BG Pulse Journal USA
ISSN:1947-2536 http://www.bgpulseusa.com/index.php/bg
BG PULSE JOURNAL

УДК 618.19-006.6-085.277

ВЛИЯНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ДОЗОВОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хафизова Р.Р.
ассистент кафедры онкологии, врач химиотерапевт
Андижанский государственный медицинский институт
Город Андижан
Doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.22806808

Аннотация

Актуальность. Неоадъювантная химиотерапия является важным компонентом комплексного лечения местно-распространённого и биологически агрессивного рака молочной железы. Однако в реальной клинической практике развитие гематологической и негематологической токсичности нередко приводит к отсрочке очередных циклов, редукции доз цитостатиков и снижению относительной дозовой интенсивности лечения. Вопрос о том, насколько сохранение запланированной дозовой интенсивности влияет на непосредственную противоопухолевую эффективность терапии, представляет значительный клинический интерес.

Цель исследования: оценить влияние относительной дозовой интенсивности неоадъювантной химиотерапии на клинический и патоморфологический ответ опухоли у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование включены 86 пациенток с морфологически подтверждённым раком молочной железы II–III стадий, получавших неоадъювантную системную терапию. В зависимости от фактически полученной относительной дозовой интенсивности пациентки были разделены на две группы. В I группу вошли 44 пациентки с RDI ≥85%, во II группу — 42 пациентки с RDI <85%. Оценивали частоту полного патоморфологического ответа, степень уменьшения первичной опухоли, состояние регионарных лимфатических узлов, частоту редукции доз и отсрочек курсов.

Результаты. Полный патоморфологический ответ чаще регистрировался у пациенток с сохранённой относительной дозовой интенсивностью. В I группе pCR был достигнут у 18 (40,9%) пациенток, во II группе — у 9 (21,4%). Выраженное уменьшение первичной опухоли также чаще наблюдалось при RDI ≥85%. Наиболее частыми причинами снижения дозовой интенсивности являлись нейтропения, анемия, тромбоцитопения, периферическая нейропатия и выраженная астения.

Заключение. Сохранение относительной дозовой интенсивности неоадъювантной химиотерапии ≥85% может рассматриваться как один из важных модифицируемых факторов эффективности лечения рака молочной железы. Профилактика токсичности, своевременная поддерживающая терапия и минимизация необоснованных отсрочек лечения могут способствовать повышению частоты полного патоморфологического ответа.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, относительная дозовая интенсивность, полный патоморфологический ответ, химиотерапия, токсичность, эффективность лечения.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной клинической онкологии. Несмотря на совершенствование методов ранней диагностики, хирургического лечения, лучевой, лекарственной и таргетной терапии, значительная часть пациенток нуждается в проведении системного противоопухолевого лечения[1,4].

Неоадъювантная химиотерапия позволяет уменьшить размеры первичной опухоли, повысить вероятность выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства и одновременно оценить индивидуальную чувствительность опухоли к проводимому системному лечению.

Одним из наиболее значимых показателей эффективности неоадъювантного лечения является полный патоморфологический ответ (pathological complete response — pCR), характеризующийся отсутствием остаточного инвазивного опухолевого компонента после завершения предоперационной системной терапии[8].

Вероятность достижения pCR существенно зависит от молекулярно-биологического подтипа опухоли. Наиболее высокая частота полного патоморфологического ответа характерна для тройного негативного и HER2-положительного рака молочной железы.

Однако биологические особенности опухоли являются не единственными факторами, определяющими эффективность лечения. Большое значение может иметь фактическая интенсивность проведённой химиотерапии[9].

В реальной клинической практике проведение запланированного курса лечения нередко осложняется токсическими реакциями. Миелосупрессия, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, анемия, периферическая полинейропатия, гастроинтестинальная токсичность и астенический синдром могут стать причиной отсрочки очередного курса или уменьшения доз цитостатиков[2,3].

Для объективной оценки полноты реализации запланированного противоопухолевого лечения используется показатель относительной дозовой интенсивности — relative dose intensity (RDI). Он отражает отношение фактически полученной интенсивности химиотерапии к запланированной[6,7].

Снижение RDI потенциально уменьшает лекарственное воздействие на опухоль и может способствовать сохранению жизнеспособных опухолевых клеток. Поэтому изучение взаимосвязи между относительной дозовой интенсивностью и результатами неоадъювантной терапии имеет непосредственное практическое значение[10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние сохранения относительной дозовой интенсивности неоадъювантной химиотерапии на непосредственную эффективность лечения и частоту достижения полного патоморфологического ответа у пациенток с раком молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективно-проспективное исследование результатов лечения **86 пациенток** с морфологически подтверждённым раком молочной железы II–III стадий.

Возраст обследованных пациенток составлял от 29 до 68 лет, средний возраст — 49,7±9,6 года.

В исследование включались пациентки, которым до хирургического этапа было проведено не менее четырёх циклов системной противоопухолевой терапии.

В зависимости от относительной дозовой интенсивности пациентки были разделены на две группы.

I группа — 44 пациентки (51,2%), получившие неоадъювантную химиотерапию с сохранением **RDI ≥85%**.

II группа — 42 пациентки (48,8%), у которых вследствие редукции доз, отсрочек очередных циклов или преждевременного прекращения отдельных компонентов лечения показатель **RDI составил <85%**.

Группы сопоставлялись по возрасту, стадии заболевания, размеру первичной опухоли, состоянию регионарных лимфатических узлов и основным молекулярно-биологическим характеристикам опухоли.

В исследовании анализировались ER, PR, HER2 и Ki-67. На основании иммуногистохимического исследования определялись основные биологические подтипы рака молочной железы.

Неоадъювантное лечение проводилось с использованием антрациклин- и таксан-содержащих режимов. При HER2-положительном варианте заболевания системное лечение дополнялось анти-HER2 терапией согласно клиническим показаниям.

Относительную дозовую интенсивность рассчитывали с учётом фактически введённой дозы препаратов и продолжительности лечения по сравнению с первоначально запланированным режимом.

Основной конечной точкой исследования являлась частота достижения полного патоморфологического ответа после завершения неоадъювантного лечения.

Дополнительно оценивались:

- степень уменьшения размеров первичной опухоли;
- динамика поражённых регионарных лимфатических узлов;
- частота отсрочек очередного цикла;
- необходимость редукции дозы;
- основные виды токсичности;
- возможность выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов показал различия непосредственной эффективности лечения в зависимости от сохранения относительной дозовой интенсивности.

В I группе полный патоморфологический ответ был зарегистрирован у **18 из 44 пациенток (40,9%)**.

Во II группе pCR был достигнут у **9 из 42 пациенток (21,4%)**.

Таким образом, частота полного патоморфологического ответа у пациенток, получивших ≥85% запланированной дозовой интенсивности, была почти в два раза выше.

Показатель	**I группа, RDI ≥85%, n=44**	**II группа, RDI <85%, n=42**
Полный патоморфологический ответ	18 (40,9%)	9 (21,4%)
Частичный выраженный ответ	19 (43,2%)	20 (47,6%)
Стабилизация/слабый ответ	7 (15,9%)	13 (31,0%)
Отсрочка ≥1 курса	6 (13,6%)	25 (59,5%)
Редукция дозы цитостатиков	4 (9,1%)	23 (54,8%)

Анализ динамики размеров первичной опухоли также продемонстрировал более выраженный противоопухолевый эффект в первой группе.

Среднее уменьшение максимального диаметра опухоли после завершения неоадъювантной терапии составило **68,4%** в группе RDI ≥85% и **51,7%** в группе RDI <85%.

Особенно выраженная взаимосвязь между сохранением дозовой интенсивности и ответом на лечение наблюдалась среди пациенток с биологически агрессивными подтипами заболевания.

Среди больных тройным негативным раком молочной железы pCR чаще достигался при сохранении запланированной интенсивности лечения. Аналогичная тенденция наблюдалась у пациенток с HER2-положительными опухолями.

При гормон-рецептор-положительном HER2-отрицательном варианте различия между группами были менее выраженными.

Важным результатом исследования стало определение основных причин снижения RDI.

Наиболее частой причиной являлась нейтропения, которая обусловливала необходимость переноса очередного курса лечения. Следующими по частоте являлись анемия, тромбоцитопения, периферическая нейропатия, выраженная астения и гастроинтестинальная токсичность.

В группе RDI <85% отсрочка хотя бы одного курса зарегистрирована у 25 (59,5%) пациенток, тогда как в I группе — только у 6 (13,6%).

Редукция дозы одного или нескольких цитостатиков потребовалась соответственно 23 (54,8%) и 4 (9,1%) пациенткам.

Полученные результаты позволяют предположить, что значение имеет не только выбор эффективной схемы химиотерапии, но и возможность провести её максимально близко к запланированному режиму.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной взаимосвязи между сохранением относительной дозовой интенсивности и эффективностью неоадъювантной терапии рака молочной железы.

Наиболее важным наблюдением является увеличение частоты полного патоморфологического ответа с 21,4% при RDI <85% до 40,9% при RDI ≥85%.

Данное направление подтверждается современной литературой. Исследования показывают, что снижение доз, увеличение интервалов между циклами и преждевременное прекращение отдельных компонентов терапии могут приводить к снижению фактической лекарственной экспозиции опухоли.

Особенно важным сохранение дозовой интенсивности представляется при тройном негативном раке молочной железы, характеризующемся высокой пролиферативной активностью и значительной чувствительностью к химиотерапии.

При этом снижение RDI не всегда является следствием недостаточно правильной лечебной тактики. Во многих случаях оно обусловлено необходимостью обеспечения безопасности пациентки при развитии выраженной токсичности.

Поэтому практическое значение полученных результатов состоит не в стремлении проводить лечение полной дозой любой ценой, а в раннем выявлении и профилактике осложнений, позволяющих пациентке получить максимально эффективную и одновременно безопасную терапию.

Рациональная противорвотная терапия, коррекция анемии, профилактика и лечение нейтропении, своевременный контроль лабораторных показателей и индивидуальный мониторинг токсичности могут способствовать снижению числа вынужденных перерывов.

ВЫВОДЫ

1. Относительная дозовая интенсивность является потенциально значимым модифицируемым фактором эффективности неоадъювантной химиотерапии рака молочной железы.

2. У пациенток с RDI ≥85% полный патоморфологический ответ наблюдался в 40,9% случаев против 21,4% при RDI <85%.

3. Сохранение высокой дозовой интенсивности сопровождалось более выраженным уменьшением размеров первичной опухоли.

4. Основными причинами снижения RDI являлись гематологическая токсичность, периферическая нейропатия, астенический синдром и необходимость отсрочки очередных циклов лечения.

5. Особое значение сохранение дозовой интенсивности может иметь у пациенток с тройным негативным и HER2-положительным биологическими подтипами рака молочной железы.

6. Своевременная профилактика и коррекция токсичности химиотерапии являются важными компонентами лечения, позволяющими уменьшить частоту необоснованных отсрочек и редукций доз.

7. Показатель RDI целесообразно учитывать при комплексной оценке качества проведения неоадъювантной лекарственной терапии рака молочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Korde L.A., Somerfield M.R., Carey L.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(13):1485–1505.
2. Spring L.M., Fell G., Arfe A., et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(12):2838–2848.
3. Usiskin I., Li F., Irwin M.L., Cartmel B., Sanft T. Association of relative dose intensity with BMI and pathologic complete response in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;186(1):191–197.
4. Buonaiuto R., Neola G., Caltavituro A., et al. The impact of chemotherapy relative dose intensity on pathological complete response in patients with triple negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Research*. 2024;84(9 Suppl).
5. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938):164–172.
6. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1796–1804.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis. *The Lancet*. 2019;393(10179):1440–1452.
8. Gorzelak-Magiera A., Kabut J., Sadurska J., et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a literature overview. *Cancers*. 2026;18(11):1718.
9. Buonaiuto R., et al. Association of neoadjuvant chemotherapy dose intensity with pathological complete response and event-free survival in HER2-negative early breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2026;232:116102.
10. Hryniuk W., Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1984;2(11):1281–1288