and processing of material – Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov,

Literature review – Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Alexander A. Volkov

Material analysis – Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Shamil I. Musin, Alexander V. Sultanbaev

Editing – Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev

Approval of the final version of the article – Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Oleg N. Lipatov, Shamil I. Musin, Irina A. Menshikova, Alexander A. Volkov, Shamil N. Galimov, Alexander V. Sultanbaev

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии и клинической морфологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Насретдинов Айнура Фанутович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Липатов Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>; lipatovoleg@bk.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Волков Александр Александрович, врач-онколог, главный врач, ООО «Центр ПЭТ-Технолоджи»; 450054, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, корп. 2; aavolkov58rus@yandex.ru

Галимов Шамиль Нариманович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>; kmenshikov80@bk.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры педагогики и психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Information about the authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Department of antitumor drug therapy No. 2, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Clinical Morphology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Ainur F. Nasretdinov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Oleg N. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncology and Pathological Anatomy Course at the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>; lipatovoleg@bk.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Alexander A. Volkov, Oncologist, Chief Physician, LLC "PET Technology Center"; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, 450054, Russia; aavolkov58rus@yandex.ru

Shamil N. Galimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>; kmenshikov80@bk.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru