

Пролонгированный G-CSF эмпэгфилграстим в дозоуплотненной неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы II–III стадии: первый промежуточный анализ исследования Defendor Special, когорты ТНРМЖ

Л. А. Локян¹, И. П. Ганьшина¹, И. В. Сорокина^{2,3}, Е. В. Лубенникова¹, С. Г. Багрова¹, Л. Г. Жукова², Д. А. Филоненко², О. О. Гордеева⁴, К. С. Лезина¹, Е. В. Артамонова^{1,5,6}

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

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

³ АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю. М. Лопухина ФМБА России, Москва, Россия

⁵ ГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) остается одним из наиболее агрессивных подтипов РМЖ, ассоциированным с высоким риском раннего рецидива и ограниченными возможностями системного лечения. Несмотря на прогресс в неоадьювантной терапии (НАТ), включая применение препаратов платины и ингибиторов контрольных точек иммунитета, широкое внедрение этих подходов ограничивается их токсичностью, стоимостью и недостатком данных о сочетании с дозо-интенсивными режимами, которые являются основой НАТ ТНРМЖ.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения эмпэгфилграстима (пролонгированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, G-CSF) в поддержании дозовой интенсивности при проведении дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии у пациенток с ТНРМЖ II–III стадии.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 60 пациенток, получивших режим дозо-уплотненной химиотерапии по схеме ddAC (доксорубин + циклофосфамид с интервалом 14 дней) с последующим переходом на еженедельное введение паклитаксела и карбоплатина. После каждого курса ddAC однократно применялся эмпэгфилграстим. Первичной конечной точкой являлось достижение относительной дозовой интенсивности (RDI) $\geq 85\%$.

Результаты. Целевой уровень RDI достигнут у 96% пациенток (медианные значения: 100% для ddAC и 94% для еженедельного режима паклитаксел + карбоплатин). Эффективность. Полный патоморфологический ответ (pCR) зарегистрирован у 50% пациенток с первично-операбельными формами заболевания и у 43% – с местно-распространенными первично-неоперабельными стадиями. Низкий уровень остаточной опухолевой нагрузки (RCB0–1) отмечен у 63% больных. Безопасность. Профиль безопасности продемонстрировал низкую частоту нежелательных явлений 3–4-й степени (частота нейтропении 3–4-й степени – 1,7%).

Заключение. Эмпэгфилграстим обеспечивает сохранение высокой дозовой интенсивности НАТ, что сопровождается значительной частотой pCR, сопоставимой с показателями при использовании иммунотерапии, но с более благоприятным профилем безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тройной негативный рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, дозо-уплотненная химиотерапия, эмпэгфилграстим, относительная дозовая интенсивность, полный патоморфологический ответ, pCR, остаточная опухолевая нагрузка, RCB, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, G-CSF, безопасность терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-acting G-CSF empegfilgrastim with dose-dense chemotherapy for patients with stage II–III TNBC: Defendor Special trial, primary analysis

L. A. Lokyan¹, I. P. Ganshina¹, I. V. Sorokina^{2,3}, E. V. Lubennikova¹, S. G. Bagrova¹, L. G. Zhukova², D. A. Filonenko², O. O. Gordeeva⁴, K. S. Lezina¹, E. V. Artamonova^{1,5,6}

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

³ JCS "BIOCAD", Saint-Petersburg, Russia

⁴ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁶ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

SUMMARY

Triple-negative breast cancer (TNBC) remains one of the most aggressive subtypes of breast cancer, associated with a high risk of early recurrence and limited systemic treatment options. Despite advances in neoadjuvant therapy, including platinum-based agents and immune checkpoint inhibitors, the widespread adoption of these approaches is limited by their toxicity, cost, and insufficient data on their combination with dose-dense regimens.

Study objective. To evaluate the efficacy and safety of empegfilgrastim (a long-acting granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) in maintaining dose intensity during dose-dense neoadjuvant therapy (NAT) in patients with stage II–III triple-negative breast cancer (TNBC).

Materials and methods. This prospective study enrolled 60 patients who received dose-dense chemotherapy with the ddAC regimen (doxorubicin + cyclophosphamide every 14 days) followed by weekly paclitaxel and carboplatin. Empegfilgrastim was administered once after each ddAC cycle. The primary endpoint was achieving a relative dose intensity (RDI) of $\geq 85\%$.

Results. The target RDI was achieved in 96% of patients (median values: 100% for ddAC and 94% for weekly paclitaxel and carboplatin). Efficacy. A pathological complete response (pCR) was observed in 50% of patients with localized (initially operable) disease and 43% of those with locally advanced (initially inoperable) stages. Low residual tumor burden (RCB0–1) was noted in 63% of cases. Safety. The safety profile demonstrated a low incidence of severe adverse events (grade III–IV neutropenia: 1.7%).

Conclusion. Empegfilgrastim effectively maintains high dose intensity in NAT, leading to a significant pCR rate comparable to that of immunotherapy but with a more favorable safety profile.

KEYWORDS: triple-negative breast cancer (TNBC), neoadjuvant therapy (NAT), dose-dense chemotherapy, relative dose intensity (RDI), pathological complete response (pCR), residual cancer burden (RCB), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), treatment safety.

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

Введение

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет около 10–15% всех случаев рака молочной железы и характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена (ER, estrogen receptor), прогестерона (PR, progesterone receptor) и HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). Этот подтип отличается агрессивным течением, высоким риском рецидивов, начиная с самых ранних стадий заболевания (T1cN0M0), а также ограниченными терапевтическими возможностями [1, 2].

У пациентов со II и III стадией заболевания риск системного распространения является крайне высоким, а наличие новых опций постнеоадьювантной, адьювантной лекарственной терапии при наличии остаточной опухоли делает неоадьювантную терапию (НАТ) необходимым компонентом комплексного лечения даже самых ранних стадий болезни [2, 3].

В настоящее время НАТ является стандартом лечения местно-распространенного ТНРМЖ, поскольку позволяет [2]:

- уменьшить размер опухоли, повышая вероятность органосохраняющей операции;
- оценить чувствительность опухоли к химиотерапии *in vivo*;
- выявить пациентов с высоким риском рецидива, которым может потребоваться дополнительная терапия.

Основной целью НАТ при ТНРМЖ является достижение полного патоморфологического ответа (pCR, pathologic complete response), который определяется как отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток в ткани молочной железы и регионарных лимфоузлах (ypT0/Tis ypN0) [2, 3].

Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) при тройном негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) значительно улучшает прогноз пациентов. По данным исследований, pCR коррелирует с увеличением безрецидивной выживаемости (DFS, disease-free survival) и общей выживаемости (OS, overall survival) [4, 5].

В соответствии с результатами исследований частота pCR у пациентов с ТНРМЖ после стандартной НАТ на основе антрациклинов и таксанов составляет 30–40% [5].

В настоящее время разрабатываются новые стратегии улучшения показателей выживаемости, в частности, такой подход, как добавление препаратов платины, которое позволило увеличить частоту достижения полных патоморфологических ответов до 50–60%. Так, в исследовании BRIGHTNESS III фазы, посвященное изучению добавления велипариба к комбинации паклитаксела и карбоплатина при ТНРМЖ, были включены 634 пациента, которых разделили на 3 группы: монотерапия паклитакселом; комбинация паклитаксела и карбоплатина; комбинация паклитаксела, карбоплатина и велипариба. Частота полного патоморфологического ответа (pCR) увеличилась с 31% в контрольной группе до 53% в группе, получавшей карбоплатин и велипариб, но преимущество велипариба не было достоверным [6, 7].

Также научным достижением последних лет стали клинические исследования по применению иммунотерапии (ингибиторов контрольных точек PD-1 (programmed death cell-1)) в неоадьювантном лечении. Исследование KEYNOTE-522 – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы [8], которое стало одним из ключевых клинических испытаний, доказавших эффективность добавления иммунотерапии к стандартной неоадьювантной химиотерапии у пациентов с тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) II–III стадии. Исследование включало 1174 пациента с ранее нелеченным ТНРМЖ II–III стадии [8].

Основной целью исследования было оценить влияние ингибитора PD-1 – пембролизумаба в комбинации с химиотерапией на достижение pCR и бессобытийной выживаемости (EFS, event-free survival).

Участники были случайным образом распределены в две группы:

1. Экспериментальная группа, получавшая иммунотерапию пембролизумабом на фоне НАТ в режиме: паклитаксел – 80 мг/м² 1 раз в неделю + карбоплатин – AUC 1,5 1 раз в неделю в течение 12 недель. После первой фазы, через 12 недель, пациенты получали 2-й этап НАТ в стандартном режиме AC (доксорубин (или эпирубинин) – 60 мг/м² 1 раз в 3 недели + циклофосфамид – 600 мг/м² 1 раз в 3 недели).

2. Контрольная группа, получавшая плацебо на фоне НАТ (идентичная схема без пембролизумаба). После завершения НАТ пациенты оперировались и продолжали получать пембролизумаб (200 мг каждые 3 недели) или плацебо в течение 1 года.

По результатам исследования в группе пембролизумаба частота pCR составила 64,8% против 51,2% в контрольной группе, $p < 0,001$. Абсолютное увеличение полных патоморфологических ответов (pCR) на 13,6% свидетельствует о значительном преимуществе добавления пембролизумаба к НАТ. Также было продемонстрировано улучшение EFS на 7,7% через 3 года наблюдения (84,5% в группе пембролизумаба по сравнению с 76,8% в контрольной группе (отношение риска (ОР)=0,63; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,48–0,82) [7].

Столь обнадеживающие результаты вызвали повышенный интерес и обозначили ряд вопросов для дискуссии. Необходимо отметить, что, несмотря на значительные преимущества, исследование KEYNOTE-522 [7] имеет несколько важных недостатков, которые могут ограничивать широкое применение данной схемы в клинической практике. А именно: высокая стоимость лечения и некоторое увеличение частоты нежелательных явлений. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями (в $\geq 10\%$ случаев) при применении пембролизумаба по сравнению с контрольной группой являлись: нейтропения (47% против 41%), анемия (31% против 28%), тромбоцитопения (15% против 11%), диарея (12% против 8%) и гипотиреоз, обусловленный иммунным действием препарата (15% против 3%) [7].

Немаловажным фактом является применение в данном исследовании режима АС один раз в 3 недели, хотя применение dose-dense АС уже доказало свою эффективность в неоадьювантном режиме [9–11]. Таким образом, данные об эффективности и безопасности добавления пембролизумаба к химиотерапии в дозо-уплотненных режимах на данный момент отсутствуют. При этом дозо-уплотненный режим (dose-dense АС, каждые 2 недели) зарекомендовал себя как одна из наиболее эффективных стратегий для повышения частоты pCR и улучшения выживаемости у пациентов с ТНРМЖ [9–11] и является предпочтительным режимом современной НАТ ТНРМЖ.

Подтверждение указанной информации можно найти в метаанализе, опубликованном в 2019 г. в The Lancet. Метаанализ EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) является одним из наиболее масштабных и значимых исследований, посвященных оценке эффективности дозо-интенсивной химиотерапии [9].

В работе было проанализировано 26 рандомизированных клинических исследований, включающих 37298 пациентов с ранним раком молочной железы. Основным фокусом работы являлось сравнение стандартных режимов химиотерапии (интервалы 3 недели) и дозо-интенсивных схем (интервалы 2 недели на фоне применения препаратов класса Г-КСФ).

Ключевые результаты: убедительные доказательства превосходства dose-dense терапии. Было продемонстрировано:

- увеличение безрецидивной выживаемости (DFS). Сокращение интервалов между курсами химиотерапии с сохранением полных доз привело к снижению риска рецидива на 16% (RR, relative risk, 0,84). Через 10 лет наблюдения 4,4% пациентов не проявили признаков заболевания. Для онкологической практики, где каждый процент на счету, это существенный прорыв;
- увеличение общей выживаемости (OS). Еще более важный показатель – продолжительность жизни – также продемонстрировал значимое улучшение. По сравнению с ХТ со стандартными интервалами между циклами через десять лет на 2,9% больше пациентов, получивших dose-dense терапию, были живы благодаря этому режиму (RR 0,86). В масштабах популяции это тысячи спасенных жизней. Особенно впечатляющие результаты были зафиксированы у пациентов с пораженными лимфоузлами (N+) – именно эта категория больных получила максимальную пользу от интенсификации лечения. Полученные результаты имеют существенное клиническое значение, что подтверждается широким использованием подходов с включением дозо-уплотненных схем в НАТ в реальной клинической практике.

Особенно важно применение дозо-уплотненных режимов дозирования в НАТ пациентов с ТНРМЖ, который характеризуется высокой митотической активностью. Дозо-уплотненная схема обладает максимальным из существующей клинической практики повреждающим воздействием на опухолевые клетки, а повторное введение препаратов с минимальными интервалами предотвращает появление популяции резистентных клеток, что особенно важно для пациентов с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, эффективность НАТ зависит от ОИД (RDI, relative dose intensity), которая определяется как относительная интенсивность дозы ($\geq 85\%$). Одним из ключевых ограничивающих факторов, приводящих к снижению RDI, является гематологическая токсичность, при этом дозо-лимитирующей токсичностью является нейтропения II–IV степеней тяжести (снижение абсолютного числа нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ по критериям токсичности CTCAE 5.0 (Common terminology criteria for adverse events) [12].

Снижение риска развития нейтропении достигается путем применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов короткого (филграстим и его аналоги) и длительного действия (пегилированные формы). Г-КСФ короткого действия нуждаются в повторных введениях в течение нескольких дней и характеризуются меньшей эффективностью в отношении как предотвращения нейтропении и соблюдения запланированной ОИД, так и по частоте развития такого жизнеугрожающего нежелательного явления (НЯ), как фебрильная нейтропения [13, 14]. Таким образом, применение длительно действующего Г-КСФ является оптимальной стратегией для поддержания необходимого уровня RDI.

Экстимия® (эмпэгфилграстим) относится к группе рекомбинантных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов Г-КСФ и является пролонгированной

Таблица 1
Характеристика пациентов

Характеристика	Количество (n=60)	Процент
Возраст		
Средний 45,7 (24–69) Медиана 45		
≤45	26	43%
>45	34	57%
Распространенность		
Первично-операбельный IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадии	22	36,6%
Местно-распространенный IIIA (кроме T3N1M0), IIIB, IIIC стадии	38	63,4%
cT		
T 1–2	28	46,6%
T 3–4	32	53,4%
cN		
N0	26	43,3%
N1	12	20,0%
N2	8	13,3%
N3	14	23,4%
Гистологический подтип		
НСТ	57	95,0%
Дольковый	1	1,7%
Медулярный	1	1,7%
Метапластический	1	1,7%
Степень злокачественности		
I–II	24	40,0%
III	36	60,0%
BRCA 1,2 статус		
BRCA 1,2 wt	51	85,0%
BRCA 1 mut	7	11,6%
BRCA 2 mut	2	3,4%

формой Г-КСФ, используемой для стимуляции лейкопоэза, ускорения восстановления нейтрофильного ряда крови и снижения риска развития фебрильной нейтропении (ФН) у пациентов, получающих миелосупрессивную химиотерапию. В отличие от Г-КСФ короткого действия (например, филграстима), эмпэгфилграстим содержит полиэтиленгликоль (PEG), который увеличивает его молекулярную массу и замедляет почечный клиренс. Это обеспечивает более длительный период циркуляции в крови и поддержание эффекта без необходимости частых инъекций. Эмпэгфилграстим не только увеличивает количество нейтрофилов, но и усиливает их фагоцитарную активность, продукцию реактивных форм кислорода и антибактериальных пептидов, что повышает их способность к уничтожению патогенов [14, 15]. В свою очередь, поддержка факторами роста позволяет минимизировать токсичность, сохраняя терапевтическую эффективность.

Исследование Defendor Special (NCT04905329) ставило своей целью оценить эффективность и безопасность

оригинального длительно действующего Г-КСФ (эмпэгфилграстима) у пациентов с ТНРМЖ, получавших дозоуплотненную НАТ по схеме АС в качестве первого этапа предоперационного лекарственного лечения.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов с диагнозом тройной негативный рак молочной железы II–III стадии (характеристика пациентов приведена в табл. 1). Исследуемая когорта характеризовалась преобладанием пациентов с неблагоприятным прогнозом: у 38 (63%) была диагностирована IIIB–IIIC стадия заболевания, у 36 пациентов (60%) выявлена высокая степень злокачественности (G3).

Все включенные пациенты получали НАТ, состоящую из 4 циклов дозоуплотненного режима ddAC (доксорубин 60 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 2 недели) с добавлением эмпэгфилграстима через 24 часа после окончания химиотерапии, затем 12 еженедельных циклов химиотерапии по схеме: паклитаксел 80 мг/м² и карбоплатин АUC 2 1 раз в неделю.

Первичная конечная точка

В качестве первичной конечной точки исследования была определена доля пациентов с сохранением исходной относительной интенсивности дозы (RDI ≥85%), оцененная в популяции intention-to-treat (ITT), включавшей всех пациентов, получивших как минимум одно введение лекарственной терапии.

Вторичными конечными точками являлись:

- Частота достижения полного патоморфологического ответа (pCR), который определяется как ypT0/is (отсутствие остаточного инвазивного рака в первичной опухоли молочной железы, возможно наличие очагов рака *in situ*) и ypN0 (отсутствие опухолевых клеток в лимфатических узлах).
- Уровень остаточной резидуальной опухоли (RCB), который количественно оценивает степень остаточного заболевания после химиотерапии и используется для оценки эффективности лечения.
- Оценка безопасности, включая мониторинг нежелательных явлений (НЯ), с акцентом на переносимость комбинированной терапии и использование эмпэгфилграстима для поддержания интенсивности химиотерапии.

Результаты

Из 60 включенных пациентов 57 (95%) завершили полный курс неoadьювантной химиотерапии (НАТ) по запланированной схеме. В 3 случаях (5%) отмечалось прогрессирование заболевания (локальное или метастатическое), которое исключило возможность выполнения радикального хирургического вмешательства, что было расценено как первичная резистентность (из них только у 1 (1,7%) пациента прогрессирование возникло 1-м этапе НАТ во время проведения дозоуплотненного АС). В 1 (1,7%) случае пациентка отказалась от оперативного вмешательства, полностью закончив два этапа НАТ с выраженным клиническим эффектом.

Анализ относительной интенсивности дозы

Сохранение исходно запланированной ОИД ($RDI \geq 85\%$) на протяжении всего курса лечения удалось у 54 пациентов (96%).

- На 1-м этапе НАТ дозо-уплотненного режима ddAC, во время которого применялся эмпагфилграстим, ОИД ($RDI \geq 85\%$) удалось сохранить у всех 60 пациентов (100%). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 1 пациента (1,7%) после 2-го курса НАТ, однако интенсивность доз вводимых препаратов была сохранена на протяжении обоих курсов.
- На 2-м этапе НАТ 54 (96%) пациента из 60 получили 12 полных курсов паклитаксел + карбоплатин в еженедельном режиме.

Медианные значения RDI составили:

- 100% (IQR 95–100%) для схемы ddAC (56 пациентов).
- 94% (IQR 85–98%) для схемы паклитаксел + карбоплатин (42 пациента).

Оценка эффективности (табл. 3)

1. У 35 пациентов из 38 (92%), находившихся в группе неблагоприятного прогноза (IIIВ–IIIC ст. заболевания), проведенное лечение привело к трансформации первично-неоперабельного статуса в операбельный.
2. У 28 пациентов (47%) зарегистрирован полный патоморфологический ответ (pCR, RCB 0).
3. Частота достижения полного патоморфологического ответа (pCR) по группам:
 - в подгруппе с первично-операбельными стадиями (IIA, IIВ, IIIA T3N1M0 стадии) – 50% (95% ДИ 38–62%);
 - в подгруппе с местно-распространенным первично-неоперабельным процессом – 43% (95% ДИ 31–55%).

Профиль безопасности

Профиль безопасности исследуемого терапевтического режима был оценен как благоприятный, что подтверждается низкой частотой досрочного прекращения терапии (1 случай, 1,7%, во время проведения 2-го этапа НАТ) и преобладанием управляемых нежелательных явлений (НЯ), которые не требовали в большинстве случаев изменения режима лечения.

Основными причинами прерывания лечения являлись нежелательные явления в процессе 2-го этапа НАТ вследствие развития дозо-лимитирующей токсичности:

1. Периферическая нейропатия (n=3). Данное осложнение относится к дозозависимым токсическим эффектам. Патогенез связан с аксональной дегенерацией вследствие нарушения микротубулярной функции, что клинически проявляется парестезиями, гипестезией и/или мышечной слабостью.
2. Тромбоцитопения (n=2). Развитие тромбоцитопении в первую очередь обусловлено миелосупрессивным действием компонентов режима паклитаксел + карбоплатин.
3. Нейтропения (n=1). Единичный случай досрочного прекращения терапии вследствие развития нейтропении отмечен во время 2-го этапа НАТ.

Основные проявления токсичности проведенного лечения указаны в таблице 3.

Заключение и обсуждение

Проведенный ранее анализ современных терапевтических стратегий показал, что дозо-уплотненная НАТ является основой предоперационного лечения пациентов с РМЖ. С другой стороны, включение иммунотерапии, в частности пембролизумаба, в схему лечения представляет собой перспективное направление в онкологии. Однако следует подчеркнуть, что в исследовании KEYNOTE-522 [8] используемый стандартный режим AC (доксорубин + циклофосфамид) с интервалами введения, равными 3 неделям, в сочетании с карбоплатином (AUC 1,5) на 2-м этапе терапии, может оказывать существенное влияние на окончательные результаты лечения.

Необходимо отметить, что в настоящее время не проведено рандомизированных исследований, оценивающих безопасность и эффективность пембролизумаба в сочетании с интенсивными (дозо-уплотненными) схемами химиотерапии. Теоретически укорочение интервалов между курсами может привести к увеличению частоты достижения полных патоморфологических ответов (pCR) за счет синергизма иммунотерапии и более агрессивного цитостатического воздействия. С иной стороны, это может сопровождаться ростом частоты и тяжести нежелательных явлений, включая иммуноопосредованную токсичность (например, миокардиты, пневмониты, колиты и т.д.) и гематологическую супрессию. При этом преимущества добавления иммунотерапии к стандартным режимам дозирования перед проведением менее дорогостоящей и более безопасной (не сопряженной с развитием иммуноопосредованных НЯ) дозо-уплотненной НАТ на сегодняшний

Таблица 2
Показатель RCB среди всей популяции и для пациентов с местно-распространенными (первично-неоперабельными) стадиями

RCB	0	1	2	3	Прогрессирование
Все пациенты (n=60)	47%	17%	23%	8%	5%
Пациенты со стадией IIIВ–IIIC (n=35)	43%	17%	23%	11%	6%

Таблица 3
Профиль лекарственно-индуцированной токсичности на фоне НАТ

Событие	Любая степень тяжести, n (%)	Степень тяжести ≥ 3 n (%)
Анемия	28 (46%)	3 (5%)
Нейтропения	37 (61,6%)	28 (46,6%)
Тромбоцитопения	11 (18,3%)	1 (1,7%)
Фебрильная нейтропения	0	0
Периферическая полинейропатия	16 (26%)	0
Повышение АЛТ	7 (11,6%)	1 (1,7%)
Повышение АСТ	1 (1,7%)	0
Вся популяция исследования (ITT)	60 (100%)	

день не доказаны. Таким образом, на текущий момент отсутствуют доказательные данные о целесообразности и безопасности внедрения комбинации пембролизумаба с дозо-уплотненными режимами в реальную клиническую практику. Необходимы клинические исследования для оценки: оптимальных доз и интервалов введения химиотерапии в комбинации с иммунотерапией; биомаркеров ответа, включая динамику PD-L1, TILs (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты) и мутационную нагрузку (ТМВ); профиля токсичности с акцентом на иммуноопосредованные осложнения и гематологические НЯ.

Настоящее исследование демонстрирует, что применение эмпэгфилграстима в качестве первичной профилактики нейтропении при дозо-уплотненной последовательной НАТ позволяет достичь высокой дозовой интенсивности (RDI $\geq 85\%$ у 96% пациентов) с сохранением удовлетворительного профиля безопасности. Основными результатами проведенного нами анализа являлись:

1. Оптимизация дозовой плотности.

Поддержание RDI на уровне $\geq 85\%$ у подавляющего большинства пациентов подтверждает, что пролонгированные Г-КСФ (в частности, эмпэгфилграстим) являются эффективным инструментом минимизации задержек между циклами и снижения потребности в модификации доз. Это согласуется с данными исследований, показавших зависимость между сохранением запланированной интенсивности химиотерапии и улучшением выживаемости при ТНРМЖ.

2. Влияние на частоту патоморфологического ответа.

Достижение pCR у 50% пациентов с локализованными стадиями и у 43% – с местно-распространенными, а также перевод 63% больных в группу относительно благоприятного прогноза (RCB0–1) свидетельствуют о потенциальной роли эмпэгфилграстима не только в профилактике осложнений, но и в улучшении онкологических исходов. Особенно важно отметить, что 60% пациентов с RCB0–1 изначально имели IIВ–IIС стадии заболевания, что подчеркивает эффективность дозо-уплотненного подхода в группе высокого риска, к которому относится местно-распространенный неоперабельный ТНРМЖ.

3. Безопасность и переносимость.

Низкая частота прерывания терапии (1 случай, 1,7% – только на 2-м этапе еженедельного паклитаксела + карбоплатина) и преобладание управляемых нежелательных явлений (полинейропатия, тромбоцитопения), связанных со 2-м блоком НАТ, подтверждают, что использование эмпэгфилграстима снижает токсичность режимов на основе антрациклинов.

В заключение необходимо отметить, что полученные в нашем исследовании результаты имеют важное клиническое значение, поскольку в условиях ограниченного внедрения иммунотерапии в реальную клиническую практику пролонгированные Г-КСФ остаются важным компонентом лечения, позволяющим проводить интенсифицированные режимы без существенного увеличения риска осложнений, что, в свою очередь, может обеспечить сопоставимую с изученной НАТ в комбинации с иммунотерапией эффективность.

Перспективы

Для окончательного подтверждения роли эмпэгфилграстима в улучшении долгосрочных исходов необходимо:

- рандомизированные исследования с прямым сравнением различных схем поддерживающей терапии;
- анализ безрецидивной (DFS) и общей выживаемости (OS) в отдаленном периоде;
- оценка экономической эффективности в сравнении с другими методами профилактики нейтропении.

Таким образом, включение эмпэгфилграстима в схемы дозо-уплотненной НАТ при ТНРМЖ представляется обоснованным подходом, сочетающим высокую эффективность, хорошую переносимость и потенциал для улучшения прогноза у пациентов с агрессивными подтипами заболевания.

Список литературы / References

1. Shmelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, Akinhanmi M, Moore RM, Brauch H, Cox A, Eccles DM, Ewart-Toland A, Fasching PA, Fostira F, Garber J, Godwin AK, Konstantopoulou I, Nevanlinna H, Sharma P, Yannoukakos D, Yao S, Feng BJ, Tippin Davis B, Lilyquist J, Pesaran T, Goldgar DE, Polley EC, Dolinsky JS, Couch FJ. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Aug 1; 110 (8): 855–862. DOI: 10.1093/jnci/djy106. PMID: 30099541; PMCID: PMC6093350.
2. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И. Системное лечение рака молочной железы. 2-е изд., испр. и доп. М.: Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021. Artamonova E.V., Kovalenko E.I. Systemic Treatment of Breast Cancer. 2nd ed., rev. and exp., Re Media Advertising Agency, 2021. (In Russ.).
3. Жукова А.Г. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности / А.Г. Жукова. Вопросы онкологии. 2015; 61 (2): 189–194. – EDN TRUXAP. Zhukova A.G. (2015). Breast cancer with triple-negative phenotype in the Russian population of patients. *Clinical-morphological features. Problems in Oncology.* 2015; 61 (2): 189–194. – EDN: TRUXAP. (In Russ.).
4. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1; 39 (13): 1485–1505. DOI: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507815; PMCID: PMC8274745.
5. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; (30): 96–102. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469. PMID: 11773300.
6. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1; 39 (13): 1485–1505. DOI: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507815; PMCID: PMC8274745.
7. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, Huober J, Golshan M, von Minckwitz G, Maag D, Sullivan D, Wolmark N, McIntyre K, Ponce Lorenzo JJ, Metzger Filho O, Rastogi P, Symmans WF, Liu X, Geyer CE Jr. Addition of the PAR inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Apr; 19 (4): 497–509. DOI: 10.1016/S1470-2045 (18) 30111-4. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501363.
8. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J, KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27; 382 (9): 810–821. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663.
9. 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.
10. Коваленко Е.И., Жуликов Я.А., Артамонова Е.В., Хорошилов М.В., Петровский А.В., Денчик Д.А., Дружинина Д.И., Воронников И.К. Дозо-уплотненная неoadьювантная химиотерапия первично-операбельного и местнораспространенного неоперабельного тройного-негативного рака молочной железы: первые результаты проспективного одноцентрового исследования. Медицинский афавит. 2023; (10): 11–17. Kovalenko E.I., Zhulikov Ya.A., Artamonova E.V., Khoroshilov M.V., Petrovskiy A.V., Denchik D.A., Drujinina D.I., Vorotnikov I.K. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of operable and locally advanced inoperable triple negative breast cancer: First results of single-centre prospective trial. *Medical alpha*. 2023; (10): 11–17. (In Russ.).
11. Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова А.Г., Ганшина И.П., Коваленко Е.В., Мещеряков А.А. Эффективность неoadьювантной химиотерапии и выживаемость у пациентов старшей возрастной группы с трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Современная онкология. 2019; 21 (3): 46–51. Gordееva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova A.G., Gan'shina I.P., Kovalenko E.V., Meshcheria-kov A.A. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy and survival in older patients with stages II to III triple-negative breast cancer. *Journal of Modern Oncology.* 2019; 21 (3): 46–51. (In Russ.).
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.
13. Cornes P, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short- versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *Adv Ther.* 2018 Nov; 35 (11): 1816–1829. DOI: 10.1007/s12325-018-0798-6

14. Багрова С.Г. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы в профилактике фебрильной нейтропении / С.Г. Багрова. Эффективная фармакотерапия. 2015; (31): 6–15. Bagrova S.G. Granulocyte colony-stimulating factors in the prevention of febrile neutropenia. *Effective pharmacotherapy*. 2015; (31): 6–15. (In Russ.).
15. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Нечаева М.Н., Фролова М.А., Копп М.В., Абросимова А.А., Иванов Р.А. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпегфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. Современная онкология. 2015; 17 (2): 45–52.

Krivorotko P. V., Burdaeva O. N., Nechaeva M. N. et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis «breast cancer» receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2015; 17 (2): 45–52. (In Russ.).

Статья поступила / Received: 09.06.2025
Получена после рецензирования / Revised: 11.06.2025
Принята в печать / Accepted: 11.06.2025

Сведения об авторах

Локян Лусинэ Артуровна, врач-ординатор-онколог¹.
E-mail: lusinelokyan@gmail.com. ORCID: 0009-0007-2295-6045

Ганшина Инна Петровна, к.м.н., в.н.с. отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹.
E-mail: ganshinainna77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0105-9376

Сорокина Ирина Владимировна, к.б.н., руководитель отдела глобальных медицинских вопросов³. E-mail: sorokinaiv@biocad.ru.
ORCID: 0000-0002-9404-3698

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., с.н.с. отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Багрова Светлана Геннадьевна, к.м.н., с.н.с. отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹.
E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

Жукова Людмила Григорьевна, чл.-кор. РАН, д.м.н., зам. директора по онкологии². E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com.
ORCID: 0000-0003-4848-6938

Филоненко Дарья Александровна, к.м.н., зав. дневным стационаром по онкологическому профилю². E-mail: shubina_d@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-7224-3111

Гордеева Ольга Олеговна, к.м.н., зав. дневным стационаром по онкологическому профилю⁴. E-mail: gordeeva.oo@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-8266-0218

Лезина Ксения Сергеевна, врач-ординатор-онколог¹.
E-mail: lyozina.ks@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0008-9124

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии⁵, зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии⁶. E-mail: artamonovae@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-8936-3590

About authors

Lokyan Lusine A., resident oncologist¹. E-mail: lusinelokyan@gmail.com. ORCID: 0009-0007-2295-6045

Ganshina Inna P., PhD Med, leading researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹. E-mail: ganshinainna77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0105-9376

Sorokina Irina V., PhD Med, global medical affairs lead³. E-mail: sorokinaiv@biocad.ru. ORCID: 0000-0002-9404-3698

Lubennikova Elena V., PhD Med, senior researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Bagrova Svetlana G., PhD Med, senior researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹. E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

Zhukova Lyudmila G., DM Sci (habil.), RAS corresponding member, deputy director for Oncology². E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Filonenko Daria A., PhD Med, head of Outpatient Chemotherapy Dept². E-mail: shubina_d@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7224-3111

Gordeeva Olga O., PhD Med, head of Outpatient Chemotherapy Dept⁴. E-mail: gordeeva.oo@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8266-0218

Lezina Ksenia S., resident oncologist¹. E-mail: lyozina.ks@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0008-9124

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 1¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy⁵, head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery⁶. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

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

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинава ДЗМ», Москва, Россия

³ АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, Москва, Россия

⁵ ГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (МОНКИ), Москва, Россия

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

³ JCS "BIOCAD", Saint-Petersburg, Russia

⁴ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁶ M. F. Vladimirov Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

Автор для переписки: Локян Лусинэ Артуровна. E-mail: lusinelokyan@gmail.com

Corresponding author: Lokyan Lusine A. E-mail: lusinelokyan@gmail.com

Для цитирования: Локян Л.А., Ганшина И.П., Сорокина И.В., Лубенникова Е.В., Багрова С.Г., Жукова Л.Г., Филоненко Д.А., Гордеева О.О., Лезина К.С., Артамонова Е.В. Пролонгированный Г-КСФ эмпефилграстим в дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии рака молочной железы II–III стадии: первый промежуточный анализ исследования Defendor Special, когорты ТНRMЖ. Медицинский алфавит. 2025; (14): 53–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-53-59>

For citation: Lokyan L. A., Ganshina I. P., Sorokina I. V., Lubennikova E. V., Bagrova S. G., Zhukova L. G., Filonenko D. A., Gordeeva O. O., Lezina K. S., Artamonova E. V. Long-acting G-CSF empegfilgrastim with dose-dense chemotherapy for patients with stage II–III TNBC: Defendor Special trial, primary analysis. *Medical alphabet*. 2025; (14): 53–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-53-59>

