

# Переносимость дозоуплотненного и стандартного режимов неоадъювантной химиотерапии при эстроген-рецептор-положительном/HER2-отрицательном раке молочной железы: результаты проспективного наблюдательного исследования

Р.В. Орлова<sup>1,2</sup>, А.А. Вахитова<sup>2</sup>, Э.Э. Топузov<sup>1-3</sup>, М.И. Глузман<sup>1,2</sup>, Е.Л. Серикова<sup>2</sup>, М.А. Петренко<sup>2</sup>, Л.В. Бембеева<sup>2</sup>, А.В. Красноперова<sup>2</sup>, Т.Н. Коткова<sup>2</sup>, А.В. Андросова<sup>1,2</sup>, И.О. Шарвашидзе<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Контакты:** Альмира Альбердовна Вахитова [alberdovna@mail.ru](mailto:alberdovna@mail.ru)

**Введение.** С учетом высокой распространенности гормоночувствительного рака молочной железы как в России, так и в мире крайне актуально решение вопросов о показаниях к проведению неоадъювантной (НАХТ) или адъювантной химиотерапии, а также объеме и режимах проводимого лечения. В статье представлены результаты собственного исследования, освещены вопросы токсичности и переносимости дозоуплотненных и стандартных режимов НАХТ.

**Цель исследования** – изучить переносимость дозоуплотненных и стандартных режимов НАХТ.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 109 пациенток: 53 получили в качестве предоперационного лечения дозоуплотненный режим НАХТ, 56 – стандартный режим.

**Результаты.** При дозоуплотненных режимах НАХТ увеличивались частота и выраженность анемии ( $p = 0,038$ ), гепатотоксичности ( $p < 0,001$ ), периферической полинейропатии ( $p < 0,001$ ), но снижалась частота отсрочки начала цикла в целом ( $p = 0,012$ ) и по причине нейтропении ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** При планировании профилактической химиотерапии в лечении рака молочной железы (НАХТ или адъювантная химиотерапия) необходимо учитывать не только онкологические результаты по увеличению безрецидивной и общей выживаемости, но и переносимость терапии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, дозоуплотненный режим неоадъювантной химиотерапии, стандартный режим неоадъювантной химиотерапии, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

**Для цитирования:** Орлова Р.В., Вахитова А.А., Топузov Э.Э. и др. Переносимость дозоуплотненного и стандартного режимов неоадъювантной химиотерапии при эстроген-рецептор-положительном/HER2-отрицательном раке молочной железы: результаты проспективного наблюдательного исследования. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(3):13–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-13-25>

## Tolerability of dose-dense and standard regimens of neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive/HER2-negative breast cancer: results of a prospective observational study

Rashida V. Orlova<sup>1,2</sup>, Almira A. Vakhitova<sup>2</sup>, Eldar E. Topuzov<sup>1-3</sup>, Mark I. Gluzman<sup>1,2</sup>, Ekaterina L. Serikova<sup>2</sup>, Margarita A. Petrenko<sup>2</sup>, Ludmila V. Bembeeva<sup>2</sup>, Anna V. Krasnoperova<sup>2</sup>, Tatyana N. Kotkova<sup>2</sup>, Alexandra V. Androsova<sup>1,2</sup>, Ineza O. Sharvashidze<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

**Contacts:** Almira Alberdovna Vakhitova [alberdovna@mail.ru](mailto:alberdovna@mail.ru)

**Background.** Given the high prevalence of hormone-sensitive breast cancer in Russia and around the world, it is extremely important to address the issue of indications for neoadjuvant (NACT) or adjuvant chemotherapy, as well as the scope and regimens of treatment. The article presents the results of our own study, considers the problems of toxicity and tolerability of dose-dense and standard NACT regimens.

**Aim.** To study the tolerability of dose-dense and standard NACT regimens.

**Materials and methods.** The prospective study included 109 patients. 53 patients received dose-dense NACT as preoperative treatment, 56 – the standard NACT regimen.

**Results.** In dose-dense NACT, the frequency and severity of anemia ( $p = 0.038$ ), hepatotoxicity ( $p < 0.001$ ), peripheral polyneuropathy ( $p < 0.001$ ) increased, but the frequency of delayed start of the cycle in general ( $p = 0.012$ ) and delay due to neutropenia ( $p < 0.001$ ) decreased.

**Conclusion.** When planning preventive chemotherapy in the treatment of breast cancer (NACT or adjuvant chemotherapy), it is necessary to take into account not only the oncological results in increasing recurrence-free and overall survival, but also the tolerability of therapy.

**Keywords:** breast cancer, dose-dense neoadjuvant chemotherapy, standard neoadjuvant chemotherapy, granulocyte colony-stimulating factor

**For citation:** Orlova R.V., Vakhitova A.A., Topuzov E.E. et al. Tolerability of dose-dense and standard regimens of neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive/HER2-negative breast cancer: results of a prospective observational study. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(3):13–25. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-13-25>

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей локализацией по заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний как в России, так и в мире [1]. Каждый год примерно у 2 млн женщин во всем мире диагностируется РМЖ [2, 3]. Эстроген-рецептор (ЭР) положительный РМЖ составляет примерно 70 % всех случаев [4–6].

На момент постановки диагноза 7–20 % женщин в странах с высоким уровнем жизни имеют местно-распространенную стадию РМЖ. Аналогично в слаборазвитых странах показатели первично-неоперабельного РМЖ могут достигать 60 % [7–9].

При первично-неоперабельном РМЖ комплексное лечение должно начинаться с проведения предоперационной лекарственной терапии. Адьювантная химиотерапия (АХТ) обеспечивает снижение 10-летнего риска смерти от РМЖ примерно на одну треть [10].

Таким образом, для дальнейшей оптимизации прогноза пациентов с РМЖ с повышенным риском рецидива предприняты различные подходы для повышения эффективности химиотерапии, включая добавление новых препаратов или модификации схем лечения.

Один из способов повышения эффективности химиотерапии – сокращение интервала между введениями химиопрепаратов. Одним из первых крупных исследований по применению дозоуплотненных режимов АХТ является работа CALGB 9741 [11]. В ней 2005 пациенток были случайным образом распределены для

получения одного из следующих режимов: I – последовательно 4 цикла доксорубицина → 4 цикла доцетаксела → 4 цикла циклофосфида с дозами каждые 3 нед; II – последовательно 4 цикла доксорубицина → 4 цикла доцетаксела → 4 цикла циклофосфида каждые 2 нед с филграстимом; III – одновременно 4 цикла доксорубицина + циклофосфида (АС) → 4 цикла доцетаксела каждые 3 нед; IV – одновременно 4 цикла АС → 4 цикла доцетаксела каждые 2 нед с филграстимом.

Во время терапии смертей, связанных с лечением, не зарегистрировано. Отмечена только 1 смерть в течение первых 6 мес протокольного лечения, причиной которой был инфаркт головного мозга; при этом исследователи не нашли взаимосвязи с проводимым лечением, из чего сделали вывод, что дозоуплотненные режимы химиотерапии не столь опасны в плане переносимости.

Задержки начала цикла были относительно нечастыми и составили 7 % по схемам I и II, 8 и 6 % по схемам III и IV соответственно. У 3-недельных циклов 38 % задержек случились в результате гематологической токсичности, у 2-недельных – 15 % ( $p = 0,001$ ). Только 3 % пациенток были госпитализированы с фебрильной нейтропенией. Нейтропения IV степени была более частой при 3-недельных режимах по сравнению с дозоуплотненными (33 % против 6 %;  $p = 0,001$ ).

Стоит отметить, что анемия встречалась гораздо чаще при дозоуплотненных режимах и 13 % пациенток в данной группе получили по крайней мере 1 переливание эритроцитарной взвеси, в то время как при 3-недельных

режимах заместительных гемотрансфузий не потребовалось.

Зарегистрировано 6 смертей, связанных с лечением, в период 23–41 мес после начала терапии. К ним относятся 1 случай кардиомиопатии на фоне лечения доксорубицином, 1 случай миелодиспластического синдрома (МДС) и 4 случая острого миелоидного лейкоза (ОМЛ); все они распределены по 4 схемам лечения без какой-либо закономерности.

У 58 пациенток развились вторые первичные опухоли, включая 11 случаев ОМЛ или МДС, диагностированных в период 10–42 мес после начала исследования; 18 инвазивных случаев РМЖ и 3 случая протоковой карциномы *in situ* – все они распределены по 4 схемам лечения без какой-либо закономерности.

Трехлетняя заболеваемость ОМЛ и МДС составила 0,18 %. Исследователи сделали вывод, что использование филграстима вряд ли способствует развитию МДС и ОМЛ.

Средний возраст пациенток составил 50 лет, среди которых в равной доле были женщины как в пременопаузе, так и в постменопаузе.

Результаты не менее крупного рандомизированного исследования, включившего суммарно 2017 пациенток с ранним РМЖ с высоким риском рецидива, получавших лечение в 86 клиниках Швеции, Германии и Австрии в период с 20 февраля 2007 г. по 14 сентября 2011 г., не продемонстрировали статистически значимого увеличения выживаемости без рецидива при применении дозоуплотненных режимов химиотерапии по сравнению со стандартными 3-недельными режимами [12]. При этом негематологические токсические эффекты III или IV степени наблюдались чаще при исследуемом режиме: у 527 (52,6 %) пациенток в группе с уплотненной дозой и 366 (36,6 %) – в контрольной группе.

Дизайн исследования включал только 2 группы лечения:

- 1) 4 цикла эпирубицина + циклофосфамида → 4 цикла доцетаксела каждые 2 нед с поддержкой гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ);
- 2) 4 цикла фторурацила + эпирубицина + циклофосфамида → 4 цикла доцетаксела каждые 3 нед.

В 2019 г. опубликованы результаты наиболее крупного метаанализа, который объединил данные 26 рандомизированных исследований и 37 298 пациенток [13]. Исследования, включенные в метаанализ, существенно различались по комбинациям химиотерапии и графику, используемому для достижения большей интенсивности доз. Большая часть данных для анализа отдаленной токсичности режимов АХТ была утеряна. Безусловно, это усложняет проведение метаанализа и снижает его ценность. Неоднородность дизайна испытаний затрудняет надежное определение наиболее эффективных стратегий лечения. Тем не менее авторы сделали вывод, что при-

менение дозоуплотненных режимов неоадьювантной химиотерапии (ddНАХТ) не увеличивает 10-летний риск смерти от других причин, не связанных с РМЖ, а абсолютное снижение 10-летнего рецидива было несколько больше для ЭР-отрицательного заболевания, чем для ЭР-положительного (3,1 % против 2,1 %).

Стоит отметить, что во всех исследованиях ddНАХТ имелось возрастное ограничение: не включались пациенты >60–70 лет. При этом есть данные, что средний возраст пациенток с гормоночувствительным РМЖ составляет 60–69 лет [14].

Также среди больных РМЖ, особенно пожилых, распространены сопутствующие заболевания. В исследовании 51 950 пациенток ≥66 лет с диагнозом РМЖ обнаружены: ишемическая болезнь сердца – у 18 %, сахарный диабет – у 14 %, артериальная гипертензия – у 50 %. Для больных РМЖ и сопутствующими заболеваниями характерны более низкая общая выживаемость, более выраженная токсичность, связанная с лечением, и снижение качества жизни на фоне лечения [15–19].

Согласно некоторым данным, у пациентов с коморбидностью на фоне противоопухолевого лечения очевидно выше риски развития нейтропении, печеночной токсичности, сердечно-сосудистых нарушений, диареи, тромбоэмболических осложнений [20].

Проанализировав данные литературы, можно сделать вывод, что режимы ddНАХТ при РМЖ недостаточно изучены в отношении не только эффективности, но и переносимости. Вероятно, поэтому ddНАХТ не столь распространена в реальной клинической практике, и в рекомендациях по лечению РМЖ (как отечественных, так и зарубежных) имеются как стандартные (3-недельные) режимы НАХТ, так и дозоуплотненные (2-недельные или еженедельные).

**Цель исследования** – оценить частоту и выраженность нежелательных явлений при ddНАХТ и стандартном режиме НАХТ.

### Материалы и методы

На базе Городского клинического онкологического диспансера проведено нерандомизированное проспективное исследование, в котором приняли участие 109 пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ, получившие предоперационный и хирургический этапы комплексного лечения в период с января 2021 г. по февраль 2023 г.

Критерии включения в исследование:

- 1) патоморфологически подтвержденный диагноз ЭР-положительного/HER2-отрицательного РМЖ;
- 2) стадии cT1c-4bN0-3M0 (IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC). Стадии IIA, IIB РМЖ включались в исследование при необходимости и согласии пациента на проведение органосохранного лечения, а также при наличии клинических данных агрессивности опухоли (высокий уровень Ki-67, G3);

- 3) функциональный статус по шкале ECOG 0–2;
  - 4) удовлетворительные показатели работы кроветворной системы (на основании клинического анализа крови с развернутой лейкоформулой), печени и почек (на основании общего анализа мочи, биохимического анализа крови на следующие параметры: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин общий и фракции, креатинин, общий белок, глюкоза плазмы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза);
  - 5) удовлетворительные показатели работы сердечно-сосудистой системы (на основании эхокардиографии, электрокардиографии);
  - 6) возраст 18–70 лет;
  - 7) без ограничений по менопаузальному статусу. Для подтверждения менопаузы использовались критерии Всемирной организации здравоохранения: билатеральная овариэктомия; возраст  $\geq 60$  лет; возраст  $< 60$  лет при условии отсутствия химиотерапии, терапии тамоксифеном или торемифеном и овариальной супрессии и аменореи в течение  $\geq 12$  мес в сочетании с постменопаузальными уровнями фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола.
- Критерии исключения из исследования:
- 1) наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации;
  - 2) противопоказания для проведения химиотерапии и/или операции;
  - 3) наличие острых осложнений опухолевого процесса: кровотечения, распада, присоединения инфекции;
  - 4) первично-множественный синхронный опухолевый процесс;
  - 5) беременность и период лактации.

#### Дизайн исследования

Из 109 пациенток 53 в качестве предоперационного лечения получили ddНАХТ (группа А): четыре 14-дневных цикла по схеме доксорубицин  $60 \text{ мг/м}^2 +$  циклофосфамид  $600 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно в 1-й день и эмпефилграстим  $7,5 \text{ мг}$  подкожно на 2-й день; далее четыре 14-дневных цикла по схеме паклитаксел  $175 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день и эмпефилграстим  $7,5 \text{ мг}$  подкожно на 2-й день (ограниченное число пациентов получили в качестве 2-го блока НАХТ 12 еженедельных введений паклитаксела).

У 56 пациенток проведены в качестве предоперационного лечения 3-недельные режимы НАХТ (группа Б): четыре 21-дневных цикла по схеме доксорубицин  $60 \text{ мг/м}^2 +$  циклофосфамид  $600 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно в 1-й день; далее четыре 21-дневных цикла по схеме доцетаксел  $75 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день.

Для более равномерного распределения пациенток в обеих группах по стадиям, менопаузальному статусу проведена процедура псевдорандомизации, после чего

для статистического анализа осталось 45 пациентов в группе А и 47 в группе Б.

Возраст пациенток составил 33–70 лет. Средний возраст в группе А составил 48 лет, в группе Б – 53 года.

#### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения RStudio v.4.2.2. Использованы базовые пакеты для статистической обработки и визуализации данных.

Количественные переменные сравнивались с помощью теста Стьюдента, номинативные – с помощью  $\chi^2$ -критерия. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . В случае множественных сравнений коррекция  $p$  осуществлялась с помощью поправки Бенджамини–Хохберга.

Псевдорандомизация проводилась с помощью метода ближайших соседей. В качестве переменных-конфаундеров приняты менопаузальный статус и стадия онкологического процесса как наиболее весомые клинические параметры по прогнозу ЭР-положительного РМЖ. Для каждого наблюдения по данным конфаундерам рассчитан индекс соответствия и на основании его значения сформированы пары наблюдений.

#### Результаты

Обе группы имели схожий профиль токсичности, определяемый прежде всего химиопрепаратами, используемыми в схемах лечения. Все нежелательные явления были классифицированы согласно международной классификации СТСАЕ v.5.0 (2017 г.).

Исследованы нежелательные явления в зависимости от режима терапии (табл. 1). Не выявлено значимых отличий между ddНАХТ и стандартным режимом по частоте и выраженности тошноты и рвоты, мышечно-суставного синдрома, астении, кожной токсичности, стоматита, кардиоваскулярной токсичности. У одной пациентки на фоне стандартного режима НАХТ по схеме АС после 3-го цикла впервые развилась фибрилляция предсердий; у другой развилось тромбоэмболическое осложнение – тромбоэмболия легочной артерии мелких ветвей (данные осложнения отнесены к кардиоваскулярной токсичности, были редки и, вероятно, носили случайный характер и не зависели от режима НАХТ).

С учетом дополнительного использования пегилированного ГКСФ в группе ddНАХТ отмечены значимые различия между режимами по частоте и выраженности гематологической токсичности: в группе ddНАХТ чаще наблюдалась анемия II–III степени ( $p = 0,038$ ), в связи с чем чаще использовались препараты железа и эритропоэтина – 16 % против 2 % ( $p = 0,029$ ), при этом заместительная гемотрансфузия не проводилась. У 3 пациенток анемия III степени явилась причиной отсрочки начала очередного цикла ddНАХТ, в то время как в груп-

Таблица 1. Выраженность нежелательных явлений в группах в зависимости от режима терапии

Table 1. Severity of adverse events in the groups depending on therapy regimen

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим (n = 45), n (%) Dose-dense regimen, (n = 45), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим (n = 47), n (%) Standard regimen (n = 47), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
<b>Тошнота:</b> Nausea:					
не отмечена absent	13 (29)	17–45	12 (26)	14–41	0,2
I степени grade I	13 (29)	17–45	20 (43)	29–58	
II степени grade II	13 (29)	17–45	14 (29)	18–45	
III степени grade III	6 (13)	5,5–27	1 (2)	0,11–13	
<b>Рвота:</b> Vomiting:					
не отмечена absent	40 (89)	75–96	42 (89)	76–96	0,5
I степени grade I	3 (7)	1,7–19	5 (11)	4,0–24	
III степени grade III	2 (4)	0,77–16	0	0–9,4	
<b>Анемия:</b> Anemia:					
не отмечена absent	18 (40)	26–56	28 (60)	44–73	<b>0,038</b>
I степени grade I	15 (33)	20–49	16 (34)	21–49	
II степени grade II	9 (20)	10–35	3 (6)	1,7–19	
III степени grade III	3 (7)	1,7–19	0	0–9,4	
<b>Использование препаратов железа, эритропоэтина для коррекции анемии:</b> Use of iron supplements, erythropoietin for correction of anemia:					
использовались administered	7 (16)	7,0–30	1 (2)	0,11–13	<b>0,029</b>
не использовались not administered	38 (84)	70–93	46 (98)	87–100	
<b>Мышечно-суставной синдром:</b> Muscle and joint pain:					
не отмечен absent	13 (29)	17–45	15 (32)	20–47	0,5
I степени grade I	12 (27)	15–42	7 (15)	6,7–29	
II степени grade II	17 (37)	24–53	23 (49)	34–64	
III степени grade III	3 (7)	1,7–19	2 (4)	0,74–16	
<b>Астения:</b> Asthenia:					
не отмечена absent	9 (20)	10–35	9 (19)	9,6–34	0,2
I степени grade I	15 (33)	20–49	22 (47)	32–62	
II степени grade II	17 (38)	24–53	16 (34)	21–49	
III степени grade III	4 (9)	2,9–22	0	0–9,4	

Продолжение табл. 1  
Continuation of table 1

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим (n = 45), n (%) Dose-dense regimen, (n = 45), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим (n = 47), n (%) Standard regimen (n = 47), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
<b>Редукция дозы:</b> Dose reduction:					
<b>требовалась</b> was required	6 (13)	5,5–27	5 (11)	4,0–24	0,7
<b>не требовалась</b> was not required	39 (87)	73–94	42 (89)	76–96	
<b>Кожная токсичность:</b> Skin toxicity:					
<b>не отмечена</b> absent	35 (78)	63–88	38 (81)	66–90	0,9
<b>I степени</b> grade I	4 (9)	2,9–22	5 (11)	4,0–24	
<b>II степени</b> grade II	4 (9)	2,9–22	3 (6)	1,7–19	
<b>III степени</b> grade III	2 (4)	0,77–16	1 (2)	0,11–13	
<b>Отсрочка начала цикла из-за анемии:</b> Delayed cycle start due to anemia:					
<b>требовалась</b> was required	3 (7)	1,7–19	0	0–9,4	0,11
<b>не требовалась</b> was not required	42 (93)	81–98	47 (100)	91–100	
<b>Отсрочка начала цикла из-за нейтропении:</b> Delayed cycle start due to neutropenia:					
<b>требовалась</b> was required	0	0–9,8	17 (36)	23–52	<b>&lt;0,001</b>
<b>не требовалась</b> was not required	45 (100)	90–100	30 (64)	48–77	
<b>Отсрочка начала цикла из-за негематологической токсичности:</b> Delayed cycle start due to non-hematologic toxicity:					
<b>требовалась</b> was required	8 (18)	8,5–33	7 (15)	6,7–29	0,7
<b>не требовалась</b> was not required	37 (82)	67–91	40 (85)	71–93	
<b>Отсрочка начала цикла по любым причинам:</b> Delayed cycle start due to any cause:					
<b>требовалась</b> was required	9 (20)	10–35	21 (45)	30–60	<b>0,012</b>
<b>не требовалась</b> was not required	36 (80)	65–90	26 (55)	40–70	
<b>Гепатотоксичность:</b> Hepatotoxicity:					
<b>не отмечена</b> absent	25 (56)	40–70	44 (94)	81–98	<b>&lt;0,001</b>
<b>I степени</b> grade I	12 (27)	15–42	3 (6)	1,7–19	
<b>II степени</b> grade II	6 (13)	5,5–27	0	0–9,4	
<b>III степени</b> grade III	2 (4)	0,77–16	0	0–9,4	

Окончание табл. 1  
End of table 1

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим (n = 45), n (%) Dose-dense regimen, (n = 45), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим (n = 47), n (%) Standard regimen (n = 47), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
<b>Стоматит:</b> Stomatitis:					
отмечен (любой степени) present (any grade)	6 (13)	5,5–27	7 (15)	6,7–29	0,8
не отмечен absent	39 (87)	73–94	40 (85)	71–93	
<b>Периферическая полинейропатия:</b> Peripheral polyneuropathy:					
не отмечена absent	8 (18)	8,5–33	26 (55)	40–70	<0,001
I степени grade I	12 (27)	15–42	11 (23)	13–38	
II степени grade II	23 (51)	36–66	10 (21)	11–36	
III степени grade III	2 (4)	0,77–16	0	0–9,4	
<b>Нейтропения II–IV степени:</b> Neutropenia grade II–IV:					
отмечена present	0	0–9,8	16 (34)	21–49	<0,001
не отмечена absent	45 (100)	90–100	31 (66)	51–79	
<b>Фебрильная нейтропения:</b> Febrile neutropenia:					
отмечена present	0	0–9,8	2 (4)	0,74–16	0,5
не отмечена absent	45 (100)	90–100	45 (96)	84–99	
<b>Кардиоваскулярная токсичность:</b> Cardiovascular toxicity:					
отмечена present	0	0–9,8	2 (4)	0,74–16	0,5
не отмечена absent	45 (100)	90–100	45 (96)	84–99	

**Примечание.** Жирным выделены явления, показавшие статистическую значимость.*Note.* Events that showed statistical significance are shown in bold.

пе стандартной НАХТ анемии III степени и связанной с ней отсрочки начала цикла не наблюдалось.

В группе стандартной НАХТ у 34 % пациенток отмечена нейтропения II–IV степени, у 2 пациенток развилась фебрильная нейтропения, в связи с чем у 36 % больных цикл лечения был отложен по причине той или иной степени нейтропении, в то время как в группе ddНАХТ нейтропения и связанная с ней отсрочка начала цикла не наблюдались ( $p < 0,001$ ).

В группе ddНАХТ по сравнению со стандартной статистически значимо чаще наблюдались гепатотоксич-

ность: I степени – 27 % против 6 %; II степени – 13 % против 0 %; III степени – 4 % против 0 % ( $p < 0,001$ ), а также периферическая полинейропатия: I степени – 27 % против 23 %; II степени – 51 % против 21 %; III степени – 4 % против 0 % соответственно ( $p < 0,001$ ).

При этом в группе ddНАХТ частота отсрочки начала цикла по любым причинам составила 20 % и была значимо ниже по сравнению со стандартной НАХТ, где начало хотя бы одного цикла было отложено в 45 % случаев ( $p = 0,012$ ).

**Таблица 2.** Развитие нежелательных явлений в зависимости от типа терапии у пациенток старше 60 лет**Table 2.** Development of adverse events depending on the type of therapy in patients older than 60 years

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим (n = 9), n (%) Dose-dense regimen, (n = 9), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим (n = 19), n (%) Standard regimen (n = 19), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
<b>Тошнота:</b> Nausea:					
не отмечена absent	2 (22)	3,9–60	7 (37)	17–61	0,8
I степени grade I	4 (44)	15–77	8 (42)	21–66	
II степени grade II	3 (33)	9,0–69	4 (21)	7,0–46	
<b>Рвота</b> Vomiting	0	0–37	0	0–21	–
<b>Анемия:</b> Anemia:					
не отмечена absent	6 (67)	31–91	9 (47)	25–71	0,7
I степени grade I	2 (22)	3,9–60	8 (42)	21–66	
II степени grade II	1 (11)	0,58–49	2 (11)	1,8–35	
<b>Использование препаратов железа, эритропоэтина для коррекции анемии:</b> Use of iron supplements, erythropoietin for correction of anemia:					>0,9
использовались administered	0	0–37	1 (5)	0,28–28	
не использовались not administered	9 (100)	63–100	18 (95)	72–100	
<b>Мышечно-суставной синдром:</b> Muscle and joint pain:					
не отмечен absent	0	0–37	1 (5)	0,28–28	0,7
I степени grade I	1 (11)	0,58–49	2 (11)	1,8–35	
II степени grade II	6 (67)	31–91	15 (79)	54–93	
III степени grade III	2 (22)	3,9–60	1 (5)	0,28–28	
<b>Астения:</b> Asthenia:					
не отмечена absent	0	0–37	1 (5)	0,28–28	0,025
I степени grade I	0	0–37	4 (21)	7,0–46	
II степени grade II	6 (67)	31–91	14 (74)	49–90	
III степени grade III	3 (33)	9,0–69	0	0–21	
<b>Редукция дозы:</b> Редукция дозы:					
требовалась was required	3 (33)	9,0–69	1 (5)	0,28–28	0,084
не требовалась was not required	6 (67)	31–91	18 (95)	72–100	

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим (n = 9), n (%) Dose-dense regimen, (n = 9), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим (n = 19), n (%) Standard regimen (n = 19), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
<b>Кожная токсичность:</b> Skin toxicity:					
не отмечена absent	6 (67)	31–91	16 (84)	60–96	0,2
I степени grade I	0	0–37	2 (11)	1,8–35	
II степени grade II	1 (11)	0,58–49	1 (5)	0,28–28	
III степени grade III	2 (22)	3,9–60	0	0–21	
<b>Отсрочка начала цикла из-за нейтропении:</b> Delayed cycle start due to neutropenia:					0,14
требовалась was required	0	0–37	6 (32)	14–57	
не требовалась was not required	9 (100)	63–100	13 (68)	43–86	
<b>Отсрочка начала цикла из-за негематологической токсичности:</b> Delayed cycle start due to non-hematologic toxicity:					0,4
требовалась was required	3 (33)	9,0–69	3 (16)	4,2–40	
не требовалась was not required	6 (67)	31–91	16 (84)	60–96	
<b>Отсрочка начала цикла по любым причинам:</b> Delayed cycle start due to any cause:					>0,9
требовалась was required	3 (33)	9,0–69	8 (42)	21–66	
не требовалась was not required	6 (67)	31–91	11 (58)	34–79	
<b>Гепатотоксичность (любой степени)</b> Hepatotoxicity (any grade)	2 (22)	3,9–60	3 (16)	4,2–40	>0,9
<b>Стоматит:</b> Stomatitis:					0,4
отмечен present	3 (33)	9,0–69	3 (16)	4,2–40	
не отмечен absent	6 (67)	31–91	16 (84)	60–96	
<b>Нейропатия:</b> Neuropathy:					0,3
не отмечена absent	1 (11)	0,58–49	7 (37)	17–61	
I степени grade I	2 (22)	3,9–60	4 (21)	7,0–46	
II степени grade II	6 (67)	31–91	8 (42)	21–66	
<b>Нейтропения II–IV степени:</b> Neutropenia grade II–IV:					0,14
отмечена present	0	0–37	7 (37)	14–57	
не отмечена absent	9 (100)	63–100	12 (63)	43–86	

Окончание табл. 2  
End of table 2

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим (n = 9), n (%) Dose-dense regimen, (n = 9), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим (n = 19), n (%) Standard regimen (n = 19), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Фебрильная нейтропения – не отмечена Febrile neutropenia – absent	9 (100)	63–100	19 (100)	79–100	–
Кардиоваскулярная токсичность: Cardiovascular toxicity:					>0,9
отмечена present	0	0–37	1 (5)	0,28–28	
не отмечена absent	9 (100)	63–100	18 (95)	72–100	

Тем не менее частота редукции дозы компонентов схемы лечения была невысока в обеих группах (в 13 % случаев в группе ddНАХТ и в 11 % случаев в группе стандартной НАХТ) и значимо не различалась.

Две пациентки из группы ddНАХТ умерли на фоне проведения лечения: у одной смерть наступила в межцикловом промежутке после 3-го цикла химиотерапии по схеме ddAC в связи с подтвержденной инфекцией COVID-19 (тяжелое течение – развитие цитокинового

шторма через 7 дней после заражения, смерть на 10-й день после госпитализации в инфекционный стационар); у другой – в межцикловом промежутке после 4-го цикла химиотерапии по схеме ddAC в связи с неустановленной острой респираторной вирусной инфекцией, осложнившейся синдромом Гийена–Барре (тесты полимеразной цепной реакции на COVID-19, вирусы гриппа и парагриппа были отрицательные). У обеих пациенток отмечались лихорадка >38 °С, наличие катаральных симп-

Таблица 3. Выраженность нежелательных явлений в зависимости от возраста при любом режиме неoadъювантной химиотерапии  
Table 3. Severity of adverse events depending on age in any neoadjuvant chemotherapy regimen

Нежелательное явление Adverse event	Пациенты ≥60 лет (n = 28), n (%) Patients ≥60 years (n = 28), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Пациенты <60 лет (n = 64), n (%) Patients <60 years (n = 64), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Мышечно-суставной синдром: Muscle and joint pain:					
не отмечен absent	1 (3)	0,19–20	27 (42)	30–55	
I степени grade I	3 (11)	2,8–29	16 (25)	15–38	<0,001
II степени grade II	21 (75)	55–89	19 (30)	19–43	
III степени grade III	3 (11)	2,8–29	2 (3)	0,54–12	
Астения: Asthenia:					
не отмечена absent	1 (4)	0,19–20	17 (26)	17–39	
I степени grade I	4 (14)	4,7–34	33 (52)	39–64	<0,001
II степени grade II	20 (71)	51–86	13 (20)	12–33	
III степени grade III	3 (11)	2,8–29	1 (2)	0,08–9,5	

томов (боль в горле, кашель), а в анализах крови – лейкоцитоз, обусловленный введением ГКСФ, – таким образом, фебрильная нейтропения была исключена. Данные пациентки были исключены из окончательного анализа, так как первичные и вторичные конечные точки не достигнуты. Однако клинические случаи требуют обсуждения, так как применение ГКСФ могло спровоцировать патологический иммунный ответ организма на присоединившуюся инфекцию.

В группе стандартной НАХТ летальных исходов не зарегистрировано.

Среди клиницистов существует опасение, что у пациентов старшей возрастной группы режимы ddНАХТ переносятся с большим числом нежелательных явлений, чем стандартные. В популяции нашего исследования значимых различий по частоте основных нежелательных явлений в зависимости от режима НАХТ не обнаружено. При этом в группе ddНАХТ было 9 пациентов пожилого возраста (согласно критериям Всемирной организации здравоохранения), а в группе стандартной НАХТ – 19 (табл. 2). Несмотря на то что средний возраст пациентов в обеих группах был сопоставимым, наблюдался очевидный перевес числа пожилых пациентов в группе 3-недельной НАХТ.

По данным анализа общей популяции исследования ( $n = 92$ ) стоит отметить, что пациенты в возрасте  $\geq 60$  лет ( $n = 28$ ) значительно тяжелее переносили любой режим НАХТ по сравнению с пациентами  $< 60$  лет ( $n = 64$ ) (табл. 3).

Таким образом, в группе пожилых пациентов чаще развивается мышечно-суставной синдром: II степени – у 75 % пациентов  $\geq 60$  лет против 30 % пациентов  $< 60$  лет; III степени – у 11 % против 3 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Также среди пожилых пациентов чаще развивается астения: II степени – у 71 % пациентов  $\geq 60$  лет против 20 % пациентов  $< 60$  лет; III степени – у 11 % против 2 % соответственно ( $p < 0,001$ ).

### Обсуждение

Впервые на территории России проведено исследование на основании данных реальной клинической практики по применению режимов ddНАХТ при

ЭР-положительном/HER2-отрицательном подтипе РМЖ, который существенно отличается по патогенезу развития и прогнозу от других подтипов и характеризуется низкой чувствительностью к цитостатическим агентам. Благодаря применению ГКСФ стало возможным проведение профилактической химиотерапии при РМЖ с укороченным интервалом.

Исследование носило проспективный характер, что является несомненным плюсом. Однако небольшая выборка пациентов, отсутствие рандомизации являются ограничивающими факторами анализа.

Тем не менее нам удалось зафиксировать статистически значимые различия в профиле токсичности при проведении ddНАХТ и стандартной НАХТ, что, в свою очередь, может повлиять на планирование и проведение данных методов лечения в реальной клинической практике и позволит заранее продумать аспекты сопроводительной терапии.

### Заключение

При ddНАХТ увеличивались частота и выраженность анемии ( $p = 0,038$ ), гепатотоксичности ( $p < 0,001$ ), периферической полинейропатии ( $p < 0,001$ ), но снижалась частота отсрочки начала цикла в целом ( $p = 0,012$ ) и по причине нейтропении ( $p < 0,001$ ). Частота других известных нежелательных явлений статистически значимо не различалась в зависимости от режима НАХТ.

В группе пожилых пациенток не было значимых различий между 2 режимами лечения по частоте основных нежелательных явлений, но выборка была мала, особенно в группе дозоуплотненного режима.

Среди пациенток  $\geq 60$  лет при любом режиме НАХТ чаще развивались мышечно-суставной синдром и астения ( $p < 0,001$ ).

С учетом значимого повышения частоты анемии II–III степени при проведении ddНАХТ рекомендовано заранее планировать возможность использования дополнительных препаратов (с содержанием железа, эритропоэтина), а также проведения заместительных гемотрансфузий.

Дозоуплотненный режим НАХТ в целом демонстрирует удовлетворительную переносимость.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhou W., Chen S., Xu F., Zeng X. Survival benefit of pure dose-dense chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):144. DOI: 10.1186/s12957-018-1424-4
- World Health Organization. Breast Cancer. 2018. Available at: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/> (accessed 27.12.2019).
- Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in *Ann Oncol* 2021;32(2):284]. *Ann Oncol* 2019;30(10):1674. DOI: 10.1093/annonc/mdz189
- Li J.J., Shao Z.M. Endocrine therapy as adjuvant or neoadjuvant therapy for breast cancer: selecting the best agents, the timing and duration of treatment. *Chin Clin Oncol* 2016;5(3):40. DOI: 10.21037/cco.2016.03.24
- Jia Y., Song Y., Dong G. et al. Aberrant regulation of RAD51 promotes resistance of neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive breast cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):12939. DOI: 10.1038/s41598-019-49373-w

6. Kurozumi S., Yamaguchi Y., Matsumoto H. et al. Utility of Ki67 labeling index, cyclin D1 expression, and ER-activity level in postmenopausal ER-positive and HER2-negative breast cancer with neoadjuvant chemo-endocrine therapy. *PLoS One* 2019;14(5):e0217279. DOI: 10.1371/journal.pone.0217279
7. Newman L.A. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19(4):195–203. DOI: 10.1016/j.semradonc.2009.05.003
8. Tryfonidis K., Senkus E., Cardoso M.J., Cardoso F. Management of locally advanced breast cancer-perspectives and future directions [published correction appears in *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(6):312]. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(3):147–62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.13
9. El Saghir N.S., Adebamowo C.A., Anderson B.O. et al. Breast cancer management in low resource countries (LRCs): consensus statement from the breast health global initiative. *Breast* 2011;20(Suppl 2):S3–11. DOI: 10.1016/j.breast.2011.02.006
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R., Davies C., Godwin J. et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5
11. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C. et al. Randomized trial of dose-dense *versus* conventionally scheduled and sequential *versus* concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1431–9. DOI: 10.1200/jco.2003.09.081
12. Foukakis T., von Minckwitz G., Bengtsson N.O. et al. Effect of tailored dose-dense chemotherapy *vs* standard 3-weekly adjuvant chemotherapy on recurrence-free survival among women with high-risk early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(18):1888–96. DOI: 10.1001/jama.2016.15865
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019;393(10179):1440–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4
14. Podsada K., Ryan J.C., Orbaugh K. Optimizing palbociclib therapy across the age spectrum: hypothetical, illustrative case scenarios in HR<sup>+</sup>, HER2-metastatic breast cancer. *J Adv Pract Oncol* 2020;11(7):700–19. DOI: 10.6004/jadpro.2020.11.7.5
15. Danese M.D., O'Malley C., Lindquist K. et al. An observational study of the prevalence and incidence of comorbid conditions in older women with breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23:1756e65. DOI: 10.1093/annonc/mdr486
16. Louwman W.J., Janssen-Heijnen M.L., Houterman S. et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer* 2005;41(5):779–85. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.12.025
17. Edwards M.J., Campbell I.D., Lawrenson R.A., Kuper-Hommel M.J. Influence of comorbidity on chemotherapy use for early breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Canc Res Treat* 2017;165(1):17–39. DOI: 10.1007/s10549-017-4295-4
18. Sogaard M., Thomsen R.W., Bossen K.S. et al. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol* 2013;5(Suppl 1):3–29. DOI: 10.2147/CLEP.S47150
19. Gelmon K., Walshe J.M., Mahtani R. et al. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: a post hoc analysis of PALOMA-2. *Breast* 2021;59:321–6. DOI: 10.1016/j.breast.2021.07.017
20. Riseberg D. Treating elderly patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2015;9:65–73. DOI: 10.4137/CMO.S26067

**Вклад авторов**

Р.В. Орлова, Э.Э. Топузov: разработка дизайна исследования, руководство проектом на всех этапах;  
 А.А. Вахитова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
 М.И. Глузман: анализ полученных данных, написание текста статьи;  
 Е.Л. Серикова, М.А. Петренко, Л.В. Бембеева, А.В. Красноперова, Т.Н. Коткова, И.О. Шарвашидзе: получение данных для анализа, курация пациентов, репортирование нежелательных явлений;  
 А.В. Андросова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

R.V. Orlova, E.E. Topuzov: research design development, project supervision at all stages;  
 A.A. Vakhitova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
 M.I. Gluzman: analysis of the obtained data, article writing;  
 E.L. Serikova, M.A. Petrenko, L.V. Bembeeva, A.V. Krasnoperova, T.N. Kotkova, I.O. Sharvashidze: obtaining data for analysis, monitoring of patients, reporting of the adverse events;  
 A.V. Androsova: obtaining data for analysis, review of publications on article topic.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>  
 А.А. Вахитова / A.A. Vakhitova: <https://orcid.org/0000-0003-1321-3657>  
 Э.Э. Топузov / E.E. Topuzov: <https://orcid.org/0000-0002-2105-2251>  
 М.И. Глузман / M.I. Gluzman: <https://orcid.org/0000-0002-8404-4232>  
 Е.Л. Серикова / E.L. Serikova: <https://orcid.org/0000-0001-6933-0030>  
 М.А. Петренко / M.A. Petrenko: <https://orcid.org/0009-0006-5556-215X>  
 Л.В. Бембеева / L.V. Bembeeva: <https://orcid.org/0000-0003-4473-3049>  
 А.В. Красноперова / A.V. Krasnoperova: <https://orcid.org/0009-0006-9576-8419>  
 Т.Н. Коткова / T.N. Kotkova: <https://orcid.org/0009-0000-4874-4429>  
 А.В. Андросова / A.V. Androsova: <https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>  
 И.О. Шарвашидзе / I.O. Sharvashidze: <https://orcid.org/0009-0008-2518-3778>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Права пациентов и правила биоэтики соблюдены, так как использовались только те методики лечения и обследования пациентов, которые рекомендованы к применению Минздравом России.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение того или иного вида химиотерапевтического лечения.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study was performed in compliance with the patient rights and principles of bioethics because all used treatment and examination techniques were recommended by the Ministry of Health of Russia.

All patients signed informed consent for one or the other chemotherapy treatment regimen.