

Эффективность дозоуплотненных и стандартных режимов неоадьювантной химиотерапии люминального HER2-негативного рака молочной железы: промежуточные результаты одноцентрового исследования

Е.И. Коваленко¹, Я.А. Жуликов¹, Е.В. Артамонова^{1,2,3}, М.В. Хорошилов¹, А.В. Петровский^{1,4},
Д.А. Денчик¹, И.К. Воротников¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Эффективность назначения адьювантной химиотерапии по схеме АС в дозоуплотненном режиме по сравнению со стандартным режимом дозирования с последующим переходом на таксаны при люминальном раке молочной железы доказана в многочисленных клинических исследованиях и в крупном метаанализе группы EBCTCG. Однако на данный момент не опубликовано исследований, изучавших эффективность данных режимов в неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) люминального HER2-негативного рака молочной железы.

Цель исследования. Изучение эффективности по системе RCB дозоуплотненных режимов НАХТ ЭР + HER2-ПМЖ (четыре курса АС раз в 2 недели [dose dense, ddAC], далее – четыре курса доцетаксела раз в 3 недели или 12 еженедельных введений Паклитаксела [4D/12P]) и их сравнение со стандартными (АС раз в 3 недели [АСq3w], далее – 4D/12P). Первичные конечные точки – частота полного ответа (pCR) и RCB0-I.

Методы. В данное ретроспективное исследование были включены пациенты с операбельным или местнораспространенным люминальным HER2-негативным раком молочной железы, получившие НАХТ с января 2017 по август 2022 года, проспективный набор пациентов в группу ddAC-4D/12P происходил с ноября 2018 года. Статистическая гипотеза: проведение дозоуплотненного режима по схеме АС по сравнению со стандартным режимом дозирования с последующим переходом на таксаны увеличивает частоту RCB0-I с 22 до 32%; при мощности исследования 80%, $\alpha = 0,05$, необходимо включить в исследование 138 пациенток. Всего в исследование включено 315 пациенток, из них 147 получили ddAC и 168 – АСq3w. Проведена псевдорандомизация (propensity matching analysis), в результате которой в финальный анализ включено по 138 пациенток в каждую группу.

Результаты. Частота полного патоморфологического ответа составила 18,8% в группе ddAC против 14,5% в группе АСq3w, различия статистически недостоверны ($p = 0,379$). Частота RCB0-I была достоверно выше в группе ddAC – 33,3% против 21,7% в группе АСq3w ($p = 0,040$). По данным подгруппового анализа, достоверное увеличение вероятности достижения RCB0-I при назначении химиотерапии по схеме ddAC наблюдалось у пациенток моложе 50 лет, cN0, экспрессией РП (рецепторов прогестерона) в $\geq 20\%$ опухолевых ядрах.

Вывод. В данном исследовании впервые проведено сравнение эффективности дозоуплотненного режима НАХТ по схеме АС со стандартным режимом АСq3w с последующим таксановым этапом люминального HER2-негативного рака молочной железы. НАХТ ddAC была достоверно ассоциирована с повышением частоты RCB0-I.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоадьювантная химиотерапия, люминальный рак молочной железы, дозоуплотненные режимы химиотерапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of dose-dense versus standard neoadjuvant chemotherapy regimens in luminal HER2-negative breast cancer: Interim results of single-centre study

Е.И. Коваленко¹, Я.А. Жуликов¹, Е.В. Артамонова^{1,2,3}, М.В. Хорошилов¹, А.В. Петровский^{1,4},
Д.А. Денчик¹, И.К. Воротников¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. The efficacy of dose-dense AC in adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer (ER+ BC) compared with the standard dosing regimen followed by switching to taxanes has been proven in numerous clinical trials and in a large meta-analysis of the EBCTCG group. However, no study about efficiency of this regimen in neoadjuvant setting has been published.

The aim of the study. To assess the effectiveness of dose-dense regimens of neoadjuvant chemotherapy (NAC) of ER + HER2-BC (4 AC once every 2 weeks (dose dense, ddAC), then 4 courses of Docetaxel once every 3 weeks or 12 weekly injections of Paclitaxel [4D/12P]) and their comparison with the standard ones (AC once every 3 weeks [ACq3w], hereinafter 4D/12P). Primary end points are complete response rate (pCR) and RCB0-I. **Methods.** This retrospective study included patients with resectable or locally advanced luminal HER2-negative breast cancer who received NAC from Janu 2017 to Aug 2022. Statistical hypothesis – the dose-dense regimen AC increases the frequency of RCB0-I from 22 to 32% compared to the standard dosing regimen with subsequent switching to taxanes, with a study power of 80%, $\alpha = 0.05$, 138 patients should be included in the study. A total of 315 patients were included in the study, of which 147 and 168 patients received dose-dense (ddAC) and standard chemotherapy (ACq3w), respectively. After propensity matching analysis 138 patients in each group were included in the final analysis.

Results. The pCR rate was 18.84% in the ddAC group versus 14.49% in the AC q3w group, the differences were not statistically significant ($p = 0.379$). The frequency of RCB0-I was higher in the ddAC – group 33.33% versus 21.74% in the AC q3w ($p = 0.040$). According to the subgroup analysis, rate of RCB0-I was significantly higher in patients younger 50 years, cN0, with the expression of progesterone receptors in $\geq 20\%$.

Conclusions. This is the first study to compare the efficacy of a ddAC NAC with a standard regimen for ER + HER2-BC. NAC with ddAC is associated with an increase in RCB0-I rate.

KEYWORDS: neoadjuvant chemotherapy, luminal breast cancer, dose-dense chemotherapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Люминальный HER2-негативный рак молочной железы (ЭР + HER2– ПМЖ) является самым распространенным подтипом, на его долю приходится до 70% среди всех выявленных случаев [1, 2]. Стандартное лечение раннего ПМЖ зависит от распространенности болезни, риска рецидива и, как правило, включает хирургию, нео-/адьювантную химиотерапию (ХТ), лучевую терапию и адьювантную гормонотерапию. Несмотря на весь объем лечения, примерно у 20% пациентов развивается рецидив заболевания в виде отдаленных метастазов, а при наличии клинических и (или) патоморфологических признаков высокого риска рецидива он чаще всего реализуется в первые несколько лет адьювантной гормонотерапии [3, 4]. Очевидно, что пациенты с высоким риском рецидива нуждаются в интенсификации нео-/адьювантного лекарственного лечения. Необходимость интенсификации адьювантной ХТ в виде замены стандартных режимов (раз в 3 недели) на дозоуплотненные (раз в 2 недели) уже доказана как в отдельных исследованиях, так и в крупном метаанализе EBCTCG, включившем 26 исследований и 37298 пациенток [5–11]. По данным метаанализа, назначение дозоуплотненных режимов достоверно улучшает безрецидивную и опухоль-специфическую выживаемость и является безопасным, так как не влияет на смертность от других причин, при этом выигрыш от назначения дозоуплотненных режимов наблюдается вне зависимости от экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР). Объединенный поданализ исследований ($n = 6532$), сравнивавших как более короткие интервалы, так и последовательное назначение антрациклинов и таксанов, продемонстрировал достоверное снижение 10-летнего риска рецидива ПМЖ в группе коротких интервалов и последовательной ХТ. Снижение частоты рецидивов при дозоинтенсивной ХТ было сходным и высокозначимым как при ЭР-позитивных, так и при ЭР-негативных опухолях и значительно не отличалось в зависимости от других характеристик пациентов или опухоли [11]. Таким образом была доказана теория Нортон и Саймона, согласно которой эффективность ХТ зависит не только от особенностей фармакинетики препаратов, но и от интервалов между их введением, то есть снижение времени на восстановление популяции опухолевых клеток повышает вероятность эрадикации опухоли [12].

В настоящее время общепринятыми режимами нео-/адьювантной ХТ является последовательное назначение антрациклинов и таксанов, в адьюванте также применяются

безантрациклиновые режимы. Показанием к назначению неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) при люминальном HER2– ПМЖ чаще всего является местнораспространенная болезнь или невозможность выполнения органосохранной операции [13–15]. Объединенный анализ данных 11955 пациентов из 12 исследований по НАХТ продемонстрировал, что полный патоморфологический ответ на НАХТ (pCR, ypT0ypN0 или ypT0/isypN0) ассоциируется с улучшением как бессобытийной, так и общей выживаемости при всех подтипах ПМЖ [16]. Частота полного ответа при люминальном ПМЖ была довольно низкой и варьировала от 7,5% при опухолях с низкой степенью злокачественности (G1) до 16,2% при опухолях G3. Тем не менее в анализе было показано, что недостижение pCR при люминальном ПМЖ в меньшей степени сказывается на прогнозе, чем при более агрессивных подтипах [16]. Это связано не только с особенностями течения болезни, гормоночувствительностью опухоли и проводимой адьювантной гормонотерапией, но, возможно, и тем, что неполный патоморфологический ответ, соответствующий классу RCB I при ЭР + HER2– ПМЖ, характеризуется удовлетворительным прогнозом, сопоставимым с pCR (RCB0). Класс Residual Cancer Burden (RCB) является независимым прогностическим фактором при всех подтипах ПМЖ, в том числе при ЭР + HER2–. Влияние индекса RCB на 3-, 5- и 10-летнюю бессобытийную выживаемость (BCV) при всех подтипах ПМЖ продемонстрировано в крупном метаанализе [17]. Так, показатели 3- и 5-летней БСВ составляют 95 и 93% при RCB0 и 96 и 90% при RCB I, то есть сопоставимы. При RCB II и III эти показатели составляют 87, 76% и 72, 53% соответственно. Учитывая данный факт, целесообразно оценивать эффективность НАХТ при ЭР + HER2– ПМЖ именно по системе RCB и в качестве первичной конечной точки применять не только RCB0, но и RCB I.

На данный момент не опубликовано исследований, изучавших эффективность современных дозоуплотненных антрациклин-таксаносодержащих режимов в НАХТ люминального HER2-негативного рака молочной железы, а также их сравнение с традиционными режимами. Метаанализ 10 исследований по НАХТ с 1999 по 2011 год продемонстрировал увеличение частоты pCR в группе дозоуплотненных режимов, однако отдельные подтипы ПМЖ не выделялись, в исследованиях применялись устаревшие схемы НАХТ, соответственно данные по эффективности антрациклин-таксаносодержащих режимов с разной интенсивностью отсутствуют [18].

Целью данного исследования является изучение эффективности по системе RCB дозоуплотненных режимов НАХТ ЭР + HER2- РМЖ (четыре курса АС раз в 2 недели [dose dense, ddAC), далее – четыре курса Доцетаксела раз в 3 недели или 12 еженедельных введений Паклитаксела [4D/12P]) и их сравнение со стандартными (АС раз в 3 недели (АСq3w), далее – 4D/12P). Первичные конечные точки – частота полного ответа (pCR) и RCB 0–I.

Материалы и методы

Пациенты

В данное ретроспективное исследование с проспективным набором включались пациенты с операбельным или местнораспространенным люминальным HER2-негативным РМЖ, получившие НАХТ в отделении химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина с января 2017 по август 2022 года, проспективный набор пациентов в группу ddAC 4D/12P происходил с ноября 2018 года.

Процедуры

У всех пациенток был гистологически подтвержденный с помощью сог-биопсии первичной опухоли / регионарных лимфоузлов диагноз «инвазивный рак молочной железы». Положительная экспрессия эстрогеновых рецепторов (ЭР) была определена как $\geq 10\%$ позитивных ядер опухолевых клеток. Отрицательная экспрессия HER2 была определена по данным иммуногистохимического исследования как 1+ или 2+ при отсутствии амплификации гена *HER2* по данным FISH (Fluorescence In Situ Hybridization). Люминальный А-подтип определен как положительные ЭР, экспрессия прогестероновых рецепторов (ПР) $\geq 20\%$, HER2/neu–, Ki-67 $\leq 20\%$, люминальный В – как положительные ЭР, HER2/neu–, ПР $< 20\%$ или Ki-67 $> 20\%$.

Всем пациентам перед началом лечения выполняли маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфоузлов, магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез по показаниям, комплексное обследование для исключения наличия отдаленных метастазов, эхокардиографию, общий и биохимический анализы крови. Для определения наиболее часто встречаемых мутаций в славянской популяции в генах *BRCA1* (5382InsC, 4153DelA, 185delAG, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300 T>G, 2080delA) и *BRCA2* (6174DelT) всем пациенткам выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР), в 32 (10,4 %) случаях выполнялось секвенирование нового поколения генов *BRCA1/2*. До начала лечения выполнялась пункция всех увеличенных регионарных лимфоузлов. Маммографию и УЗИ регионарных лимфоузлов ($\pm$ МРТ) повторно выполняли после завершения первого блока НАХТ и перед хирургическим лечением. Комплексное обследование для исключения отдаленных метастазов повторно проводили перед хирургическим лечением.

Пациенткам назначалась НАХТ по схеме ddAC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 2 недели) с поддержкой препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), или эмпэгфилграстим 7,5 мг подкожно однократно через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов, или филграстим по 5

мкг/кг подкожно с 3-го по 7-й день цикла (при несоблюдении дозового интервала в связи с нейтропенией III–IV степени далее филграстим назначался в прежней дозе с 3-го по 9-й день цикла) – четыре цикла; затем четыре цикла по схеме «доцетаксел 75 мг/м²» или 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м². Всем пациентам из группы ddAC при выборе доцетаксела в качестве второго этапа продолжалась первичная профилактика фебрильной нейтропении Г-КСФ. В группе АСq3W она назначалась только при развитии эпизода нейтропении IV степени на фоне второго блока НАХТ. У всех пациентов перед началом терапии были адекватные показатели общего (нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$) и биохимического анализа крови (печеночные ферменты менее 2,5 нормы), фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$. Контроль анализов крови осуществлялся не ранее 2 дней перед каждым циклом химиотерапии. При развитии гематологической токсичности – нейтропении III–IV степени, тромбоцитопении II и более степени – очередной курс откладывался до снижения токсичности до I степени. При отрицательной динамике на фоне первого блока НАХТ при операбельном раке проводилось хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией. При нерезектабельной опухоли начинали второй блок НАХТ. При отрицательной динамике на фоне второго блока НАХТ радикальное хирургическое лечение проводилось при сохранении операбельности процесса. При прогрессировании заболевания и неоперабельном процессе назначалась лучевая терапия по радикальной программе на фоне гормонотерапии.

Хирургическое лечение выполнялось не позднее 6 недель от завершения химиотерапии. Выбор объема операции основывался на стадии заболевания, наличии и отсутствии мутаций в генах *BRCA1/2*, предпочтениях пациентки и клиническом эффекте НАХТ.

Эффективность химиотерапии оценивалась при послеоперационном гистологическом исследовании по частоте pCR и по системе RCB.

Адъювантная лучевая терапия назначалась согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России. Всем пациенткам назначалась адъювантная гормонотерапия сроком минимум на 5 лет, максимально до 7 лет.

Статистическая гипотеза

Частота полного патоморфоза (pCR, RCB 0) на фоне стандартных режимов антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии при люминальном HER2-негативном раке молочной железы составляет 16,2 % [16], а RCB 0–I – 22 % [17]. Предполагается, что проведение дозоуплотненного режима по схеме АС увеличит частоту RCB 0–I с 22 до 32 %. При мощности исследования 80 %, $\alpha = 0,05$, необходимо включить в каждую группу (ddAC и АС раз в 3 недели) по 138 пациенток.

Статистический анализ

Всего в исследование включено 315 пациенток со II–III стадией РМЖ, из них 147 и 168 пациенток получили дозоуплотненную (ddAC, далее – 4D/12P) и стандартную химиотерапию (АСq3w, далее – 4D/12P) соответственно. С целью сопоставления клинико-морфологических характеристик проведена псевдорандомизация (propensity

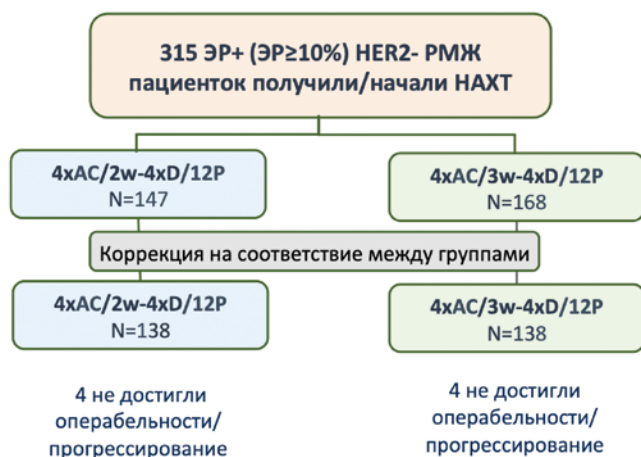


Рисунок 1. Дизайн исследования.

matching analysis) по следующим факторам: возраст (≤ 50 и более 50 лет), распространенность (операбельный и местнораспространенный рак), Т 1–2 и Т 3–4, N-статус (N0 против N 1–3), степень злокачественности G (G 1–2 и G3), экспрессия рецепторов прогестерона (РП $\geq 20\%$ vs $< 20\%$), уровень Ki-67 ($\leq 40\%$ vs $> 40\%$) (рис. 1).

Порог возраста в 50 лет для проведения псевдорандомизации, а также подгруппового анализа выбран, опираясь на результаты подгруппового анализа исследования TAILORx, показавшего достоверный выигрыш в 9-летней выживаемости без инвазивного рака от добавления адъювантной химиотерапии к гормонотерапии у пациенток с ранним люминальным раком молочной железы моложе 50 лет с промежуточным риском рецидива – RS (Recurrence Score) 16–25 [19].

Для определения порогового значения уровня Ki-67 для проведения псевдорандомизации и подгруппового анализа был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,48, не удалось найти значения, удовлетворяющего следующим условиям – чувствительность и специфичность выше 70%. Порог уровня Ki-67 в 40% был выбран нами, опираясь на подгрупповой анализ исследования PLAN B, в котором было показано, что более 80% пациентов с ранним люминальным раком молочной железы и уровнем Ki-67 выше 40% имеют RS более 30, по данным Oncotype DX, и, вероятно, имеют большее преимущество от назначения химиотерапии [20].

После проведения псевдорандомизации по описанным выше признакам в финальный анализ включено по 138 пациенток в каждой группе (рис. 1). Плотность дозы рассчитывалась по формуле: полученная суммарная доза препарата на 1 м^2 / продолжительность запланированной терапии. Дозоинтенсивность рассчитывалась как отношение полученной плотности дозы к идеальной на данный курс терапии $\times 100\%$. Пациенты, досрочно прервавшие лечение в связи с прогрессированием, не включались в анализ дозоинтенсивности для исключения влияния неудачи лечения на вклад дозоинтенсивности в эффективность терапии.

Статистические различия между группами были определены с помощью точного критерия Фишера. Также нами был проведен post-hoc подгрупповой анализ, который включил следующие факторы: возраст (≤ 50 лет против > 50 лет), степень злокачественности (G1–2 против G3), cT (Т 1–2 против Т 3–4), cN, рецепторы прогестерона (РП $\geq$

20% против $< 20\%$), уровень Ki-67 ($\leq 30\%$ против $> 30\%$). Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,050$. Все подсчеты были выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Результаты

В исследование включено 315 пациенток с люминальным HER2-негативным раком молочной железы, после проведения псевдорандомизации в каждой группе (ddAC и ACq3W, далее – таксаны) осталось по 138 пациенток. Сбалансированные характеристики приведены в таблице 1. Большинство пациенток (82% в группе ddAC и 76% в контрольной группе) имели местнораспространенный первично-неоперабельный процесс (cT4 при любом N или cN2–N3 при любом T), что отражает общий принцип назначения НАХТ при люминальном HER2– РМЖ. Опухоль имела люминальный В-фенотип у 95,6 и 94,2% пациенток в группах ddAC и ACq3w соответственно. Частота выявления мутаций *BRCAl/2* составила 8,0% в каждой группе. В качестве второго этапа НАХТ большинство пациенток получили доцетаксел – 124 (89,9%) в группе ddAC и 121 (87,7%) в группе ACq3W, остальные пациентки получили 12 введений паклитаксела.

В подгруппе ddAC у одной пациентки было проведено три цикла антрациклинового этапа терапии, последний курс отменен в связи с выраженной гематологической токсичностью на фоне лечения. Средняя дозоинтенсивность антрациклинового этапа химиотерапии составила 94,5% в группе ddAC против 97,3% в группе ACq3w, медиана дозоинтенсивности – 97,7 и 97,9% соответственно (табл. 2). Таксановый этап был завершен раньше планируемого у 8 (5,8%) пациенток в группе ddAC против 7 (5,1%) в группе ACq3w (табл. 2). Основными причинами досрочного прекращения таксанового этапа в обеих группах лечения были: прогрессирование заболевания (1 [0,7%] и 3 [2,2%] соответственно), инфекция COVID-19 (3 [2,2%] и 1 [0,7%] соответственно), сенсорная нейропатия (4 [2,9%] и 3 [2,2%] соответственно).

Хирургический этап лечения проведен у 134 пациенток из каждой группы. Органосохранная операция выполнена в 18 (13,2%) случаях в группе ddAC и в 33 (20,1%) в группе ACq3w (табл. 2). Хирургическое лечение не выполнено в связи с недостижением операбельности или прогрессированием заболевания у 8 пациенток, из них – 4 в группе ddAC (2,9%) и 4 (2,3%) в группе ACq3w.

Частота pCR составила 18,8% ($n = 26$) в группе ddAC против 14,5% ($N = 20$) в группе ACq3w, различия статистически недостоверны ($p = 0,379$) (рис. 2). Частота RCB0–I была достоверно выше в группе ddAC – 33,3% ($n = 46$) против 21,7% ($n = 30$) в группе ACq3w ($p = 0,040$), что подтвердило нашу статистическую гипотезу. При местнораспространенном неоперабельном РМЖ частота RCB0–I в группе ddAC составила 29,2 против 23,8% в группе ACq3w ($p = 0,44$), при операбельном – 52,0 и 15,2% соответственно ($p = 0,040$).

По данным подгруппового анализа, преимущество режима ddAC над традиционным режимом в плане достижения RCB0–I отмечалось во всех подгруппах пациенток, различия были достоверными для пациенток моложе 50 лет, cN0, экспрессией РП в $\geq 20\%$ опухолевых ядрах (46 по Allred и более), а также с операбельными стадиями рака молочной железы (рис. 3, табл. 3).

Таблица 1
Характеристики пациентов

	ACdd		ACq3w		p
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
Количество, n	138		138		
Возраст, лет					
≤ 50	99	71,74	94	68,12	0,20
> 50	39	28,26	44	31,88	
Менопаузальный статус					
Постменопауза	27	19,57	34	24,64	0,09
Пременопауза	111	80,43	104	75,36	
Распространенность					
Операбельный	25	18,12	33	23,91	0,08
Местнораспространенный	113	81,88	105	76,09	
Стадия					
II	17	12,32	24	17,39	0,13
IIIA	22	15,94	26	18,84	
IIIB	61	44,20	49	35,51	
IIIC	38	27,54	39	28,26	
cT					
T1–2	38	27,54	50	36,23	0,36
T3–4	100	72,46	88	63,77	
cN					
0	19	13,77	20	14,49	0,86
1	61	44,20	57	41,30	
2	20	14,49	22	15,94	
3	38	27,54	39	28,26	
Гистологический подтип					
НСТ	126	91,30	127	92,03	0,47
Дольковый	9	6,52	9	6,52	
Муцинозный	3	2,17	1	0,72	
Папиллярный	0	0,00	1	0,72	
Grade					
1	2	1,45	3	2,17	0,67
2	102	73,91	104	75,36	
3	34	24,64	31	22,46	
Подтип					
Люминальный A	6	4,35	8	5,80	0,15
Люминальный B	132	95,65	130	94,20	
BRCA1/2 – статус					
BRCA1/2 wt	122	88,41	126	91,30	0,19
BRCA1 mut	6	4,35	8	5,80	
BRCA2 mut	5	3,62	3	2,17	
CHEK2	4	2,90	1	0,72	
ATM	1	0,72	0	0,00	
Ki-67					
≤ 40%	42	30,43	55	39,86	0,31
> 40%	96	69,57	83	60,14	
РП					
≥ 20%	95	68,84	104	75,36	0,51
< 20%	43	31,16	34	24,64	

Таблица 2
Дозоинтенсивность лечения

Дозоинтенсивность АС	ACdd		ACq3w	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Средняя		94,52		97,25
Медиана		97,67		97,90
≥ 90	33	23,91	11	7,97
< 90	105	76,09	127	92,03
Прервали антрациклиновый этап	1	0,72	0	0,00
Прервали таксановый этап	8	5,80	7	5,07

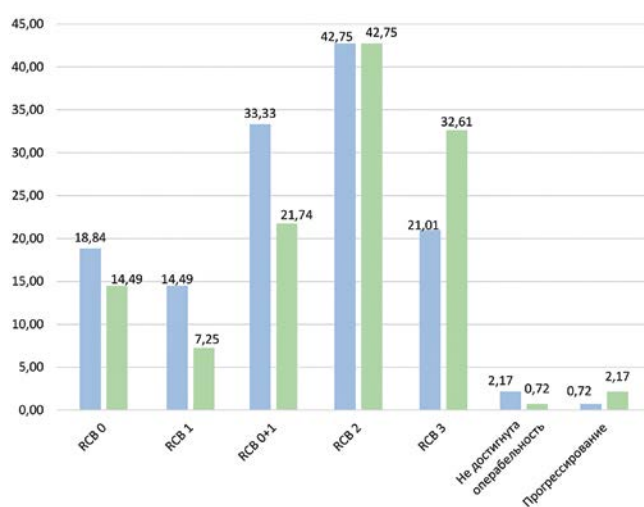


Рисунок 2. Патоморфологический ответ на лечение.

Частота RCB0-1 в различных подгруппах

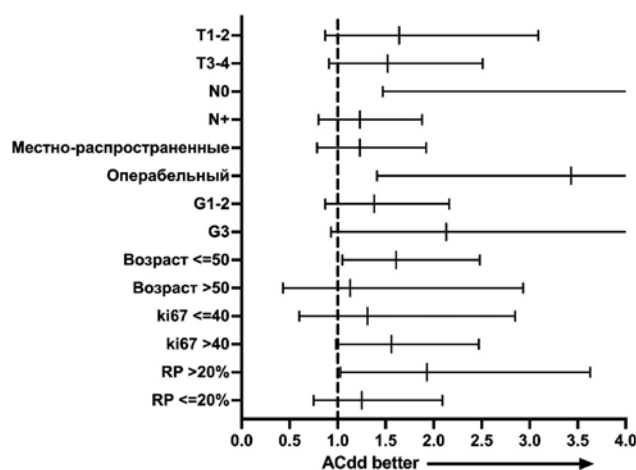


Рисунок 3. Подгрупповой анализ для достижения RCB0–1.

Таблица 3
Подгрупповой анализ – зависимость вероятности достижения RCB0–1 от различных факторов. Назначение АС q3w = 1

post Hock	ACdd, n	ACq3W, n	HR	HR lower	HR upper	p
T1–2	15/38	12/50	1,640	0,870	3,090	0,160
T3–4	31/100	18/88	1,520	0,910	2,510	0,130
N0	11/19	2/20	5,790	1,470	22,700	0,020
N+	35/119	28/118	1,230	0,800	1,880	0,380
G1–2	32/104	24/107	1,380	0,870	2,163	0,210
G3	14/34	6/31	2,127	0,930	4,850	0,070
Возраст ≤ 50 лет	39/99	23/94	1,610	1,050	2,480	0,030
Возраст > 50 лет	7/39	7/44	1,128	0,430	2,931	0,517
Ki-67 ≤ 40	10/42	10/55	1,310	0,601	2,854	0,610
Ki-67 > 40	36/96	20/83	1,560	0,980	2,470	0,075
РП ≥ 20%	24/95	21/104	1,930	1,030	3,630	0,040
РП < 20%	22/43	9/34	1,251	0,750	2,090	0,400
Местнораспространенный	33/113	25/105	1,227	0,785	1,917	0,440
Операбельный	13/25	5/33	3,430	1,410	8,365	0,040

Переносимость НАХТ оценена у всех пациентов в группе ddAC и у 87 (63,0%) пациентов в группе ACq3W. Сравнительный анализ нежелательных явлений (НЯ) III–IV степени приведен в *таблице 4*. Токсичность IV степени регистрировалась только в отношении нейтропении, при этом статистически значимых различий в частоте всех НЯ

Таблица 4
Нежелательные явления (НЯ) III–IV степени в группах лечения

НЯ III–IV степени	ACdd-4D/12P, n = 138		ACq3w-4D/12P, n = 87		p
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
Лейкопения	72	52,17	52	59,77	0,27
Нейтропения	72	52,17	52	59,77	0,27
Анемия	2	1,45	1	1,15	0,85
Фебрильная нейтропения	4	2,90	4	4,60	0,71
Тошнота	4	2,90	3	3,45	0,82
Рвота	3	2,17	2	2,30	0,95
Периферическая полинейропатия	2	1,45	1	1,15	0,85
Ладонно-подошвенный синдром	3	2,17	2	2,30	0,95
Диарея	3	2,17	1	1,15	0,5
Стоматит / мукозит	4	2,90	4	4,60	0,71
Артралгии / миалгии	2	1,45	1	1,15	0,85
Слабость	5	3,62	3	3,45	0,94
Тромбоз	1	0,72	0	0,00	0,92

между группами сравнения не получено. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения III–IV степени зарегистрирована у 72 (52,2%), фебрильная нейтропения – у 4 (2,9%) пациентов в группе ddAC против 52 (59,8%) и 4 (4,6%) в группе ACq3W. Нейтропения отмечалась в промежутках между курсами лечения и в большинстве случаев разрешалась к очередному циклу. Из негематологических видов токсичности превалировала тошнота и рвота, хотя III–IV степень регистрировалась достаточно редко: соответственно 2,9 и 2,2% – в группе ddAC, 3,5 и 2,3% – в группе ACq3W. Кардиотоксичность после четырех курсов ddAC отмечена у 1 (0,7%) пациентки, не зарегистрирована после ACq3W. На этапе второго блока НАХТ наиболее частыми негематологическими НЯ были диарея, ладонно-подошвенный синдром, стоматит, периферическая полинейропатия, частота НЯ III–IV степени была сопоставима между группами. Полинейропатия II–III степени на фоне таксанов стала причиной досрочного прекращения НАХТ у 4 (2,9%) и 3 (2,2%) пациентов соответственно.

Обсуждение

В данном исследовании впервые проведено сравнение эффективности современных антрациклин-таксан-содержащих режимов НАХТ при люминальном HER2-негативном РМЖ, а именно – дозоуплотненного режима по схеме AC со стандартным. Назначение ddAC было достоверно ассоциировано с повышением частоты RCB 0–I во всей популяции. Положительная прогностическая значимость данного показателя у пациенток с люминальным HER2-негативным раком молочной железы – снижение 3-, 5- и 10-летнего риска рецидива была доказана в крупном метаанализе [17].

Наибольший выигрыш от назначения ddAC в нашем исследовании был получен в следующих подгруппах пациентов: моложе 50 лет, cN0, экспрессией ПР в $\geq 20\%$ опухолевых ядрах (46 по Allred и более). Подгрупповой анализ исследования TAILORx показал, что добавление адъювантной химиотерапии к гормонотерапии при раннем люминальном РМЖ с промежуточным риском рецидива –

RS 16–25 улучшает выживаемость без инвазивного рака у пациенток моложе 50 лет [19]. Одной из возможных причин выигрыша от назначения химиотерапии в этой подгруппе пациенток считается овариальная супрессия, индуцированная химиотерапией. В подгрупповом анализе мы показали, что наибольший выигрыш от проведения дозоуплотненного режима НАХТ наблюдается у пациенток моложе 50 лет, таким образом, данная возрастная группа, вероятно, отличается по биологическим характеристикам и чувствительности к химиотерапии. Выигрыш от дозоуплотненной НАХТ в данном случае невозможно полностью отнести на счет овариальной супрессии, поскольку она также отмечается на фоне традиционных режимов. Взаимосвязь между молодым возрастом в дебюте заболевания и ухудшением выживаемости без прогрессирования показана в нескольких ретроспективных исследованиях, что связано с более высокой встречаемостью таких неблагоприятных прогностических факторов, как низкая степень дифференцировки, высокий уровень Ki-67, поражение регионарных лимфоузлов, наличие лимфоваскулярной инвазии в этой подгруппе пациентов [21]. В нескольких ретроспективных исследованиях показано, что более молодой возраст является независимым неблагоприятным прогностическим фактором при люминальном РМЖ после проведения радикального хирургического лечения [22–24]. Опираясь на приведенные выше работы, а также данные, полученные в нашем исследовании, молодой возраст в дебюте заболевания можно рассматривать не только как неблагоприятный прогностический фактор, но и предиктор более высокой чувствительности к дозоуплотненной химиотерапии.

Средняя дозоинтенсивность антрациклинового этапа НАХТ была довольно высокой и составила 94,5% в группе ddAC и 97,3% – в группе ACq3w, медиана дозоинтенсивности – 97,7 и 97,9% соответственно. Преждевременное завершение таксанового этапа отмечалось примерно с равной частотой (5,8 и 5,1%) в обеих группах, то есть выигрыш от НАХТ можно отнести целиком на счет уплотнения антрациклинового этапа. Следует отметить, что в целом лечение было безопасным: токсичность IV степени регистрировалась только в отношении нейтропении. Статистически значимых различий в частоте НЯ между группами сравнения не получено. Несмотря на высокую частоту гематологической токсичности, характерную для дозоуплотненных режимов химиотерапии, она в основном наблюдалась в интервале между курсами и разрешалась к очередному введению препаратов.

Влияние выбора режима неoadъювантной химиотерапии на отдаленные показатели выживаемости при люминальном раке молочной железы будет изучено нами позже, но, опираясь на результаты метаанализа EBCTCG, показавшего преимущество от назначения ddAC по сравнению со стандартным режимом в безрецидивной и опухолевоспецифической выживаемости в адъювантной терапии рака молочной железы вне зависимости от экспрессии ЭР, назначению дозоуплотненных режимов химиотерапии следует отдавать предпочтение при выборе режима нео-/адъювантной химиотерапии люминального HER2-негативного рака молочной железы.

Выводы

Проведение НАХТ ЭР + HER2–РМЖ с дозоуплотненным режимом антрациклинов с последующим таксановым этапом ассоциировано с более высокой частотой RCB0–I по сравнению со стандартными режимами и является безопасным.

Список литературы / References

1. Seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html. Дата последнего доступа: 28.05.2023
2. Howlander N, Altekruze SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 106: dju055, 2014.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 386: 1341–1352, 2015.
4. Mamounas EP, Tang G, Paik S, et al. 21-Gene Recurrence Score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: Results from NSABP B-28/NRG Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 168: 69–77, 2018.
5. Citron ML, Berry DA, 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 Apr 15; 21 (8): 1431–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.081. Epub 2003 Feb 13. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1; 21 (11): 2226. PMID: 12668651.
6. Cameron D, Morden JP, Canney P, et al. Accelerated versus standard epirubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or capecitabine as adjuvant therapy for breast cancer in the randomised UK TACT2 trial (CRUK/05/19): A multicentre, phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul; 18 (7): 929–945. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30404-7. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28600210; PMCID: PMC5489700.
7. Burnell M, Levine MN, Chapman JA, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1; 28 (1): 77–82. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.1077. Epub 2009 Nov 9. PMID: 19901117; PMCID: PMC2799234.
8. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9; 385 (9980): 1863–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62048-1. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25740286.
9. Foukakis T, von Minckwitz G, Bengtsson NO, et al. Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), the German Breast Group (GBG), and the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). 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 Nov 8; 316 (18): 1888–1896. DOI: 10.1001/jama.2016.15865. PMID: 27825007.
10. Blondeaux E, Lambertini M, Michelotti A, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: 15-year results of the Phase 3 Mammella Inter Gruppo (MIG)-I study. *Br J Cancer*. 2020 May; 122 (11): 1611–1617. DOI: 10.1038/s41416-020-0816-8. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32231293; PMCID: PMC7251109.

Сведения об авторах

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Жуликов Ярослав Андреевич, врач отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439x

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением химиотерапии № 1¹, проф. кафедры онкологии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Хорошилов Максим Викторович, врач отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Петровский Александр Валерьевич, к.м.н, врач-онколог, врач-хирург, зам. директора по образовательной деятельности, зав. хирургическим отделением № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии¹, доцент кафедры онкологии лечебного факультета⁴. ORCID: 0000-0002-7514-280x

Денчик Данила Александрович, к.м.н, н.с. хирургического отделения № 15¹. ORCID: 0000-0003-2572-2547

Воротников Игорь Константинович, д.м.н., проф., в.н.с. хирургического отделения № 15¹. ORCID: 0000-0001-6699-0738

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Коваленко Елена Игоревна. E-mail: eikovalenko@mail.ru

Для цитирования: Коваленко Е.И., Жуликов Я.А., Артамонова Е.В., Хорошилов М.В., Петровский А.В., Денчик Д.А., Воротников И.К. Эффективность дозоуплотненного и стандартных режимов неадолювантной химиотерапии люминального HER2-негативного рака молочной железы: промежуточные результаты одноцентрового исследования. *Медицинский алфавит*. 2023; (27): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-21-27>.

11. 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 37298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019 Apr 6; 393 (10179): 1440–1452. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30739743; PMCID: PMC6451189.
12. Simon R, Norton L. The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Aug; 3 (8): 406–7. DOI: 10.1038/nclonc0560. PMID: 16894366.
13. Curigliano G., Burnstein H., Weiner E et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*. Volume 28, Issue 8, 1 August 2017, Pages 1700–1712.
14. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И. Системное лечение рака молочной железы (издание 2-е, исправленное и дополненное). М.: Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021. 128 с.: ил.
15. Artamonova E. V., Kovalenko E. I. Systemic treatment of breast cancer (2nd edition, corrected and expanded). M.: Advertising agency 'Re Media', 2021. 128 pp.: ill.
16. Рак молочной железы: руководство для врачей. Под ред. Д.А. Рыбчикова, А.В. Петровского. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2023. 400 с. DOI: 10.33029/9704-7400-0-BRC-2023-1-400, ISBN 978-5-9704-7499-0.
17. Breast cancer: A guide for doctors. Ed. D. A. Ryabchikova, A. V. Petrovsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 400 p. DOI: 10.33029/9704-7400-0-BRC-2023-1-400, ISBN 978-5-9704-7499-0.
18. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12; 384 (9938): 164–72.
19. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, et al. I-SPY2 Trial Consortium et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022 Jan; 23 (1): 149–160.
20. 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 May 29; 15 (5): e0234058.
21. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12; 379 (2): 111–121.
22. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Oct; 165 (3): 573–583.
23. Erić I., Petek Erić A., Kristek et al. Breast cancer in young women: Pathologic and immunohistochemical features. *Acta clinica Croatica*. 57 (3), 497–502.
24. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20; 34 (27): 3308–14.
25. Lian W, Fu F, Lin Y et al. The Impact of Young Age for Prognosis by Subtype in Women with Early Breast Cancer. *Sci Rep*. 2017 Sep 14; 7 (1): 11625.
26. Liu Z, Sahli Z, Wang Y, et al. Young age at diagnosis is associated with worse prognosis in the luminal A breast cancer subtype: A retrospective institutional cohort study. *Breast cancer research and treatment*, 172 (3), 689–702.

Статья поступила / Received 30.06.23
Получена после рецензирования / Revised 12.07.23
Принята в печать / Accepted 17.08.23

About authors

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Chemotherapy Dept No. 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Zhulikov Yaroslav A., physician at Chemotherapy Dept No. 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439x

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 1¹, professor at Dept of Oncology², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Khoroshilov Maxim V., physician at Chemotherapy Dept No. 1¹. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Petrovsky Alexander V., PhD, oncologist, surgeon, deputy director for educational activities, head of Surgical Dept No. 15 (combined treatment of breast tumors) of Research Institute of Clinical Oncology¹, associate professor at Dept of Oncology of Faculty of Medicine⁴. ORCID: 0000-0002-7514-280x

Denchik Danila A., PhD Med, researcher at Surgical Dept No. 15¹. ORCID: 0000-0003-2572-2547

Vorotnikov Igor K., DM Sci (habil.), professor, leading researcher at Surgical Dept No. 15¹. ORCID: 0000-0001-6699-0738

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirov, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Kovalenko Elena I. E-mail: eikovalenko@mail.ru

For citation: Kovalenko E.I., Zhulikov Ya. A., Artamonova E.V., Khoroshilov M.V., Petrovskiy A.V., Denchik D.A., Vorotnikov I.K. Efficacy of dose-dense versus standard neoadjuvant chemotherapy regimens in luminal HER2-negative breast cancer: Interim results of single-centre study. *Medical alphabet*. 2023; (27): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-21-27>.