

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Коваленко Елена Игоревна**

**НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАННЕГО И  
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.  
РОЛЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННЫХ РЕЖИМОВ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук  
**Артамонова Елена Владимировна**

Москва – 2026 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	8
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РОЛЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННЫХ РЕЖИМОВ. ЗНАЧЕНИЕ ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ .....	22
1.1 Цели неoadъювантной химиотерапии .....	22
1.2 Способы патоморфологической оценки ответа на неoadъювантную химиотерапию .....	24
1.3 Роль дозо-уплотненных режимов .....	28
1.4 Переносимость дозо-уплотненных режимов .....	36
1.5 Роль дозо-уплотненных режимов в неoadъювантной химиотерапии .....	39
1.6 Неoadъювантная химиотерапия HER2-позитивного РМЖ .....	42
1.7 Неoadъювантная химиотерапия тройного негативного рака молочной железы.....	49
1.7.1 Молекулярно-генетические классификации тройного негативного рака молочной железы.....	49
1.7.2 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты при тройном негативном раке молочной железы.....	53
1.7.3. BRCA-ассоциированный тройной негативный рак молочной железы .....	53
1.7.4 Эффективность неoadъювантной химиотерапии тройного негативного рака молочной железы .....	55
1.7.5 Препараты платины и BRCA-мутация .....	62
1.7.6 Предикторы эффективности неoadъювантной химиотерапии в зависимости от подтипа тройного негативного рака молочной железы.....	65
1.8. Подтип со слабоположительной экспрессией эстрогеновых рецепторов (ER-low) .....	67
1.9 Неoadъювантная химиотерапия люминальных подтипов рака молочной железы.....	72
1.10 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты при раке молочной железы .....	76

1.10.1 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и HER2-позитивный рак молочной железы.....	79
1.10.2 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и тройной негативный рак молочной железы.....	79
1.10.3 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и люминальный рак молочной железы.....	80
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	82
2.1 Общие критерии включения в исследование.....	82
2.2 Процедуры исследования .....	83
2.3 Анализ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии .....	87
2.4 Статистическая обработка данных .....	89
2.5 Оценка эффективности и переносимости дозо-уплотненных режимов неоадьювантной химиотерапии у пациентов с люминальным HER2-негативным раком молочной железы II-III стадии.....	90
2.6 Оценка эффективности и переносимости дозо-уплотненных режимов неоадьювантной химиотерапии у пациентов с тройным негативным раком молочной железы II-III стадии .....	92
2.7 Оценка эффективности и переносимости дозо-уплотненных режимов неоадьювантной химиотерапии у пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы II-III стадии .....	93
2.8 Субпопуляционный состав иммунного инфильтрата первичной опухоли и его влияние на эффективность дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии.....	95
ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ HER2-НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	96
3.1 Результаты первого этапа исследования (первичный анализ) .....	96
3.1.1 Характеристика пациентов первого этапа исследования .....	96
3.1.2 Предварительные результаты лечения .....	98

3.1.3	Переносимость неоадьювантной химиотерапии.....	99
3.2	Результаты основного этапа исследования. Эффективность и переносимость дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии в расширенной когорте люминального HER2-негативного рака молочной железы.....	101
3.2.1	Характеристика пациентов расширенной когорты люминального HER2-негативного рака молочной железы .....	101
3.2.2	Эффективность дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии в расширенной когорте люминального HER2-негативного рака молочной железы.....	105
3.2.3	Нежелательные явления в расширенной когорте пациентов люминального HER2-негативного рака молочной железы, получивших дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию .....	113
3.2.4	Отдаленные результаты в расширенной когорте пациентов люминального HER2-негативного рака молочной железы, получивших дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию .....	115
3.3	Сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненной и стандартной неоадьювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном раке молочной железы.....	121
3.3.1	Характеристика пациентов после псевдорандомизации .....	122
3.3.2	Сравнительный анализ непосредственной эффективности дозо-уплотненной и стандартной неоадьювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном раке молочной железы .....	123
3.3.3	Отдаленные результаты в группах дозо-уплотненной и стандартной неоадьювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном раке молочной железы.....	132
ГЛАВА 4.	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	146
4.1	Результаты первого этапа исследования (первичный анализ).....	146
4.1.1	Характеристика пациентов первого этапа исследования .....	146

4.1.2 Предварительные результаты лечения .....	147
4.1.3 Переносимость неоадьювантной химиотерапии.....	149
4.2 Результаты основного этапа исследования. Эффективность и переносимость дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии в расширенной когорте тройного негативного рака молочной железы.....	150
4.2.1 Характеристика пациентов расширенной когорты тройного негативного рака молочной железы .....	150
4.2.2 Эффективность дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии в расширенной когорте тройного негативного рака молочной железы.....	152
4.2.3 Нежелательные явления в расширенной когорте пациентов, больных тройным негативным раком молочной железы, получивших дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию .....	161
4.2.4 Отдаленные результаты в расширенной когорте пациентов, больных тройным негативным раком молочной железы, получивших дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию .....	162
4.3.1 Характеристика пациентов после псевдорандомизации .....	170
4.3.3 Отдаленные результаты в группах дозо-уплотненной и стандартной неоадьювантной химиотерапии при тройном негативном раке молочной железы.....	179
<b>ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ERLOW РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....</b>	<b>184</b>
5.1 Характеристика пациентов .....	184
5.2 Результаты лечения .....	185
<b>ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ HER2-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....</b>	<b>187</b>
6.1 Результаты первого этапа исследования (первичный анализ) .....	187
6.1.1 Характеристика пациентов первого этапа исследования .....	187
6.1.2 Нежелательные явления.....	189

6.2 Результаты основного этапа исследования. Эффективность и переносимость дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии в расширенной когорте HER2-позитивного рака молочной железы.....	191
6.2.1 Характеристика пациентов расширенной когорты HER2-позитивного рака молочной железы .....	191
6.2.2 Эффективность дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии в расширенной когорте HER2-позитивного рака молочной железы.....	193
6.2.3 Нежелательные явления в расширенной когорте пациентов HER2-позитивного рака молочной железы, получивших дозо-уплотненную неoadьювантную химиотерапию .....	203
6.2.4 Отдаленные результаты в расширенной когорте пациентов HER2-позитивного рака молочной железы, получивших дозо-уплотненную неoadьювантную химиотерапию .....	205
6.3 Сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при HER2-позитивном раке молочной железы	209
6.3.1 Сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при люминальном HER2-позитивном РМЖ...	210
6.3.1.1 Характеристика пациентов в группах лечения в когорте люминального HER2-позитивного рака молочной железы.....	210
6.3.1.2 Сравнительный анализ непосредственной эффективности дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы.....	211
6.3.1.3 Отдаленные результаты в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы.....	214
6.3.2 Сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы.....	217
6.3.2.1 Характеристика пациентов в группах лечения в когорте нелюминального HER2-позитивного рака молочной железы.....	217

6.3.2.2 Сравнительный анализ непосредственной эффективности дозо-уплотненной и стандартной неоадьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы.....	218
6.3.2.3 Отдаленные результаты в группах дозо-уплотненной и стандартной неоадьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы.....	223
ГЛАВА 7. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ .....	227
ГЛАВА 8. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ИММУННОГО ИНФИЛЬТРАТА ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ .....	229
8.1 Анализ субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при тройном негативном раке молочной железы.....	229
8.2 Анализ субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при люминальном HER2-негативном раке молочной железы.....	235
ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	243
9.1 Люминальный HER2-негативный рак молочной железы.....	243
9.2 Тройной негативный рак молочной железы .....	249
9.3 ERlow рак молочной железы .....	254
9.4 HER2-позитивный рак молочной железы .....	254
9.5 Нежелательные явления.....	259
9.6 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и ответ на неоадьювантную химиотерапию.....	260
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	262
ВЫВОДЫ .....	263
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	266
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	267
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	269

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Проблема рака молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее значимых в мире – эта нозология занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1]. Среди женского населения России на долю РМЖ приходился 22,5% среди всех онкологических заболеваний, при этом 38,7% пациенток относятся к возрастной категории 30-59 лет, характеризующейся наибольшей социальной и трудовой активностью [2]. Совершенствование подходов к лечению больных РМЖ является в том числе и актуальной социальной задачей.

Люминальный HER2-негативный рак молочной железы (ЭР+HER2- РМЖ) является наиболее распространённым биологическим подтипом заболевания и составляет около 70% всех впервые диагностированных случаев [3, 4]. Тактика лечения пациенток с ранними стадиями ЭР+HER2- РМЖ определяется распространённостью опухолевого процесса и индивидуальным риском рецидива. Комплексное лечение, как правило, включает хирургическое вмешательство, неоадьювантную и/или адьювантную химиотерапию, лучевую терапию, а также длительную адьювантную гормонотерапию. Основными показаниями к проведению неоадьювантной химиотерапии при данном подтипе опухоли являются местно-распространённый процесс или необходимость уменьшения объёма опухоли для выполнения органосохраняющего хирургического лечения [5, 6]. Однако даже при проведении полного комплекса лечебных мероприятий приблизительно у 20% больных в дальнейшем развиваются отдалённые метастазы. У пациентов с клиническими и/или патоморфологическими факторами высокого риска рецидив заболевания наиболее часто возникает в течение первых лет адьювантной гормонотерапии [7, 8, 9, 10]. Это свидетельствует о необходимости поиска подходов к усилению эффективности неоадьювантного и адьювантного лекарственного лечения у данной категории больных.

Наиболее неблагоприятным в прогностическом отношении молекулярно-биологическим подтипом РМЖ считается тройной негативный рак молочной железы (ТН РМЖ), который характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов (ЭР), прогестерона (ПР) и HER2/neu. Данный подтип выявляется примерно у 15-20% пациенток с РМЖ [3,4, 6, 11]. При ТН РМЖ НАХТ является стандартом лечения уже с ранних стадий заболевания (T1c-T2N0). Такой подход обусловлен не только стремлением к уменьшению объема последующего хирургического вмешательства, но и возможностью дальнейшей персонализации терапии после хирургического этапа на основании результатов послеоперационного морфологического исследования [6,12,13].

HER2-позитивный рак молочной железы (HER2+ РМЖ) характеризуется гиперэкспрессией рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu или амплификацией гена HER2/neu и выявляется примерно в 15-25% случаев [3,4,6]. При данном биологическом подтипе НАХТ является стандартным подходом начиная со ПА стадии, а на оценке патоморфологического ответа базируется тактика пост-неоадьювантной лекарственной терапии [5, 6, 12, 13].

Современные схемы НАХТ преимущественно основаны на последовательном применении антрациклинов и таксанов, при HER2+ РМЖ дополнительно к таксановому этапу добавляется анти-HER2-терапия или назначается безантрациклиновый режим ТСНР. Объединённый анализ 12 исследований НАХТ, включивший 11 955 пациентов, продемонстрировал связь между достижением полного патоморфологического ответа (pCR, ypT0/is ypN0) и улучшением показателей бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) независимо от подтипа РМЖ. Наибольшее прогностическое значение pCR отмечено при биологически агрессивных вариантах заболевания – ТН и HER2+ РМЖ [14]. Кроме pCR, объем остаточной опухоли – Residual Cancer Burden (RCB) также является независимым прогностическим фактором при всех подтипах РМЖ [15, 16].

При люминальном HER2-негативном подтипе полный патоморфологический ответ достигается относительно редко: его частота варьирует от 7,5% при низкой

степени злокачественности опухоли (G1) до 16,2% при G3. В отличие от ТН и HER2+ РМЖ, отсутствие pCR у данной категории пациентов в значительно меньшей степени отражается на прогнозе заболевания [14]. Подобная закономерность может быть обусловлена не только биологическими особенностями течения заболевания, высокой гормональной чувствительностью опухоли и последующим проведением адъювантной гормонотерапии. Вероятно, дополнительное значение имеет и тот факт, что при ЭР+HER2- РМЖ неполный патоморфологический ответ, соответствующий классу RCB I, ассоциируется с благоприятным прогнозом, который по своим показателям во многом сопоставим с прогнозом пациенток, достигших полного патоморфологического ответа (RCB 0). Так, при достижении RCB I показатели 3-летней и 5-летней БСВ составляют 96% и 90%, а при RCB 0 – 95% и 93% соответственно, что свидетельствует о сопоставимом прогнозе в обеих группах. В то же время при наличии остаточной опухоли, соответствующей классам RCB II и RCB III, отмечается ухудшение результатов: показатели БСВ снижаются до 87% и 76%, а также до 72% и 53% соответственно [15, 16]. С учётом этих данных представляется обоснованным оценивать эффективность НАХТ при ЭР+HER2- РМЖ с использованием системы RCB, рассматривая в качестве благоприятного результата лечения не только достижение RCB 0, но и класс RCB I.

При ТН РМЖ применение последовательных режимов химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов, с добавлением препаратов платины или без них, обеспечивает достижение полного патоморфологического ответа у 37-57% пациентов [16–18]. Вместе с тем сравнение результатов различных исследований осложняется отсутствием единообразия в используемых режимах НАХТ. Отличия касались как дозовой интенсивности антрациклинового этапа (1 раз в 2 или 3 недели), так и выбора таксана (еженедельный паклитаксел либо доцетаксел каждые 3 недели), а также включения препаратов платины в состав лечения. Вследствие этого интерпретация имеющихся данных и выбор оптимальной схемы терапии остаются затруднительными. Необходимость включения препаратов платины в состав НАХТ при ТНРМЖ до настоящего времени остаётся предметом

обсуждения. В крупном метаанализе, объединившем данные более 2100 пациенток с ТН РМЖ, было продемонстрировано, что добавление карбоплатина к паклитакселу сопровождается увеличением частоты достижения pCR в общей популяции с 37,0% до 52,1%. Вместе с тем у носителей герминальных мутаций BRCA1/2 подобного преимущества получено не было: частота pCR составила 58,0% и 54,3% соответственно [19]. С учётом результатов данного метаанализа, а также исследования BrighTNess, в котором применение карбоплатина привело не только к повышению частоты pCR, но и к улучшению БСВ [20], включение препаратов платины в режим НАХТ может рассматриваться у большинства пациенток с ТН РМЖ.

Преимущества интенсификации адъювантной химиотерапии за счёт сокращения интервалов между курсами с 3 до 2 недель, выражающиеся в улучшении отдалённых результатов лечения, убедительно продемонстрированы как в отдельных рандомизированных исследованиях, так и в крупном метаанализе группы EBCTCG, объединившем результаты 26 исследований с участием 37 298 пациенток [21–26]. Согласно результатам мета-анализа, применение дозо-уплотнённых режимов сопровождается достоверным улучшением безрецидивной и опухоль-специфической выживаемости без увеличения смертности, связанной с другими причинами. При этом положительный эффект данного подхода сохраняется независимо от статуса экспрессии рецепторов эстрогенов. Дополнительный объединённый анализ исследований (N=6532), в которых оценивались как сокращение интервалов между курсами лечения, так и последовательное применение антрациклинов и таксанов, продемонстрировал достоверное снижение 10-летнего риска рецидива РМЖ. Важно отметить, что уменьшение частоты рецидивов при использовании дозо-уплотнённой химиотерапии было сопоставимым у пациенток с ЭР-положительными и ЭР-отрицательными опухолями и существенно не зависело от других клинических или опухолевых характеристик [26]. Однако все эти исследования касались адъювантной терапии, а полученные результаты были экстраполированы на НАХТ.

На сегодняшний день отсутствуют исследования, посвящённые сравнительной оценке эффективности современных дозо-уплотнённых антрациклин-таксансодержащих режимов НАХТ при различных молекулярно-биологических подтипах РМЖ, а также их сравнению с традиционными схемами лечения. Хотя метаанализ 10 исследований НАХТ, проведённых в период с 1999 по 2011 гг., продемонстрировал увеличение частоты достижения pCR при использовании дозо-уплотнённых режимов, его результаты имеют ряд ограничений. В частности, в анализируемых исследованиях не проводилось разделение пациентов по подтипам РМЖ, а применявшиеся схемы НАХТ существенно различались по составу и дозовым режимам и в настоящее время во многом утратили актуальность. В связи с этим данные о сравнительной эффективности современных антрациклин-таксансодержащих режимов НАХТ с различной интенсивностью в мировой литературе фактически отсутствуют [27]. Таким образом, в настоящее время остаётся недостаточно изученным вопрос о влиянии интенсификации современных антрациклин-таксансодержащих режимов НАХТ на частоту патоморфологических регрессий при различных молекулярно-биологических подтипах РМЖ, включая HER2-позитивный в условиях последующего применения двойной анти-HER2-блокады. Кроме того, лишь некоторые исследования используют в оценке эффективности дозо-интенсивной НАХТ систему RCB, что, как было показано ранее, является актуальным в отношении ЭР+HER2- подтипа. При ТН РМЖ эффективность четырёхкомпонентного режима, включающего 4 курса АС 1 раз в 2 недели с последующим проведением 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с карбоплатином (AUC 1,5-2 еженедельно или AUC6 каждые 3 недели), изучена лишь в нескольких небольших исследованиях [20,28]. Вследствие ограниченного объёма имеющихся данных единый подход к выбору оптимального режима НАХТ до настоящего времени не сформирован.

Таким образом, изучение эффективности и переносимости дозо-уплотнённых режимов НАХТ - 4 ddАС, далее таксановый этап в зависимости от

подтипа РМЖ - является актуальным и чрезвычайно важным как в научном, так и практическом аспектах.

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ) являются важным компонентом противоопухолевого иммунного ответа и рассматриваются в качестве перспективного биомаркера, позволяющего оценивать прогноз заболевания и эффективность проводимого лечения. В состав ОИЛ входят различные популяции иммунокомпетентных клеток, среди которых преобладают Т-лимфоциты, тогда как доля В-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK-клеток) значительно меньше [29]. Активно исследуется все большее число субпопуляций ОИЛ. Ряд крупных ретроспективных анализов показал, что содержание ОИЛ коррелирует с эффективностью НАХТ, в частности, с вероятностью достижения pCR и прогнозом заболевания при TN и HER2+ РМЖ. Значение ОИЛ при ЭР+HER2- РМЖ остаётся менее изученным, а имеющиеся данные о его прогностической роли остаются неоднозначными. Согласно результатам объединённого анализа, включившего 3771 пациента, высокий уровень лимфоидной инфильтрации ассоциировался с более высокой частотой достижения полного патоморфологического ответа после НАХТ независимо от молекулярно-биологического подтипа РМЖ. Вместе с тем влияние ОИЛ на отдалённые результаты различалось: при TN и HER2+ РМЖ высокая степень инфильтрации была связана с улучшением выживаемости, тогда как при люминальных опухолях, напротив, ассоциировалась с менее благоприятным прогнозом. Одним из возможных объяснений данного феномена являются различия в субпопуляционном составе лимфоцитов в опухолевой ткани [30]. Однако в представленных работах проводился анализ только степени инфильтрации опухолевой ткани лимфоцитами, без анализа субпопуляционного состава, что является важным, так как некоторые субпопуляции могут быть ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Вместе с тем в литературе отсутствуют исследования, специально посвящённые оценке взаимосвязи между содержанием и субпопуляционным составом ОИЛ и эффективностью НАХТ исключительно у пациенток с ЭР+HER2- РМЖ. Изучение степени вовлеченности различных

субпопуляций иммунокомпетентных клеток в генерацию иммунного ответа при различных подтипах РМЖ является актуальным и, возможно, в дальнейшем может помочь выделить подгруппы пациентов с ожидаемой высокой эффективностью химиотерапии, у которых объем лечения (например, нео- или адьювантного) может быть сокращен без ущерба эффективности.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения больных ранним и местнораспространенным раком молочной железы различных подтипов за счет проведения дозо-уплотненной неoadьювантной лекарственной терапии.

### **Задачи исследования**

1. Оценить непосредственную эффективность и переносимость дозо-уплотненных режимов НАХТ (4 курса АС 1 раз в 2 недели, далее 4 курса доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> или 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup>) у пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ II-III стадии. Провести сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненных режимов с традиционными режимами НАХТ у пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ II-III стадии.
2. Определить предиктивные факторы достижения RCB 0-I у пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ II-III стадии, получивших дозо-уплотненные режимы НАХТ.
3. Оценить отдаленные результаты лечения пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ II-III стадии, получивших дозо-уплотненные и традиционные режимы НАХТ.
4. Оценить непосредственную эффективность и переносимость дозо-уплотненных режимов НАХТ (4 курса АС 1 раз в 2 недели, далее 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup>+карбоплатин АUC2) у пациентов с ТН РМЖ II-III стадии. Провести сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненных режимов с традиционными режимами НАХТ у пациентов с ТН РМЖ II-III стадии.

5. Определить предиктивные факторы достижения RCB 0 у пациентов с ТН РМЖ II-III стадии, получивших дозо-уплотненные режимы НАХТ.
6. Оценить отдаленные результаты у пациентов с ТН РМЖ II-III стадии, получивших дозо-уплотненные и традиционные режимы НАХТ.
7. Оценить непосредственную эффективность и переносимость дозо-уплотненных режимов НАХТ (4 курса АС 1 раз в 2 недели, далее 4 курса доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> или 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> + трастузумаб+пертузумаб у пациентов с HER2+ РМЖ II-III стадии. Провести сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненных режимов с традиционными режимами НАХТ у пациентов с HER2+ РМЖ II-III стадии, получивших двойную анти-HER2-блокаду.
8. Выявить подгруппы пациентов с HER2+ РМЖ II-III стадии с определенными клинико-морфологическими характеристиками, имеющими наибольшее преимущество от дозо-уплотненной НАХТ, включая экспрессию гормональных рецепторов.
9. Оценить отдаленные результаты лечения пациентов с HER2+ РМЖ II-III стадии, получивших дозо-уплотненные и традиционные режимы НАХТ.
10. Изучить субпопуляционный состав инфильтрирующих опухоль лимфоцитов при различных подтипах РМЖ у пациентов, получающих НАХТ. Выявить значимые популяции и определить пороговые значения субпопуляций лимфоцитов, при которых RCB 0 при ТН РМЖ и RCB 0-I при ЭР+ HER2- достигается с наибольшей и наименьшей частотой.

### **Научная новизна**

Впервые на большом клиническом материале проведен анализ результатов современной дозо-уплотненной НАХТ при различных подтипах РМЖ и сопоставление их с традиционными режимами, а также оценена роль дальнейшей интенсификации лечения ТН РМЖ за счет добавления платины после дозо-уплотненного антрациклин-содержащего этапа. Морфологический ответ

оценивался по системе RCB. Каждый подтип РМЖ проанализирован отдельно, в качестве оценки эффективности лечения выбраны различные конечные точки (RCB 0 при ТН и HER2+ подтипе, RCB 0-I при ЭР+ HER2- подтипе). Также оценены отдаленные результаты (бессобытийная выживаемость, выживаемость без отдаленных метастазов и общая выживаемость). Отдельное исследование, проведенное при каждом молекулярно-биологическом подтипе РМЖ по оценке эффективности современной НАХТ, позволило сделать обоснованные выводы и разработать персонализированную по каждому подтипу тактику лечения. На основании статистической обработки материала были определены клинко-морфологические факторы достижения морфологических регрессий при проведении дозо-уплотненной НАХТ, выявлены подгруппы пациентов, имеющие максимальное преимущество от дозо-уплотненных режимов, а также те, кто не нуждается в эскалации лечения. Впервые проведен полный анализ субпопуляционного состава ОИЛ в первичной опухоли у пациенток с ТН и ЭР+ HER2- РМЖ и оценка взаимосвязи с эффективностью проводимой НАХТ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты позволяют уточнить подходы к проведению НАХТ при различных биологических подтипах рака молочной железы и определить клинко-патологические факторы, которые могут служить основанием для выбора дозо-уплотненных или традиционных режимов химиотерапии. Это, в свою очередь, создаёт предпосылки для более рационального и индивидуализированного планирования лечения. На основании проведенного исследования могут быть сформулированы практические рекомендации по применению дозо-уплотнённой химиотерапии в неoadъювантном режиме, что у определенной когорты пациентов позволит повысить вероятность достижения полного патоморфологического ответа и улучшить отдалённые онкологические результаты, а у другой – избежать избыточной эскалации лечения, избыточной токсичности и дополнительной нагрузки на здравоохранение в случаях, когда

проведение дозо-уплотненных режимов не показано. Более широкое внедрение дозо-уплотнённых режимов в клиническую практику при наличии соответствующих показаний потенциально может способствовать улучшению показателей выживаемости, и, соответственно, снижению смертности от рака молочной железы. Дополнительную ценность работе придаёт оценка иммунного микроокружения опухоли, в частности состава и выраженности опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов в первичной опухоли до начала системного лечения. Анализ данного параметра может рассматриваться как инструмент стратификации риска и предикции ответа на неоадьювантную терапию. Использование этого показателя в клинической практике позволит ещё в большей степени персонализировать выбор лечебной тактики и повысить эффективность проводимого лечения.

### **Методология и методы исследования**

В исследование включено 1585 пациентов, из которых 865 получили дозо-уплотненные режимы, а 720 – стандартные. Эффективность терапия оценивалась в пределах каждого биологического подтипа РМЖ (ЭР+ HER2-, ТН, HER2+) с включением в схемы второго блока НАХТ препаратов, соответствующих подтипу. На первом этапе проводилась оценка эффективности и переносимости дозо-уплотненной терапии в проспективно набранной когорте с последующим ретроспективным сравнением с когортой, получавшей стандартное лечение. Во избежание систематических искажений группы сравнения в пределах каждого подтипа РМЖ были сбалансированы по ключевым клинико-морфологическим характеристикам. Для каждого фрагмента исследования согласно поставленным задачам сформированы статистические гипотезы, обеспечивающие достаточную мощность исследования. Непосредственная эффективность оценивалась по системе RCB. При разных подтипах РМЖ оценивались разные конечные точки (RCB 0 при ТН и HER2+, RCB 0+1 при ЭР+HER2-). Также оценивались отдаленные

результаты – бессобытийная, безметастатическая и общая выживаемость. Все подсчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Эффективность дозо-уплотнённой НАХТ при РМЖ определяется биологическим подтипом опухоли и требует дифференцированного подхода к выбору режима лечения.

2. У пациентов с ТН РМЖ дозо-уплотнённая НАХТ обеспечивает значимое повышение частоты полного патоморфологического ответа, а также улучшение бессобытийной и выживаемости без отдалённых метастазов по сравнению со стандартными режимами, независимо от клинико-патологических характеристик.

3. У пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ преимущество дозо-уплотнённой неoadъювантной химиотерапии реализуется в подгруппе с высокой вероятностью ( $\geq 50\%$ ) попадания в высокий геномный риск, что сопровождается улучшением морфологического ответа и отдалённых результатов лечения.

4. Показатель вероятности  $\geq 50\%$  высокого геномного риска является предиктором эффективности дозо-уплотнённой неoadъювантной химиотерапии и может использоваться для персонализации лечения у пациентов с ЭР+ HER2-РМЖ.

5. У пациентов с HER2-позитивным РМЖ при применении двойной анти-HER2 терапии интенсификация антрациклинового этапа не приводит к улучшению результатов лечения и нецелесообразна.

6. Дозо-уплотнённые режимы неoadъювантной химиотерапии обладают приемлемой переносимостью при высокой относительной дозоинтенсивности, что позволяет рассматривать их как выполнимый и клинически оправданный подход у отобранных групп пациентов.

7. Определение субпопуляционного состава ОИЛ методом проточной цитофлуориметрии не имеет клинической значимости для прогнозирования ответа на лечение на современном этапе.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования апробированы и внедрены в повседневную клиническую практику отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт о внедрении от 10 октября 2025 года). Результаты получены и внедрялись при выполнении научно-исследовательских работ по темам: «Разработка, изучение и внедрение комплекса новых маркеров для диагностики, прогноза, неинвазивной оценки их биологических особенностей и чувствительности к современной таргетной, лекарственной и иммунотерапии» (рег. №АААА-А20-120031090079-6), «Разработка новых подходов персонализированной терапии в программах самостоятельного и комбинированного лечения злокачественных новообразований» (рег. №123021500020-6). Принципы назначения неоадьювантной химиотерапии, выбор ее режима в зависимости от подтипа рака молочной железы, широко освещаются в рамках образовательных программ для ординаторов, аспирантов и практикующих врачей на циклах повышения квалификации. Результаты, выводы и практические рекомендации исследования внедрены в практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (РУССКО; проект на 2026 год).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки), направлению исследований п.

2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)» и п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты исследования получены на большом клиническом материале с включением 1585 пациентов. Каждый подтип РМЖ проанализирован отдельно, в качестве оценки эффективности лечения выбраны различные конечные точки и сформированы отдельные статистические гипотезы. Результаты обработаны с использованием современных методов статистического анализа, включая методы оценки выживаемости, регрессионного моделирования и коррекции систематических различий между группами, что обеспечивает высокую достоверность полученных данных и обоснованность выводов. Опубликованные по теме диссертации научные работы полностью отражают основные положения, методологические подходы и результаты выполненного исследования. Публикации посвящены актуальным вопросам современной онкологии и содержат результаты комплексного анализа эффективности и переносимости различных режимов неoadьювантной химиотерапии при раке молочной железы, а также оценки факторов, ассоциированных с достижением полного патоморфологического ответа и онкологическими исходами лечения. Основные положения работы представлены на научных конференциях в России и за рубежом. Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции с участием отделений противоопухолевой лекарственной терапии №1, 2, 4 отдела лекарственного лечения, отдела онкомамологии, отделения абдоминальной онкологии №5, отделения радиотерапии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий централизованного научно-

клинического лабораторного отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 18 ноября 2025 года.

### **Публикации по теме диссертации**

Материалы исследования изложены в полном объеме в 17 статьях, из них 11 - в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 293 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, анализа и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка условных сокращений и списка литературы, включающего 200 литературных источников. Работа иллюстрирована 80 таблицами и 72 рисунками. Анализ результатов лечения при каждом подтипе вынесены в отдельные главы, так же, как и анализ нежелательных явлений и субпопуляционного состава опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

#### **НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РОЛЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННЫХ РЕЖИМОВ. ЗНАЧЕНИЕ ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ**

Лекарственная терапия является важнейшим компонентом комплексного лечения раннего и местно-распространённого РМЖ. Согласно имеющимся данным, при операбельных формах заболевания (IIA-IIIА стадии) последовательность проведения системного и хирургического лечения не оказывает существенного влияния на отдалённые результаты [31]. Данное положение основано, в частности, на результатах исследования NSABP B-18 (N=1523), в котором не было выявлено различий ни в безрецидивной, ни в общей выживаемости между пациентками, получавшими четыре курса АС до операции или в адъювантном режиме (БРВ: ОР 0,98; p=0,78; ОВ: ОР 0,99; p=0,90) [31]. Вместе с тем экстраполяция этих данных на современную клиническую практику представляется ограниченной, так как исследование было выполнено до деления РМЖ на молекулярно-генетические подтипы, а современных исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось. Изменение алгоритмов лечения и широкое внедрение НАХТ при первично-операбельном РМЖ определенных подтипов (ТН, HER2+) в последнее десятилетие связано с изменением подходов к морфологической оценке ответа на проведенное лечение и формированием концепции пост-неоадъювантной терапии.

#### **1.1 Цели неоадъювантной химиотерапии**

При местно-распространённом первично неоперабельном РМЖ основной задачей НАХТ является достижение операбельности опухолевого процесса. У

пациенток с первично операбельным заболеванием проведение НАХТ позволяет увеличить частоту органосохраняющих вмешательств и улучшить их косметический результат, а также предоставляет возможность оценить чувствительность опухоли к проводимой лекарственной терапии. Результаты патоморфологического исследования после завершения НАХТ позволяют выделить группу больных с благоприятным прогнозом при достижении pCR и определить необходимость проведения дополнительной постнеoadьювантной химио- или таргетной терапии. Существенное значение для развития данной концепции имела опубликованная в 2014 году работа, в которой полный патоморфологический ответ после НАХТ был предложен в качестве суррогатного маркера для прогнозирования отдалённых результатов лечения, включая безрецидивную, бессобытийную и общую выживаемость [14]. В объединённом анализе P. Cortazar, включившем данные 11 955 пациентов из 12 исследований НАХТ, были определены критерии полного патоморфологического ответа, наиболее тесно связанные с отдалёнными результатами лечения, а также установлены молекулярно-биологические подтипы РМЖ, для которых достижение полного ответа имеет наибольшее прогностическое значение. Было показано, что отсутствие остаточной опухоли как в молочной железе, так и в регионарных лимфатических узлах (ypT0ypN0 или ypT0/is ypN0) ассоциируется с более выраженным улучшением бессобытийной выживаемости (БСВ) (для ypT0ypN0: ОР 0,44; 95% ДИ 0,39-0,51; для ypT0/is ypN0: ОР 0,48; 95% ДИ 0,43-0,54) и ОВ (ОР 0,36; 95% ДИ 0,30-0,44 и ОР 0,36; 95% ДИ 0,31-0,42 соответственно), чем эрадикация опухоли только в ткани молочной железы (ypT0/is). В последующих исследованиях, посвящённых неoadьювантной терапии РМЖ, в качестве стандартного определения полного патоморфологического ответа был принят критерий ypT0/is ypN0. При этом частота достижения pCR существенно различалась в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли. Так, для люминальных подтипов данный показатель составлял от 7,5 до 16,2%, при ТН РМЖ – 33,6%, при HER2-позитивных гормон-рецептор-отрицательных опухолях (ЭР-HER2+) – 50,3% на фоне применения трастузумаба и 30,2% без него, а при

люминальном В HER2-позитивном РМЖ (ЭР+HER2+) – 30,9% и 18,3% соответственно. Наиболее выраженная взаимосвязь между достижением pCR и отдалёнными результатами была продемонстрирована у пациенток с ТН РМЖ (БСВ: ОР 0,24; 95% ДИ 0,18–0,33; ОВ: ОР 0,16; 95% ДИ 0,11–0,25), а также при ЭР-HER2+ на фоне терапии трастузумабом (БСВ: ОР 0,15; 95% ДИ 0,09–0,27; ОВ: ОР 0,08; 95% ДИ 0,03–0,22). Таким образом, отсутствие остаточной опухоли в молочной железе и регионарных лимфатических узлах после завершения НАХТ связано с улучшением показателей выживаемости. При этом прогностическая значимость pCR наиболее выражена при агрессивных вариантах РМЖ [14]. Результаты последующего метаанализа 49 исследований, включившего 18 772 пациенток, большинство из которых имели II–III стадию РМЖ, также продемонстрировали тесную связь между достижением полного патоморфологического ответа после НАХТ и снижением риска рецидива заболевания (ОР 0,33; 95% ДИ 0,28–0,39;  $p < 0,001$ ), а также смертности (ОР 0,28; 95% ДИ 0,21–0,36;  $p < 0,001$ ) [18]. Представленные данные свидетельствуют о том, что достижение pCR является одним из ключевых критериев эффективности НАХТ как при первично операбельном, так и при местно-распространённом РМЖ, особенно у пациенток с ТН и HER2+ РМЖ. Данная концепция получила поддержку экспертного сообщества: на конференции в Санкт-Галлене в 2017 году 92,5% экспертов высказались в пользу проведения НАХТ при операбельном ТН РМЖ и 94% – при операбельном HER2+ РМЖ II–III стадии [5].

## **1.2 Способы патоморфологической оценки ответа на неоадьювантную химиотерапию**

Для оценки степени лечебного патоморфоза после проведённой терапии предложено несколько классификаций, отличающихся подходами к интерпретации морфологических изменений в опухоли. В отечественной практике наибольшее распространение получили системы, разработанные Г.А. Лавниковой (1972), Е.Ф. Лушниковым (1977) и Н.А. Краевским (1977). В зарубежных странах также

используются различные шкалы оценки патоморфологического ответа: в Великобритании широко применяется классификация Miller–Payne (1999), тогда как во Франции наибольшее распространение получили системы Chevallier (1993) и Sataloff (1995). Кроме того, в литературе описаны подходы к оценке лечебного патоморфоза, предложенные S. Akashi-Tanaka и соавт. (1996), A.H. Honkoop и соавт. (1998), H.M. Kuerer и соавт. (1998), а также I.C. Smith и соавт. (2000) [32]. В отечественной практике на протяжении многих лет наиболее широко использовалась классификация Г.А. Лавниковой. Первоначально она была разработана в 1973-1976 гг. для гистологической оценки повреждения опухолевой ткани после лучевой терапии для новообразований различной локализации и гистологического строения [32]. Несмотря на имеющиеся достоинства, существующие системы оценки лечебного патоморфоза существенно различаются по используемым критериям и подходам к интерпретации результатов, что ограничивает возможность их унифицированного применения в клинической практике. Кроме того, категория неполного патоморфологического ответа объединяет широкий спектр изменений – от минимального объёма остаточной опухоли до полного отсутствия чувствительности к проведённому лечению; очевидно, что их прогностическое значение принципиально различается. В связи с этим дихотомичное разделение ответа на терапию только на полный и неполный представляется чрезмерно упрощённым. С учётом возрастающего интереса к стратегиям лечения, направленных на остаточную опухоль, особое значение приобретает использование более детализированных прогностических систем оценки. С целью стандартизации оценки остаточной опухоли специалисты M.D. Anderson Cancer Center под руководством W. Symmans разработали систему Residual Cancer Burden (RCB) [33]. Данный критерий основан на комплексной оценке остаточной опухоли с учётом размеров опухолевого ложа (по двум измерениям, отражающим возможную асимметрию и несоответствие между размерами ложа и площадью, занятой опухолевыми клетками), клеточности инвазивного компонента, наличия протокового рака *in situ*, а также количества и размеров метастатически поражённых лимфатических узлов. Расчёт индекса RCB выполняется с

использованием специального калькулятора (Residual Cancer Burden Calculator), размещённого на сайте M.D. Anderson Cancer Center. В зависимости от полученного значения исследуемый случай может быть отнесена к одной из четырёх категорий: RCB 0 (полный патоморфологический ответ), RCB I (минимальный объём остаточной опухоли), RCB II (умеренная остаточная опухоль) или RCB III (значительный объём остаточной опухоли). Клиническая значимость и прогностическая ценность системы RCB были подтверждены в когортном исследовании, включившем 382 пациенток с РМЖ T1-3N0-1 стадий, получавших НАХТ на основе таксанов и антрациклинов. Показатели 5-летней БРВ для групп RCB 0 и RCB I были практически идентичными и составили 92% (95% ДИ 86-96%) и 94% (95% ДИ 88-97%) соответственно. В то же время при наличии более выраженной остаточной опухоли результаты оказались существенно хуже: для RCB II 5-летняя БРВ составила 80% (95% ДИ 59–82%), а для RCB III – 58% (95% ДИ 45-81%). Дополнительно было показано, что класс RCB III ассоциируется с неблагоприятным прогнозом независимо от статуса РЭ/РП, стадии заболевания после НАХТ (урTN) и проведения адъювантной гормонотерапии. Наиболее важным результатом исследования стало то, что в многофакторной модели только класс RCB сохранял независимое прогностическое значение в отношении БРВ (резидуальная опухоль против полного патоморфологического ответа: ОР 2,50; 95% ДИ 1,70-3,69;  $p < 0,001$ ), тогда как возраст пациенток, исходная стадия заболевания, стадия урTN, степень злокачественности и мультифокальный рост утрачивали статистическую значимость [33]. Полученные данные были подтверждены более поздним анализом бессобытийной выживаемости (БСВ) 938 пациентов из исследования I-SPY2, включившего различные подтипы РМЖ высокого риска прогрессирования [34]. Пациенты получали либо стандартную антрациклин-таксансодержащую НАХТ, либо ее комбинацию с различными исследуемыми препаратами. Прогностическое значение класса RCB не зависело от молекулярно-генетического подтипа РМЖ и варианта лечения. БСВ значимо ухудшалась на каждую единицу RCB при любом подтипе РМЖ (ЭР+HER2-: ОР

1,75; 95% ДИ 1,45–2,16; ЭР+HER2+: ОР 1,55; 95% ДИ 1,18–2,05; ЭР-HER2+: ОР 2,39; 95% ДИ 1,64–3,49; ЭР-HER2-: ОР 1,99; 95% ДИ 1,71–2,31) [34].

На конгрессе SABCS 2019 были представлены результаты многоцентрового анализа, объединившего данные около 5100 пациенток, получавших НАХТ в рамках 12 клинических исследований [15,16]. Полученные результаты подтвердили высокую прогностическую значимость индекса RCB независимо от молекулярно-биологического подтипа РМЖ. Среди пациенток с ЭР+HER2- РМЖ полный патоморфологический ответ (RCB 0) был зарегистрирован в 11% случаев, класс RCB I - также в 11%, тогда как RCB II и RCB III выявлялись у 53% и 25% больных соответственно. У пациенток с ЭР+HER2+ РМЖ распределение по классам RCB составило 38%, 20%, 33% и 8%, а при ЭР-HER2+ РМЖ – 69%, 11%, 16% и 4% соответственно. У больных ТН РМЖ полный патоморфологический ответ был достигнут в 43% случаев, тогда как RCB I, RCB II и RCB III регистрировались у 12%, 33% и 11% пациенток соответственно. При всех молекулярно-биологических подтипах увеличение класса RCB сопровождалось ухудшением показателей БСВ, однако выраженность этой зависимости различалась между подтипами (Таблица 1) [8, 9]. Следует отметить, что система RCB позволяет рассматривать остаточную опухоль не как бинарный показатель («полный» или «неполный» ответ), а как непрерывный спектр изменений, имеющих различное прогностическое значение. Именно это преимущество объясняет высокую прогностическую ценность индекса RCB и его широкое внедрение в современные исследования неoadъювантной терапии РМЖ.

Полученные результаты многоцентрового мета-анализа демонстрируют, что прогностическое значение остаточной опухоли после НАХТ существенно различается в зависимости от биологического подтипа заболевания. Если при ЭР+HER2- РМЖ прогноз пациенток с RCB 0 и RCB I близок, то при ТН РМЖ и HER2+ РМЖ наблюдается чёткая зависимость отдалённых результатов от класса RCB. Это подчёркивает необходимость дальнейшей оптимизации лечебной тактики у больных с резидуальной опухолью после завершения НАХТ.

**Таблица 1** – Бессобытийная выживаемость в зависимости от класса RCB при различных подтипах рака молочной железы

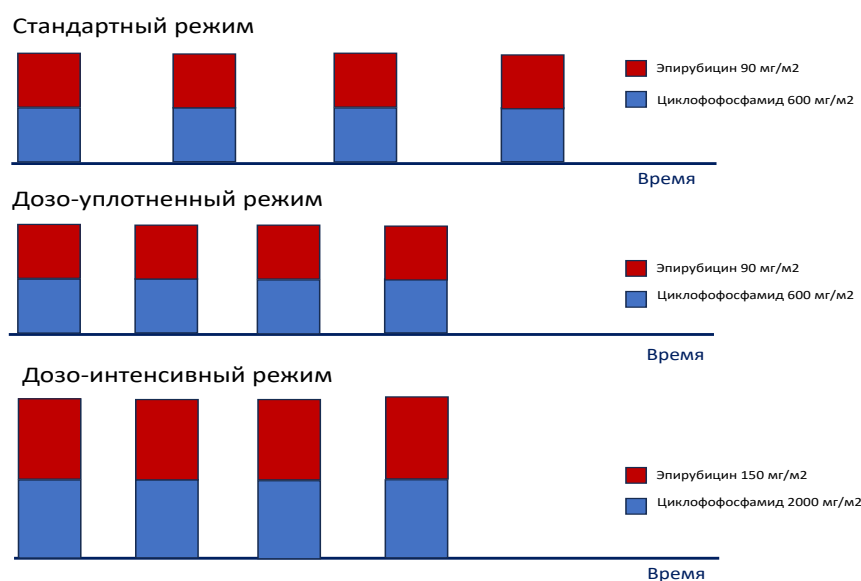
Подтип	Отд. результат	pCR=RCB 0	RCB I	RCB II	RCB III
ТН (N=1774)	Частота (%)	43	12	33	11
	5-л БСВ (95%ДИ)	91 (88-93)	80 (74-86)	66 (62-70)	28 (22-35)
	10-л БСВ (95%ДИ)	86 (81-90)	75 (68-83)	61 (57-66)	25 (19-33)
ЭР-HER2+ (N=478/572)	Частота (%)	69	11	16	4
	5-л БСВ (95%ДИ)	94 (91-97)	85 (76-96)	63 (52-75)	60 (42-86)
	10-л БСВ (95%ДИ)	93 (89-96)	85 (76-96)	63 (52-75)	60 (42-86)
ЭР+HER2+ (N=756/858)	Частота (%)	38	20	33	8
	5-л БСВ (95%ДИ)	94 (91-97)	91 (85-96)	76 (70-82)	54 (40-71)
	10-л БСВ (95%ДИ)	91 (86-97)	83 (75-92)	64 (56-73)	45 (28-70)
ЭР+HER2- (N=1957)	Частота (%)	11	11	53	25
	5-л БСВ (95%ДИ)	88 (83-93)	91 (86-95)	88 (70-83)	71 (67-76)
	10-л БСВ (95%ДИ)	81 (73-91)	86 (80-93)	69 (66-73)	52 (46-59)

БСВ – бессобытийная выживаемость, pCR – pathomorphological complete response (полный патоморфологический ответ), RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ТН – тройной негативный, ЭР – эстрогеновые рецепторы

### 1.3 Роль дозо-уплотненных режимов

Данные *in vivo* показали, что при опухолях, чувствительных к лекарственным препаратам, существует кривая доза-эффект. Уменьшение дозы вдвое во много раз снижает гибель опухолевых клеток. В клинических условиях это означает, что уменьшение дозы химиотерапии может привести к неэффективному лечению [35]. Предполагается, что противоположное происходит при увеличении дозы химиопрепаратов: это повышает количество уничтоженных клеток.

Увеличение доз химиопрепаратов может быть достигнуто двумя способами: увеличением абсолютной дозы препарата на метр квадратный поверхности тела или уменьшением интервалов между введениями. Дозо-уплотненные режимы химиотерапии предполагают укорочение/уменьшение интервалов без увеличения концентрации/дозы препарата в цикле ХТ. При проведении дозо-интенсивных режимов увеличивается разовая доза препарата и уменьшается интервал между курсами (Рисунок 1) [36]. Данный обзор посвящен роли дозо-уплотненных режимов ХТ.



**Рисунок 1** – Схема режимов химиотерапии

Теоретическим обоснованием дозо-уплотнённых режимов химиотерапии служит концепция Norton-Simon, согласно которой эффективность противоопухолевого лечения определяется не только свойствами используемых препаратов, но и скоростью восстановления опухолевой популяции между курсами терапии [37]. Уменьшение интервалов между введениями позволяет ограничить репопуляцию опухолевых клеток и тем самым повысить вероятность достижения максимального противоопухолевого эффекта. Данная гипотеза получила подтверждение как в отдельных рандомизированных исследованиях [22, 25, 38–

40], так и в последующих мета-анализах [26, 41, 42]. Было показано, что применение дозо-уплотнённых антрациклин-содержащих или последовательных антрациклин-таксановых режимов с интервалом 2 недели и обязательной поддержкой Г-КСФ обеспечивает более высокие показатели безрецидивной и опухоль-специфической выживаемости по сравнению со стандартными трёхнедельными схемами. В первом крупном метаанализе, опубликованном в 2010 году и объединившем данные 11 989 пациенток из 10 рандомизированных исследований, также было продемонстрировано улучшение БРВ и ОВ на фоне дозо-уплотнённой химиотерапии, однако наибольший выигрыш наблюдался у больных с опухолями, не экспрессирующими рецепторы эстрогенов[41].

В мета-анализе 2015 года, включившем 8 исследований III фазы с данными 17188 пациентов, были получены те же результаты: дозо-уплотненная ХТ снижала риск смерти (ОР 0,86,  $p=0,0001$ ) и рецидива (ОР 0,84,  $p < 0,0001$ ) по сравнению со стандартной. Однако статистически значимое преимущество в ОВ отмечалось лишь у пациентов с ЭР- опухолями (ОР 0,8,  $p = 0,002$ ), но не у пациентов с ЭР+ РМЖ (ОР 0,93,  $p = 0,25$ ) [42].

Точка в этом вопросе была поставлена в 2019 г. после публикации результатов метаанализа группы EBCSCG, включившего индивидуальные данные 37 298 пациенток из 26 клинических исследований [26]. В рамках данного анализа сравнивались двухнедельные и стандартные трёхнедельные режимы химиотерапии, а также последовательное и одновременное применение антрациклинов и таксанов. Было установлено, что проведение дозо-интенсивной терапии сопровождалось снижением частоты рецидивов РМЖ (10-летний риск 28,0% против 31,4%, ОР 0,86,  $p<0,0001$ ), смертности от РМЖ (18,9% против 21,3%; ОР 0,87,  $p<0,0001$ ), а также общей смертности (22,1% против 24,8%, ОР 0,87,  $p<0,0001$ ). Важно, что улучшение онкологических результатов не сопровождалось увеличением летальности от причин, не связанных с прогрессированием заболевания. Эти данные указывают на отсутствие неблагоприятного влияния дозо-интенсивных режимов на долгосрочную выживаемость вследствие токсичности лечения или интеркуррентных заболеваний. Смертность без рецидива

даже оказалась несколько ниже в группе дозо-интенсивной химиотерапии (10-летний риск 4,1% против 4,6%; ОР 0,88,  $p=0,034$ ), что дополнительно подтверждает благоприятный профиль безопасности данного подхода. Преимущества интенсификации лечения сохранялись независимо от статуса экспрессии рецепторов эстрогенов и других клинико-патологических характеристик опухоли.

Для более детальной оценки был выполнен анализ семи исследований ( $N=10\,004$ ), сравнивавших эффективность одинаковых схем химиотерапии при интервалах между курсами 2 и 3 недели. Средняя еженедельная доза антрациклина (и таксана, если он использовался) в группе дозо-уплотненной ХТ была в 1,5 раза выше, чем в группе со стандартными режимами. Во всех исследованиях пациенты получали антрациклины (минимум три цикла, минимальная суммарная доза 240 мг/м<sup>2</sup> доксорубицина или 360 мг/м<sup>2</sup> эпирубицина), в трех исследованиях ( $n=4109$ ) вторым этапом применялся паклитаксел в дозе 175 мг/м<sup>2</sup>. Г-КСФ назначались всем пациентам в качестве первичной профилактики в группе дозо-уплотненной ХТ. Более высокая плотность лечения ассоциировалась со снижением риска рецидива РМЖ (10-летний риск 24,0% против 28,3%; ОР 0,83;  $p<0,0001$ ). Исключение двух исследований, в которых использовались более низкие дозы антрациклина, чем стандартные в настоящее время, не повлияло на снижение риска (18% без этих исследований против 17% с этими исследованиями, ОР 0,82,  $p<0,0001$ ). Пропорциональное снижение риска было сопоставимо для рецидива, смерти от рака молочной железы (ОР 0,86,  $p=0,0054$ ) и смерти по любой причине (ОР 0,88,  $p=0,007$ ). Различий в смертности, не связанной с РМЖ, практически не отмечалось (18 смертей против 13 в год 0 и 137 против 144 позже).

Полученные данные свидетельствуют о том, что интенсификация химиотерапии путём сокращения интервалов между курсами приводит к снижению долгосрочного риска рецидива и смерти от РМЖ при сохранении благоприятного профиля безопасности [26].

Вместе с тем результаты данного метаанализа следует рассматривать с учётом особенностей включённых исследований. Большинство из них было начато до внедрения молекулярно-биологической классификации РМЖ, в связи с чем

анализ эффективности лечения в отдельных подтипах заболевания не выполнялся. Дополнительным ограничением является использование в ряде исследований режимов химиотерапии, которые в настоящее время практически не применяются в клинической практике, включая одновременное введение антрациклинов и таксанов [39, 40], последовательное назначение антрациклина, таксана и комбинации циклофосфида, метотрексата и 5-фторурацила [39], а также бестаксановых схем [25]).

В последние годы были опубликованы результаты долгосрочного (15-летнего) наблюдения за пациентками из исследования итальянских ученых (Gruppo Italiano Mamella) GIM2 с последовательным назначением антрациклинов и таксанов, что более соответствует современным стандартам лечения [43, 44].

В исследование была включена 2091 пациентка с поражением аксиллярных лимфатических узлов. Пациентки были распределены в четыре группы: q3EC-P (n=545) – эпирубицин и циклофосфамид с последующим паклитакселом каждые 3 недели; q3FEC-P (n=544) – 5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид с последующим паклитакселом каждые 3 недели; q2EC-P (n=502) и q2FEC-P (n=500) – аналогичные режимы, проводимые с интервалом 2 недели. При медиане наблюдения 15 лет мБРВ была значительно выше в группе дозо-уплотненной ХТ (НД, по сравнению с 16,5 лет (ОР 0,77, p=0,0004), 15-летняя БРВ составила 61% и 52% соответственно (ОР 0,77, p<0,001), 15-летняя ОВ - 76% и 69% (ОР 0,72, p < 0,001). У пациенток с ЭР+ опухолями (N = 1611) 15-летняя ОВ достигла 76% в группе дозо-уплотненной ХТ и 71% в группе стандартной. При опухолях с отрицательными эстрогеновыми рецепторами (N = 335) показатели 15-летняя ОВ составили 76% и 63% соответственно. Применение 5-фторурацила не улучшало отдаленные результаты. Таким образом, в крупном исследовании с применением современной адъювантной ХТ с последовательным назначением антрациклинов и таксанов в очередной раз было доказано снижение риска прогрессирования и смерти в группе дозо-уплотненной ХТ. В данном исследовании, как и в предыдущих, пациенты не стратифицировались по подтипам РМЖ, анализ проводился только для групп ЭР+ и ЭР-.

Тем не менее, был проведен эксплоративный анализ эффективности в когорте ЭР+ опухолей для люминального А и В подтипов [45]. Люминальный А подтип определялся при Ki67 < 20% и уровне прогестероновых рецепторов (РП)  $\geq$  20%; люминальный В - при Ki67  $\geq$  20% и/или РП < 20%. В исследовании 412 пациентов были идентифицированы как имеющие люминальный А РМЖ и 638 - люминальный В. При медиане наблюдения 7,9 лет в когортах люминального А и люминального В подтипов БРВ составила 80,8% (95% ДИ 76,4-84,5) и 70,5% (66,5-74,2) соответственно, ОВ - 91,6% (88,2-94,1) и 85,1% (81,7-87,9). При отдельном исследовании эффективности лечения в каждой когорте оказалось, что при люминальном В подтипе польза от дозо-уплотненной ХТ была более выражена как с точки зрения БРВ (ОР 0,72, 95% ДИ 0,54-0,96), так и ОВ (ОР 0,61, 95% ДИ 0,40-0,94) по сравнению с люминальным А (ОР для БРВ 0,89, 95% ДИ 0,59-1,33, ОР для ОВ 0,83, 95% ДИ 0,45-1,54). Таким образом несмотря на то, что анализ носил эксплоративный характер, была показана польза дозо-уплотненной ХТ как при люминальном В, так и при люминальном А подтипе РМЖ [45].

Несмотря на вполне убедительные данные о преимуществе дозо-уплотненных антрациклин-таксансодержащих режимов над стандартными, некоторые исследователи задались вопросом – а не является ли это преимущество следствием того, что в контрольной группе используется субоптимальный режим паклитаксела - один раз в 3 недели, в свое время показавший меньшую эффективность по сравнению с еженедельным режимом или доцетакселом 1 раз в 3 недели [46].

В исследовании PANTHER изучалось влияние плотности проведения последовательной антрациклин-таксановой химиотерапии на отдалённые результаты лечения. Для этого сравнивали режим эпирубицин/циклофосфамид с последующим доцетакселом, назначаемый каждые 2 или 3 недели. В группе дозо-уплотненной ХТ применялся индивидуальный подбор дозы химиопрепаратов в зависимости от наличия или отсутствия токсичности, доза доцетаксела начиналась с 75 мг/м<sup>2</sup> и эскалировалась до 100 мг/м<sup>2</sup> при удовлетворительной переносимости [24, 47]. С 2007 по 2011 гг в исследование было включено 2017 пациентов (в анализ

вошло 2003), которые были рандомизированы на 4 курса эпирубицин/циклофосфамид 1 раз в 2 недели, далее 4 курса доцетаксел 1 раз в 2 недели (ddEC-D) + Г-КСФ и на 3 курса фторурацил/эпирубицин/циклофосфамид 1 раз в 3 недели, далее 3 курса доцетаксел 1 раз в 3 недели (FEC-D). При HER2+ РМЖ параллельно с таксановым этапом назначался Трастузумаб. Включались пациентки высокого риска: с поражением аксиллярных лимфоузлов (N+) или N0, но с опухолями более 2 см, ЭР-, высокой степени злокачественности (G3) или моложе 35 лет. Средний возраст пациентов в исследовании - 51 год, 97% имели поражение лимфоузлов (N+), 80% составили пациентки с ЭР+ опухолями. Запланированную ХТ завершили 83,1% в группе ddEC-D и 94,8% в группе стандартной ХТ. Кумулятивные дозы эпирубина и доцетаксела в экспериментальной группе составили 405 и 334 мг/м<sup>2</sup> соответственно, в контрольной группе – 300 мг/м<sup>2</sup> для обоих препаратов. Кумулятивная доза эпирубина в экспериментальной группе не была связана с БРВ ( $p = 0,133$ ).

При медиане наблюдения в 10,3 года было продемонстрировано, что ХТ ddEC-D достоверно снижает риск рецидива РМЖ (ОР 0,80, 95% ДИ, 0,65–0,98,  $P = 0,030$ ; 10-летняя частота событий 18,6% против 22,3%, абсолютная разница 3,7%. Улучшение БРВ было отмечено во всех подгруппах независимо от экспрессии гормональных рецепторов и HER2, степени G и уровня ki67 ( $\leq 20\%$  и или  $> 20\%$ ). Кроме того, отмечено значимое улучшение БСВ (ОР 0,78, 95% ДИ, 0,65–0,94,  $p = 0,009$ ; 10-летняя частота событий 23,2% против 27,6%, абсолютная разница 4,4%  $\pm$  2,1%) и выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) (ОР 0,79, 95% ДИ 0,64–0,98,  $p = 0,030$ ; 10-летняя частота событий 17,2% против 20,9%, абсолютная разница 3,7%). Разница в ОВ не была статистически значимой (ОР 0,82, 95% ДИ, 0,65–1,04,  $p = 0,109$ ; 10-летняя частота событий 15,1% против 16,6%, абсолютная разница 1,5%) [47]. Таким образом, единственное сравнительное исследование с применением доцетаксела в качестве таксанового этапа продемонстрировало, что проведение дозо-уплотненной ХТ ddEC-D улучшает отдаленные результаты по сравнению со стандартной общепринятой ХТ несмотря на то, что 9% пациентов в экспериментальной группе не завершили ХТ Доцетакселом. Однако за счет чего

повысилась эффективность лечения – dd этапа ЕС или обоих этапов, или за счет увеличения числа курсов – остается неясным.

С учетом того, что дозо-уплотненный режим доцетаксела не является стандартным и общепринятым, интересны результаты однорукавного греческого исследования HE10/10, проведенного Hellenic cooperative oncology group, по оценке отдаленных результатов у пациентов высокого риска, получивших адъювантную терапию по схеме эпирубицин/циклофосфамид 1 раз в 2 недели, далее 4 курса доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели (+Трастузумаб параллельно с таксановым этапом при HER2+ РМЖ) [48]. Критерии высокого риска соответствовали исследованию PANTHER: N+ или N0 и хотя бы одна из следующих характеристик: размер опухоли более 2 см, ЭР-, высокая степень злокачественности (G3), возраст моложе 35 лет. Средний возраст пациентов в исследовании составил 53 года, 64,3% имели поражение лимфоузлов (N+), 75,6% - положительные ЭР в опухоли, то есть популяции в данном наблюдательном исследовании и исследовании PANTHER в целом сопоставимы. При медиане наблюдения 125 месяцев 10-летние показатели БРВ и ОВ составили 78,4% (95% ДИ 75,0-81,5) и 81,7% (95% ДИ 79,0-84,1) соответственно. Для пациенток с ЭР+HER2- РМЖ 10-летняя БРВ составила 81,8% (77,8%–85,9%), ОВ – 83,5% (79,7%–87,5%), при HER2+ РМЖ - 93,1% (88,4%–98,2%), при ТН РМЖ - 78,9% (71,8%–86,8%) и 81,6% (74,8%–89,0%) соответственно [48].

Данные по БРВ и ОВ во всей когорте сопоставимы с показателями выживаемости в рукаве дозо-уплотненной ХТ в исследовании PANTHER, в котором доцетаксел применялся в режиме 1 раз в 2 недели [24,47]. Это может свидетельствовать о том, что при проведении 1го антрациклинового блока в дозо-уплотненном режиме нет необходимости «уплотнять» второй, таксановый этап при условии применения доцетаксела.

Следует отметить, что львиная доля пациентов в исследованиях (до 80%) имели ЭР+ РМЖ, одним из критериев включения в большинство исследований являлся факт поражения аксиллярных лимфоузлов (N+), что позволяло отнести этих пациентов в группу высокого риска. Согласно проведенным поданализам,

выигрыш от дозо-уплотненной ХТ не зависел от экспрессии ЭР и HER2. В последние годы подходы к назначению ХТ при люминальном HER2- РМЖ значительно пересмотрены, сформировано понимание того, что значительная часть пациентов с небольшим объемом поражения лимфоузлов (N1), люминальным А подтипом зачастую не нуждается в проведении всего объема ХТ (антрациклины+таксаны) или же в принципе не нуждается в ХТ, и им может быть назначена только адъювантная гормонотерапия. Кроме того, значительно поменялись подходы к лечению раннего HER2+ РМЖ, возросла роль неоадъювантной ХТ, начиная со стадии T2, а также роль двойной блокады (пертузумаб в исследованиях не применялся, только трастузумаб). В свете формирующихся новых подходов к нео- и адъювантному лечению, а также того факта, что выделения подтипов РМЖ, равно как и поданализов для нео- и адъювантной ХТ отдельно в исследованиях не проводилось, необходимо более четкое понимание того, какая именно категория пациентов нуждается в проведении дозо-уплотненной ХТ, в том числе неоадъювантной, а какая не выигрывает от интенсификации лечения.

#### **1.4 Переносимость дозо-уплотненных режимов**

В одном из первых исследований (CALGB) было показано, что проведение дозо-уплотненной ХТ с плановым профилактическим применением гранулоцит-колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) ассоциируется с меньшей частотой нейтропений, но с большей – анемии [22,38]. В группе дозо-уплотненного введения антрациклинов и таксанов у 23% пациентов регистрировалась анемия 2 степени и более против 3% в группе традиционной ХТ [38].

В исследовании GIM2 ХТ с 2х-недельным режимом дозирования по сравнению с 3х-недельным была связана с повышением частоты анемии 3-4 степени (1,4% против 0,2%,  $p=0,002$ ); повышением трансаминаз (1,9% против 0,4%,  $p=0,001$ ) и миалгий (3,1% против 1,6%,  $p=0,019$ ), но при этом снижением частоты нейтропении 3-4 степени до 14,9% с 44,0%,  $p<0,0001$  (за счет рутинного

использования Г-КСФ). При долгосрочном 15-летнем наблюдении у 1 (0,2%) пациентки отмечено развитие миелодиспластического синдрома, у 1 (0,2%) – острого лейкоза – оба наблюдения в группе дозо-уплотненной ХТ. У 3% пациентов в исследовании развился контралатеральный РМЖ, у 4% - вторые опухоли [23,43].

В исследовании PANTHER негематологические токсические эффекты 3 или 4 степени были отмечены у 52,6% пациентов в группе дозо-уплотненной ХТ и у 36,6% в контрольной группе. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3 или 4 степени в обеих группах были усталость (9,5% против (vs) 2,7% на антрациклиновом этапе, 17,1% vs 9,1% на таксановом, в целом 21,6% vs 10,6% в экспериментальной и контрольной группах), мышечно-скелетная боль (2,6% vs 1,2% на антрациклинах, 11,5-11,4% на доцетакселе, в целом 2,7% и 12,3%) и нейтропеническая инфекция (11,5% в группе ddEC-D, 15,4% в контрольной). В группе ddEC-D отмечена более высокая частота анемии 3-4 степени (гемоглобин < 80 г/л) - 4,6% vs 1,1%, в основном на этапе ddEC: 3,7% vs 0,7% в контрольной группе. Частота нейтропении 3-4 степени была сопоставима в обеих группах (89,8% и 90,9%). Тромбоцитопения 3-4 степени в 2,5 раза чаще отмечалась на антрациклиновом этапе в группе ddEC: 4,1% vs 1,6%. Дозо-уплотненный режим доцетаксела по сравнению с общепринятым стандартным ассоциировался с большей частотой токсичности 3-4 ст: мукозитов (5,6% vs 2,4%), слабости (17,1% vs 9,1%), ладонно-подошвенного синдрома (9,6% vs 1,7%), моторной (1,8% vs 0,6%) и сенсорной (3,3% vs 1,1%) полинейропатией. В ходе последующего наблюдения зарегистрирована одна смерть, которая произошла в контрольной группе и была обусловлена реактивацией вирусного гепатита В. Частота вторых злокачественных новообразований, не ассоциированных с РМЖ, была сопоставимой в обеих группах и составила 18 случаев в экспериментальной группе и 19 – в контрольной. Миелодиспластический синдром или острый миелоидный лейкоз были диагностированы у 5 пациенток: у 3 (0,3%) в группе дозо-уплотненной терапии и у 2 (0,2%) в контрольной группе [24].

В наблюдательном исследовании HE10/10 нежелательные явления отмечены у 22,4% пациентов, наиболее частым явилась нейтропения – 6,56%. Фебрильная

нейтропения 3-4 степени зарегистрирована в 1,96% случаев. Анемия 2 степени отмечалась у 15,56% пациентов, 3 степени – у 0,68%. Частота утомляемости 3-4 степени была существенно ниже, чем в исследовании PANTHER (1,47%, 1-2 степени – 26,13%), как и других нежелательных явлений (ладонно-подошвенный синдром 3 степени – 2,45%, 1-2 степени – 6,36%; мукозиты 3-4 степени – 0,59%, 1-2 степени – 3,71%). При непрямом сопоставлении режим ХТ со стандартным режимом дозирования доцетаксела характеризовался существенно меньшим числом побочных эффектов. В исследовании отмечено 2 нежелательных явления 5 степени во время проведения ХТ: 1 пациент умер от септического шока из-за перфорации кишки, 1 - из-за инфаркта. В отдаленные сроки наблюдения в 1 (0,1%) случае диагностирован миелодиспластический синдром, в 1 (0,1%) – миеломная болезнь, в 37 (3,7%) – другие солидные опухоли [48]

Что касается долгосрочной безопасности, в мета-анализе F. Petrelli и соавт., включившем 17188 пациентов, было отмечено, что дозо-уплотненная ХТ ассоциируется с более высоким риском развития острого лейкоза или миелодиспластического синдрома, однако объединенные относительные риски не достигли статистической значимости ( $p = 0,1$ ) [42]. Исследования с «современной» последовательной антрациклин-таксан содержащей ХТ (GIM2, PANTHER, HE10/10) с периодом наблюдения 10-15 лет подтвердили долгосрочную безопасность дозо-уплотненных режимов: частота миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза составила 0,1-0,3%, в контрольной группе – 0,2% [23,43,47,48].

Суммируя данные по токсичности, дозо-уплотненная ХТ ассоциировалась с большей частотой анемии, усталости, мышечно-скелетной боли и с меньшей – нейтропении (за счет первичной профилактики Г-КСФ). При долгосрочном наблюдении за пациентами в исследованиях увеличения частоты миелодиспластического синдрома/лейкозов не отмечено.

## 1.5 Роль дозо-уплотненных режимов в неоадьювантной химиотерапии

Как уже говорилось ранее, в крупных мета-анализах роль неоадьювантной ХТ отдельно не была оценена, соответственно, в настоящее время имеются очень скудные данные относительно того, увеличивает ли дозо-уплотненная НАХТ частоту полных патоморфологических регрессий по сравнению со стандартной.

Первым рандомизированным исследованием III фазы, оценивающим роль дозо-уплотненной НАХТ, было немецкое исследование AGO-1 [49]; оно включило 668 пациентов, набор которых производился с 1998 по 2002 год. В этом исследовании изучалась эффективность дозо-интенсивного режима эпирубина (150 мг/м<sup>2</sup>) и паклитаксела (250 мг/м<sup>2</sup>) - 4 цикла каждые 2 недели (ddEP) в сравнении 4 циклами эпирубина и паклитаксела в стандартных дозах (90/175 мг/м<sup>2</sup>) каждые 3 недели (EP). Пациенты в когорте ddEP получали филграстим (5 мг/кг) 3-10-й дни каждого цикла. После операции все пациенты получили дополнительно 3 цикла ХТ CMF: (циклофосфамид/метотрексат/фторурацил в дозах, соответственно, 500/40/600 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждого цикла каждые 4 недели). Частота pCR (ypT0/ypTis, pNx) в группе ddEP была значительно выше по сравнению с EP (18% против 10%, p = 0,008) и оставалась значимой при использовании более строгого определения pCR (ypT0, ypN0) - 12% против 6%, p = 0,011. При медиане наблюдения 55 месяцев увеличение pCR в когорте дозо-интенсивной НАХТ транслировалось в увеличение БРВ (76% против 68% через 3 года, 70% против 59% через 5 лет, HR 0,71; 95% ДИ: 0,54-0,92; p = 0,011) и ОВ (90% против 85% через 3 года и 83% против 77% через 5 лет HR 0,83; 95% ДИ 0,69-0,99; p = 0,041). У пациентов в группе ddEP по сравнению с обычным EP наблюдалось значительно больше негематологической токсичности, но схожие показатели нейтропении и инфекций. Частота тромбоцитопении, стоматита, сенсорной нейротоксичности, тошноты и рвоты также была значительно выше [49]. Необходимо отметить, что протестированные в рукаве dd НАХТ разовые дозы

эпирубицина и паклитаксела в настоящее время не используются, поэтому результаты исследования имеют лишь исторический интерес.

Рандомизированное многоцентровое исследование III фазы GeparDuo [50] с 1999 по 2001 год включило 913 пациенток с операбельным РМЖ, которые были рандомизированы на 4 цикла доксорубин плюс доцетаксел (50/75 мг/м<sup>2</sup>) каждые 14 дней с поддержкой филграстимом (ADOC), либо на 4 цикла АС в дозе 60/600 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели, а затем 4 цикла доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели (АС-DOC). Кроме того, все пациенты, независимо от статуса эстрогеновых рецепторов, получали тамоксифен ежедневно одновременно с ХТ до операции. Исследование GeparDuo не смогло продемонстрировать преимущества (в плане увеличения частоты pCR - 7% против 14%) дозоуплотненной НАХТ по схеме ADOC. Однако, ретроспективно, это неудивительно, поскольку 2 режима не только имели разную плотность дозы, но и различались по интенсивности дозы, кумулятивным дозам, количеству химиотерапевтических препаратов и общей продолжительности лечения (8 против 24 недель) [50]. Кроме того, одновременное применение антрациклинов и таксанов в настоящее время не рекомендовано, предпочтение отдается их последовательному назначению.

Prepare - рандомизированное многоцентровое исследование III фазы включило 714 пациенток с 2002 по 2005 год [51]. Целью исследования явилось оценить эффективность дозо-уплотненной дозоинтенсивной НАХТ: 3 цикла эпирубицина (150 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 14 дней и далее 3 цикл паклитаксела в дозе 225 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 14 дней, за которыми следовали 3 цикла ХТ CMF: циклофосфамид/метотрексат/фторурацил (500/40/600 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждого цикла каждые 4 недели) - ddET→CMF. Эту группу сравнивали с 4 циклами стандартной НАХТ эпирубицина/циклофосфамида (90/600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 3 недели с последующими 4 циклами паклитаксела (175 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 3 недели (ЕС→Т). Кроме того, пациенты рандомизировались для получения дарбэпоэтина или его отсутствие. Исследование показало незначительное улучшение БРВ и ОВ в когорте ddET→CMF (3-летняя БРВ 78,8% против 75,8% для ЕС→Т, HR 1,14; 95% ДИ 0,85-1,52; p = 0,37), хотя частота pCR была значимо выше - 18% против 12% (p

= 0,0176). Добавление дарбэпоэтина альфа не повлияло на частоту pCR, однако оно привело к увеличению частоты тромбоемболических событий (3% против 6%;  $p = 0,055$ ) и, по-видимому, ухудшило БРВ [51].

В исследовании EORTC-NCIC-SAKK [52], включившем 448 пациенток в период с 1993 по 1996 год, сравнивалось 6 циклов CEF: циклофосфамид (75 мг/м<sup>2</sup> перорально с 1 по 14 день, эпирубицин 60 мг/м<sup>2</sup> 1й, 8й дни и 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1й, 8й дни) каждые 4 недели с 6 циклами эпирубина/циклофосфамида (120/830 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 2 недели (ddEC). Медиана наблюдения составила 5,5 лет. БРВ и ОВ не различались между группами исследования (БРВ для CEF и EC 34 и 33,7 месяца соответственно,  $p = 0,68$ ), (5-летняя ОВ - 53% против 51%;  $p = 0,94$ ). Исследование не продемонстрировало пользы от увеличения дозировки ЕС по сравнению со стандартной дозировкой CEF у пациентов с местно-распространенным РМЖ [52]. Необходимо отметить, что 5-фторурацил, входящего в схему CEF, в настоящее время не применяется.

В работе Baldini и соавт. 150 пациенток были распределены на две группы, получавшие по три предоперационных цикла режима CEF (циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин 60 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup>) каждые 2 или 3 недели. После операции лечение продолжали шестью циклами химиотерапии с чередованием режимов CEF и CMF (циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup>). Показатели pCR, БРВ и ОВ существенно не различались между двумя группами лечения [53].

Мета-анализ 2020 года включил данные 3724 пациентов из 9 рандомизированных исследований по НАХТ, в том числе описанных выше [27]. Включенные исследования датированы 2003-2013 годами (набор пациентов осуществлялся с конца 1990х годов), 40-69% включенных пациентов имели ЭР+ опухоли, отдельно подтипы РМЖ не выделялись. Пять вошедших в мета-анализ исследований включали пациентов с относительно высокой экспрессией ЭР, в 4х исследованиях более 50% пациентов имели опухоли с отрицательными рецепторами РЭ и РП, поэтому авторы мета-анализа выделили этих пациентов в отдельную группу «с низким уровнем экспрессии ЭР». Частота pCR общей

популяции составила 13,07% (485/3708), при этом в группе дозо-уплотненной ХТ не отмечалось статистически значимого увеличения частоты полных регрессий по сравнению со стандартной ХТ (отношение шансов (ОШ) 1,18,  $p=0,356$ ). В подгруппе пациентов с низким уровнем экспрессии ЭР частота pCR была значимо выше в когорте дозо-уплотненных режимов (ОШ 1,36,  $p = 0,007$ ). Для оценки отдаленных результатов было отобрано 6 исследований ( $N=2750$ ). Объединенный анализ этих исследований показал, что дозо-уплотненные режимы НАХТ несколько улучшают прогноз (БРВ и ОВ), однако различия оказались статистически незначимыми (БРВ: ОР 0,90,  $p=0,095$ ; ОВ: ОР 0,91,  $p=0,160$ ). У пациентов с низким уровнем экспрессии ЭР дозо-уплотненная НАХТ не улучшала прогноз (для БРВ ОР 0,99,  $p=0,897$ ; для ОВ ОР 1,00,  $p=0,975$ ) [27].

Столь неоднозначные данные, как в отдельно взятых исследованиях по НАХТ, так и в мета-анализе, идущие вразрез с крупными исследованиями по адьювантной терапии, можно объяснить «старыми» режимами НАХТ, отсутствием исследований с современными схемами последовательного применения антрациклинов и таксанов с одинаковой продолжительностью лечения, но с разной плотностью дозы, отсутствием информации о HER2-статусе а также тем, что в ряде исследований после операции пациенты дополнительно получали адьювантную ХТ. Очевидно, что необходимы современные исследования по оценке эффективности дозо-уплотненных режимов НАХТ с разделением на подтипы РМЖ и применением схем лекарственной терапии соответственно каждому подтипу.

## **1.6 Неoadьювантная химиотерапия HER2-позитивного РМЖ**

На долю HER2-позитивного РМЖ приходится около 15–25% всех случаев заболевания. Данный вариант характеризуется гиперэкспрессией рецептора HER2/neu либо амплификацией гена HER2, подтверждаемой методами FISH или CISH [54]. В зависимости от экспрессии гормональных рецепторов выделяют два основных подтипа HER2-позитивного РМЖ: люминальный В (ЭР+ и/или ПР+, HER2+) и HER2-позитивный нелюминальный вариант (ЭР-, ПР-, HER2+).

Внедрение в клиническую практику трастузумаба – гуманизированного моноклонального антитела к внеклеточному домену HER2 – стало одним из наиболее значимых достижений в онкологии и в лечении данной категории больных. Применение анти-HER2-терапии позволило существенно улучшить результаты лечения, вследствие чего трастузумаб занял ключевое место в схемах неoadъювантной и адъювантной терапии раннего HER2-позитивного РМЖ.

Консенсус экспертов Санкт-Галлена 2017 года, практически единогласно поддержавших проведение НАХТ при операбельном HER2-позитивном РМЖ II-III стадии, окончательно закрепил данный подход в качестве стандарта лечения, а появление опции пост-неoadъювантной терапии трастузумаб-эмтазином у пациентов с резидуальной опухолью после НАХТ, позволяющей улучшить прогноз у данной категории пациентов, еще более упрочило НАХТ в качестве первого этапа комплексного лечения при HER2+ РМЖ.

Для ЭР+HER2+ РМЖ характерна более низкая частота достижения pCR по сравнению с нелюминальными HER2+ опухолями. Однако прогностическое значение отсутствия pCR при данных подтипах различается. Так, среди пациенток, не достигших полного патоморфологического ответа, 3-летняя БСВ при люминальном HER2-позитивном РМЖ составляет 87%, тогда как при нелюминальном – лишь 53% [55]. Аналогичная закономерность была продемонстрирована и в объединённом многоцентровом анализе исследований НАХТ: частота RCB 0 при ЭР+HER2+ РМЖ составила 38% против 69% при ЭР-HER2+ заболевании, а RCB I – 20% и 11% соответственно. Несмотря на более редкое достижение pCR, показатели 5-летней БСВ у пациенток с RCB 0 и RCB I при люминальном HER2-позитивном подтипе оставались высокими и составили 94% и 91% соответственно, тогда как при нелюминальном варианте – 94% и 85% [16]. Это связано с особенностями биологического течения данных подтипов, проводимой адъювантной эндокринотерапией при ЭР+HER2+ подтипе. Кроме того, результаты молекулярно-генетического профилирования с использованием теста PAM50 показали, что иммуногистохимически определяемый HER2+ РМЖ представляет собой биологически неоднородную группу опухолей. Среди

нелюминальных HER2-позитивных опухолей около 82% относятся к HER2-обогащённому (HER2-Enriched, HER2-E) молекулярному подтипу, для которого характерна высокая активность генов, вовлечённых в сигнальные пути HER2. Подавление этих путей при проведении анти-HER2-терапии приводит к клеточной гибели. В отличие от этого, при люминальном HER2-позитивном РМЖ доля HER2-E подтипа составляет лишь около 54%, тогда как остальные опухоли соответствуют люминальным А или В внутренним подтипам, что во многом определяет особенности их биологического поведения и чувствительности к лечению [56].

В настоящее время проведение НАХТ при HER2-позитивном РМЖ невозможно рассматривать без применения трастузумаба, который является обязательным компонентом лечения и назначается не менее чем на 9 недель в предоперационном периоде. Основанием для внедрения данного подхода стали результаты исследования NOAH, продемонстрировавшего существенное преимущество анти-HER2-терапии. На фоне добавления трастузумаба частота полного патоморфологического ответа увеличилась с 19% до 38%, а показатели 3-летней бессобытийной выживаемости – с 56% до 71% [57].

Дальнейшее повышение эффективности НАХТ при HER2+ РМЖ было достигнуто благодаря внедрению двойной анти-HER2-блокады, включающей комбинацию трастузумаба и пертузумаба. В исследовании NeoSphere добавление пертузумаба к режиму доцетаксел + трастузумаб сопровождалось двукратным увеличением частоты полного патоморфологического ответа [58]. Результаты исследования II фазы TRYPHAENA подтвердили высокую эффективность данного подхода. Частота полного патоморфологического ответа составила 63,6% в группе ТСНР (пертузумаб, трастузумаб, доцетаксел и карбоплатин), 54,7% при последовательном назначении трёх курсов FEC с последующими тремя курсами ТНР и 56,2% при проведении анти-HER2-терапии как на антрациклиновом, так и на таксановом этапах лечения [59]. Основной задачей исследования являлась оценка кардиальной безопасности двойной анти-HER2-блокады у 225 пациенток с HER2-позитивным РМЖ II–III стадии. Было показано, что включение пертузумаба и трастузумаба в состав НАХТ не сопровождалось существенным увеличением

кардиотоксичности. Частота симптоматической систолической дисфункции левого желудочка составила 0% в группе ТСНР и 2,7% в группе FEC-ТНР, а снижение фракции выброса левого желудочка более чем на 10% непосредственно после завершения терапии наблюдалось у 3,9% и 5,3% пациенток соответственно. При последующем наблюдении различий между группами по данным показателям выявлено не было. Вместе с тем исследование позволило сделать несколько важных практических выводов. Во-первых, эффективность режимов ТСНР и FEC-ТНР оказалась сопоставимой, хотя статистическая мощность исследования не предусматривала их прямого сравнения. Во-вторых, добавление двойной анти-HER2-блокады к антрациклиновому этапу не приводило к дальнейшему увеличению частоты полного патоморфологического ответа. Наконец, достижение pCR ассоциировалось с улучшением отдалённых результатов лечения (ОР 0,27), а показатели 3-летней БРВ были сходными во всех группах и составили 90%, 88% и 87% соответственно [60].

Частота pCR после антрациклин-таксан содержащей НАХТ с применением двойной анти-HER2-блокады, по данным разных исследований, достигает 54,7-67% [59–62]. Так, в исследовании TRYRNAENA частота полного патоморфологического ответа составила 54,7% у пациенток, получивших три курса FEC с интервалом 3 недели и последующие три курса доцетаксела в сочетании с трастузумабом и пертузумабом [59,60]. В исследовании TRAIN-2 данный показатель составил 67% после проведения трёх курсов FEC с последующими шестью курсами паклитаксела 1й, 8й дни и карбоплатина 1 раз в 3 недели в комбинации с трастузумабом и пертузумабом [61], В датском исследовании реальной клинической практики DBCG, включившем 215 пациенток, частота pCR достигла 56% после 3-4 курсов ЕС и последующего назначения паклитаксела совместно с двойной анти-HER2-блокадой [62]. В перечисленных выше исследованиях антрациклиновый этап проводился в виде 3-4 курсов 1 раз в 3 недели. Следует отметить, что, несмотря на высокую частоту pCR в исследовании TRAIN-2, такая исключительная продолжительность второго этапа НАХТ (таксан

+ платина + двойная блокада) в клинические рекомендации не включена и в реальной клинической практике неприменима.

Несмотря на доказанные преимущества дозо-уплотненных режимов при раннем РМЖ, их роль в лечении HER2-позитивного подтипа в эпоху современной анти-HER2-терапии остается недостаточно изученной. В частности, неизвестно, приводит ли интенсификация антрациклинового этапа к увеличению частоты патоморфологических регрессий и способна ли она дополнительно повысить эффективность НАХТ при использовании трастузумаба и двойной анти-HER2-блокады. Крупные исследования по изучению эффективности дозо-уплотненной ХТ были инициированы еще до эры трастузумаба, у части пациентов HER2-статус не был известен, и только после 2012 года пациенткам с выявленным HER2+ РМЖ начал назначаться трастузумаб. В исследовании GIM2, о котором говорилось выше [43,44], у 1551 пациенток HER2-статус был отрицательным или неизвестным, а среди 452 пациенток с HER2+ РМЖ химиотерапия в сочетании с трастузумабом была проведена всего 132 пациенткам. При медиане наблюдения 8,1 лет в группе с HER2+ РМЖ, получавшей лечение трастузумабом, значимой пользы от проведения дозо-уплотненной ХТ выявлено не было (ОР для БРВ 0,99; 95% ДИ 0,52–1,89, ОР для ОВ 0,95, 95% ДИ 0,37–2,41) [63]. Данный факт можно объяснить небольшим процентом пациентов, получавших трастузумаб в исследовании. Напротив, «свежий» подгрупповой анализ эффективности в зависимости от подтипа исследования PANTHER, в котором пациенты рандомизировались на 4 курса ddEC-D 1 раз в 2 недели +/- Трастузумаб и на 3 курса FEC-D 1 раз в 3 недели +/- Трастузумаб показал, что в подгруппе HER2+ РМЖ дозо-уплотненная ХТ улучшала выживаемость без рецидива РМЖ независимо от статуса ЭР (положительный: ОР = 0,49, 95% ДИ 0,22–1,08; отрицательный: ОР = 0,62, 95% ДИ 0,28–1,37;  $p$  взаимодействия = 0,71) [64].

Китайские коллеги провели ретроспективное сравнительное исследование, в котором была оценена эффективность дозо-уплотненной и стандартной НАХТ с включением трастузумаба [65]. Включенные пациентки получали НАХТ по схеме эпирубицин+циклофосфамид (ЕС) 1 раз в 2 (N=200) или 3 (N=203) недели с

последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела с трастузумабом (12РТ). Клинико-морфологические характеристики пациентов были сопоставимы. Частота pCR составила 38,4% в группе ddEC и 29,2% в группе со стандартной НАХТ ( $p=0,052$ ). У пациентов с метастазами в лимфатических узлах (N+) частота pCR в лимфоузлах составила 70,9% в группе ddEC и 56,5% - в стандартной ( $p=0,037$ ). После медианы наблюдения в 54,6 месяца в группе дозо-уплотненной НАХТ показатели ВБОМ (ОР 0,49, 95% ДИ 0,19–1,28), БСВ (ОР 0,54, 95% ДИ 0,24–1,21) и выживаемости, специфической для РМЖ, (ОР 0,41, 95% ДИ 0,11–1,51) были лучше, но различия недостоверны. У пациентов моложе 40 лет дозо-уплотненная НАХТ ассоциировалась с улучшением отдаленных результатов - 5-летней ВБОМ (100% vs 75,3%,  $p=0,017$ ) и БСВ (96,9% vs 78,3%,  $P=0,022$ ). Авторы делают вывод, что дозо-уплотненная НАХТ улучшает результаты лечения у пациентов с пораженными лимфоузлами и моложе 40 лет [65]. Очевидным минусом данного исследования является то, что НАХТ проводилась без пертузумаба (с соответствующим уровнем pCR около 30-38%), что на сегодняшний момент расценивается как неоптимальный режим.

Одним из немногих исследований, позволяющих косвенно оценить эффективность дозо-уплотнённой НАХТ в сочетании с двойной анти-HER2-блокадой, является исследование BERENICE [66]. Основной задачей работы была оценка кардиальной безопасности различных антрациклин-содержащих режимов НАХТ при последующем применении трастузумаба и пертузумаба с продолжением анти-HER2-терапии до общей продолжительности 1 год. В исследовании были включены две когорты пациенток. В когорте А использовался дозо-уплотнённый режим - 4 курса с последующим назначением паклитаксела в сочетании с трастузумабом и пертузумабом. В когорте В пациентки получали четыре курса FEC с интервалом 3 недели, после чего проводилась терапия доцетакселом в комбинации с трастузумабом и пертузумабом. Включение в ту или иную когорту производилось по выбору исследователя. Частота сердечной недостаточности III/IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) в обеих когортах была довольно низкой: 1,5% в когорте А и

ни одного в когорте В. Снижение LVEF на  $\geq 10\%$  от исходного уровня или до уровня  $< 50\%$  отмечалось в 6,5% случаев в когорте А и в 2,0% в группе В. Профиль безопасности, включая показатели кардиотоксичности, оказался сопоставимым с ранее опубликованными данными по применению пертузумаба и трастузумаба в комбинации с химиотерапией [59,60]. Частота полного патоморфологического ответа составила 61,8% в когорте А и 60,7% в когорте В. Полученные результаты подтверждают высокую эффективность неоадьювантных режимов на основе двойной анти-HER2-блокады и согласуются с данными других клинических исследований [59–62]. При ЭР+HER2+ подтипе частота pCR составила 51,6% и 57,3% в когортах А и В соответственно, при нелюминальном HER2+ подтипе – 81,5% и 68% соответственно [66].

Пятилетняя БСВ в когортах А и В составила 90,8% и 89,2% соответственно, пятилетняя ОВ - 96,1% и 93,8% [67]. Несмотря на то, что исследование является несравнительным и группы включенных пациентов не уравнивались по исходным характеристикам, обращает на себя внимание примерно одинаковая частота полного патоморфологического ответа в группе дозо-уплотненной и стандартной ХТ, а также сопоставимые показатели выживаемости. Однако, частота pCR при нелюминальном подтипе была численно выше в когорте дозо-уплотненной ХТ (81,5% и 68%), что может быть связано с различными исходными характеристиками пациентов или, собственно, с эффектом самой ХТ.

Суммируя результаты представленных исследований, следует отметить, что влияние интенсификации антрациклинового этапа на эффективность НАХТ в эпоху двойной анти-HER2-блокады остаётся недостаточно изученным. Существующие данные не позволяют сделать однозначный вывод о том, сопровождается ли сокращение интервалов между курсами дополнительным увеличением частоты патоморфологического ответа, особенно у пациенток с нелюминальным HER2+ РМЖ. Очевидно, что необходимы исследования, способные ответить на данный вопрос.

## **1.7 Неoadьювантная химиотерапия тройного негативного рака молочной железы**

Тройной негативный рак молочной железы относится к наиболее агрессивным молекулярно-биологическим подтипам заболевания. Для него характерно отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2, а доля данного варианта составляет около 15-20% всех случаев РМЖ [11, 68]. По своему биологическому поведению это агрессивная опухоль, имеющая, как правило, высокую степень злокачественности и пролиферативную активность клеток, что, в сочетании с ограниченными возможностями лечения, приводит к наихудшему прогнозу среди всех подтипов РМЖ. Известно, что для ТН РМЖ характерны частые и ранние рецидивы: риск отдаленного рецидива в течение 5 лет после постановки диагноза (с максимальным пиком через 2-3 года) почти в три раза выше для данного подтипа по сравнению с другими. Напротив, риск позднего рецидива через 5 лет составляет менее 3% [69, 70]. Морфологически в большинстве случаев ТН РМЖ представлен инвазивной протоковой (неспецифической) карциномой, однако существуют особые гистологические подтипы, такие, как аденокистозный, секреторный низкой степени злокачественности, обладающие иной биологией и благоприятным прогнозом [71,72]. С другой стороны, такой редкий морфологический подтип, как метапластический, характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к ХТ (частота полных регрессий при проведении НАХТ составляет 10-12,5%) [73].

### **1.7.1 Молекулярно-генетические классификации тройного негативного рака молочной железы**

Гетерогенность ТН РМЖ, а также попытки поиска специфической мишени для терапии отражены в нескольких молекулярно-генетических классификациях. Lehman и соавт. - ученые университета Вандербильда, первоначально описали семь подтипов, основанных на определенных кластерах экспрессии генов. Учеными

были выделены базальноподобные подтипы BL1 и BL2, характеризующиеся высокой экспрессией генов пролиферации, иммуномодулирующий подтип (IM), ассоциированный с повышенной экспрессией генов иммунного ответа, люминальный андроген-рецептор-положительный подтип (LAR), мезенхимальный (M) и мезенхимальный стволовоподобный (MSL) подтипы с активацией генов ангиогенеза, а также нестабильный подтип, который не удалось отнести ни к одной из перечисленных категорий [74]. Дальнейшее углубленное изучение профиля экспрессии генов привело к исключению MSL-подтипа, тем самым классификация была модифицирована и стала включать четыре типа: BL1,2, LAR и M [75]. При сопоставлении подтипов Lehman, определенных с помощью профилирования экспрессии генов, и с помощью тестов следующего поколения на основе ПЦР с обратной транскриптазой (RT-PCR), в частности, PAM50, на одних и тех же образцах было показано, что большинство образцов ТН РМЖ были классифицированы как базальноподобный подтип по PAM50 (80,6%). HER2-обогащенный подтип (HER2-E) был вторым по распространенности (10,2%), за которым следовали нормоподобный (4,6%), люминальный В (3,5%) и люминальный А (1,1%) подтипы по PAM50. В подтипе MSL половина случаев были базальноподобными, а другая половина состояла из нормоподобных (27,8%) и люминальных В (13,9%) подтипов. Напротив, подтип LAR в основном состоял из HER2-E (74,3%) и люминальных В (14,3%) подтипов по данным типирования с помощью PAM50 [76].

В 2014 году исследователи из университета Бейлора (Burnstein и соавт.) предложили еще один вариант классификации [77]. На основе экспрессии мРНК и профилирования ДНК на 198 образцах опухолей исследователи выделили следующие четыре отдельных подтипа: LAR, мезенхимальный (MES), базальноподобный иммуносупрессированный (BLIS) и базальноподобный иммуноактивированный (BLIA). При прямом сравнении подтипов Бейлора (Burnstein и соавт.) и Вандербильд (Lehman и соавт.) подтип LAR идентифицировался в обеих классификациях одинаково. Большинство случаев подтипа MES содержали подтипы MSL и M согласно классификации Вандербильд.

Однако между подтипами BL1, BL2 и IM наблюдалось несоответствие в двух классификациях. Опухоли с подтипами BL1 и BL2 распределялись по BLIS и BLIA, тогда как опухоли с подтипом IM были классифицированы как MES и BLIA. ДНК-профилирование помогло разделить подтипы Бейлора на две основные группы: LAR против MES/BLIS/BLIA. Исследователи пришли к выводу, что ТН РМЖ можно классифицировать на четыре отдельных подтипа (LAR, MES, BLIS, BLIA) с разными прогнозами и различной таргетной терапией [77].

Примерно в это же время исследователи из центра Unicancer во Франции сообщили о другом варианте типирования ТН РМЖ [78]. Они выделили три подтипа на 107 опухолевых образцах с последующей их валидацией на 87: С1, люминальный AR - 22,4%; С2, базальноподобный с низким иммунным ответом и высоким содержанием макрофагов М2 - 44,9%; С3, базальноподобный с высоким иммунным ответом и низким содержанием макрофагов М2 - 32,7%. При сравнении бессобытийной выживаемости пациенты с опухолями С3 имели значительно лучший результат по сравнению с С1 или С2. Сопоставление с другими классификациями показало, что в опухолях С1 отмечалась активация люминальных андроген-зависимых сигнальных путей, подобно LAR подтипу в классификациях Вандербильта и Бейлора. Тип С2 состоял из почти чистого базальноподобного рака согласно анализу PAM50. Подтип с низким содержанием клаудина, а также базальноподобный тип выявлены в 26% опухолей С3. Кроме того, активация иммунного ответа, которая связана с низким содержанием макрофагов М2, была обогащена в опухолях С3, что имеет сходство с подтипом IM классификатора Вандербильта или BLIA классификатора Бейлора [78].

Несмотря на существенные различия в методологии и количестве образцов, все три исследования предоставили идентичные доказательства того, что для каждого внутреннего подтипа ТН РМЖ преобладают те или иные внутриклеточные пути передачи сигнала. Хотя основные классифицирующие панели генов и число подтипов различались, в большинстве исследований было выделено четыре основных подтипа: базальный, мезенхимальный, LAR и IM, при этом базальноподобный рак составлял большую долю случаев. Воспроизводимость

данных классификаций также подтверждается исследованиями по типированию РМЖ на основе PAM50, в которых было показано, что ТН РМЖ в 73% представлен базальноподобным подтипом с высокой экспрессией базальных маркеров и генов пролиферации. При этом в 17% ТН РМЖ может быть представлен HER2-обогащенным подтипом, а в 10% - люминальным [56]. С точки зрения персонализации терапии в зависимости от подтипа базальноподобный подтип высокочувствителен к ДНК-повреждающим агентам (таким, как препараты платины), мезенхимальный – к ингибиторам MET, FGFR, mTOR в соответствии с активацией внутриклеточных путей, IM – к иммунотерапии, LAR – к антиандрогенам и ингибиторам PI3K [79].

С практической точки зрения, идентификация данных подтипов с помощью доступных в клинике тестов (предпочтительнее - ИГХ) является весьма актуальной задачей. Ранее экспрессия таких маркеров, как цитокератины 5 и 6 типов (CK5/6), эпидермального фактора роста (EGFR) предложена в качестве маркеров базального фенотипа [80]. В последние годы появляются работы, в которых проводится сопоставление ИГХ-маркеров и молекулярных подтипов. Так, экспрессия андрогеновых рецепторов свидетельствует о LAR подтипе, FOX1C – о базальном, CD8+ - об IM, потеря FOX1C и экспрессия DCLK1 – о MES подтипе [81]. Потерю ИГХ-маркера FOX1C как свидетельство небазального фенотипа предлагается использовать в клинической практике при принятии решения о назначении пост-неоадьювантного капецитабина, так как, согласно поданализу исследования CIBOMA, выигрыш от его назначения отмечался только при небазальном фенотипе [82]. Дальнейшее изучение этого вопроса, внедрение доступных маркеров для идентификации внутреннего подтипа может способствовать индивидуализации терапии, в том числе нео- и адьювантной.

### **1.7.2 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты при тройном негативном раке молочной железы**

Опухолевое микроокружение, в частности инфильтрация опухолевой стромы лимфоцитами (опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами – ОИЛ) как фактор прогноза, чувствительности к проводимому лечению в последнее время находится в фокусе исследований. ОИЛ в настоящее время рассматриваются как надежный прогностический биомаркер противоопухолевого иммунного ответа хозяина при «иммуногенных» подтипах рака молочной железы, особенно при ТН РМЖ. При данном подтипе выраженный иммунный инфильтрат с высоким уровнем ОИЛ может являться предиктором не только ответа на химиотерапию, в том числе и pCR, но, и, как следствие, лучшей выживаемости и снижения частоты отдаленных рецидивов [83–85]. Кроме того, наличие ОИЛ в остаточной опухоли после НАХТ также является прогностическим для улучшения выживаемости без отдаленных метастазов и общей выживаемости [86]. Более подробно данный вопрос будет рассмотрен в соответствующем разделе.

### **1.7.3. BRCA-ассоциированный тройной негативный рак молочной железы**

Гены BRCA1/2 играют центральную роль в поддержании генетической стабильности клетки. Помимо участия в репарации повреждений ДНК посредством механизма гомологичной рекомбинации, они вовлечены в регуляцию клеточного цикла, транскрипции, структуры хроматина и других процессов, определяющих ответ клетки на генетические повреждения [87]. По оценкам, 5–10% РМЖ ассоциированы с мутациями BRCA, а при отягощенном семейном анамнезе – до 20–25% [88]. При ТН РМЖ частота мутаций в генах BRCA (преимущественно BRCA1, реже – BRCA2) достигает 15-25% [89–91]. На молекулярно-генетическом уровне BRCA-ассоциированные опухоли более чем в 60% имеют базальный фенотип [92]. BRCA1-ассоциированные опухоли отличаются высокой

биологической агрессивностью и нередко демонстрируют признаки базальноподобного подтипа. Одной из их ключевых характеристик является геномная нестабильность, возникающая вследствие дефектов системы репарации ДНК, что во многом объясняет повышенную чувствительность к химиотерапии, особенно к ДНК-повреждающим агентам [93]. Потеря функции других генов, участвующих в BRCA1-зависимой гомологичной рекомбинации ДНК, приводящая к дефициту гомологичной рекомбинации (HRD), а также соматические мутации, метилирование BRCA1 и/или потеря гетерозиготности приводит к формированию BRCA1-подобного молекулярного профиля (“BRCA-ness”) при спорадическом ТН РМЖ, что также обуславливает высокую чувствительность к ДНК-повреждающим препаратам (платина и PARP-ингибиторы) [93–95].

Наличие мутации BRCA является фактором риска развития ипси- и контралатерального РМЖ, вторых злокачественных опухолей [96–98], особенно у пациенток моложе 40 лет, что диктует необходимость выполнения риск-редуцирующих хирургических вмешательств.

Что же касается прогноза BRCA-ассоциированного ТН РМЖ, то некоторые исследования свидетельствуют о сопоставимом прогнозе со спорадическим РМЖ и сопоставимых рисках развития отдаленных метастазов [98–100], а некоторые из более современных – даже о лучшей выживаемости в первые годы после постановки диагноза [101,102]. Так, в проспективном когортном Британском исследовании POSH, включившем 2733 пациенток моложе 40 лет, из них – 558 с ТН РМЖ, 136 (24%) – с мутацией BRCA1, было показано, что у носителей мутации ОВ была лучше, чем у неносителей через 2 года после завершения лечения: 95% (95% ДИ 89-97) против 91% (95% ДИ 88-94), ОР 0,59,  $p = 0,047$ ), но не через 5 лет: 81% (95% ДИ 73-87) против 74% (95% ДИ 70-78), ОР 1,13,  $p = 0,62$  или 10 лет: 72% (95% ДИ 62-80) против 69% (95% ДИ 63-74, ОР 2,12,  $p = 0,12$  [101]. Такие результаты ОВ в разных временных точках связаны, скорее всего, с тем, что прогрессирование ТН РМЖ реализуется, как правило, в первые 2 года после завершения первичного лечения, в более поздние сроки свой «вклад» в ОВ вносят вторые злокачественные опухоли. В связи с этим у молодых пациенток необходимо

своевременно планировать риск-редуцирующие хирургические вмешательства в соответствии с возрастом и предпочтениями больной. В целом, по данным исследований, наличие мутации BRCA1 точно не ухудшает прогноз уже развившегося ТН РМЖ, а в некоторых исследованиях даже улучшает его.

#### **1.7.4 Эффективность неоадьювантной химиотерапии тройного негативного рака молочной железы**

В 2007 году был описан так называемый “triple negative paradox” [103]– высокая чувствительность к антрациклин-содержащей НАХТ ТН РМЖ (частота клинического ответа – 85%, патоморфологического – 27%) по сравнению с люминальными подтипами, но при этом, несмотря на химиочувствительность, худшие показатели выживаемости без отдаленных метастазов и ОВ. Также было отмечено, что худшие отдаленные результаты касались пациентов, не достигших полного патоморфологического ответа [103]. Последующие исследования подтвердили, что 20–30% пациентов с ТН РМЖ после НАХТ достигали pCR, который был тесно связан с улучшением БСВ и ОВ [104–106]. Фактически, пациенты с ТН РМЖ, достигшие pCR, имели тот же прогноз, что и пациенты с не-ТН РМЖ [104]. Напротив, в когорте не достигших pCR, пациенты с ТН РМЖ имели значительно худшие отдаленные результаты, чем пациенты с другими подтипами [104]. Последующий мета-анализ Р. Cortazar и соавт. исследований по НАХТ, упоминавшийся выше, подтвердил связь между полным ответом и выживаемостью у пациенток с ТН РМЖ (БСВ: ОР 0,24, 95%ДИ 0,18-0,33; ОВ: 0,16, 0,11-0,25); связь с отдаленными результатами была наиболее сильной по сравнению с другими подтипами, а частота pCR составила 33,6% [14]. Согласно другому крупному мета-анализу, достижение pCR при ТН РМЖ достоверно улучшает 5-летнюю бессобытийную выживаемость до 90% по сравнению с 57% при наличии резидуальной болезни и значимо увеличивает 5-летнюю общую выживаемость до 94% против 75% при отсутствии pCR [18]. По данным мультицентрового объединенного анализа исследований по НАХТ с оценкой патоморфологического

ответа по системе RCB, у пациентов с ТН РМЖ (N=1774) pCR достигается в 43% случаев, RCB I - в 12% , RCB II - в 33%, RCB III - 11%. 5- и 10-летняя БСВ составляют, соответственно, 91% и 86% при полном патоморфологическом ответе, 80% и 75% в группе RCB I, 66% и 61% в группе RCB II и всего 28% и 25% при RCB III [15,16]. Учитывая агрессивную биологическую природу данного подтипа, неудовлетворительные результаты у пациентов даже с минимальной резидуальной опухолью, достижение полного ответа на НАХТ является крайне актуальным.

С 2017 года, когда 92,5% на консенсусной конференции в Сан-Галлене проголосовали «за» [4], НАХТ ТН РМЖ II-III стадии стала стандартом [107–109].

По данным исследований, назначение антрациклин-, циклофосфамид- и таксансодержащей химиотерапии при ТН РМЖ позволяет достичь pCR в 35-45% наблюдений [106,110,111].

В настоящее время оптимальным режимом таксана для адьювантной и неоадьювантной терапии ТН РМЖ после антрациклинового этапа является еженедельный паклитаксел в дозе 80 мг/м<sup>2</sup>. Данный вывод основан на результатах адьювантного исследования ECOG 1199, включившего 4950 пациенток с РМЖ высокого риска (N+ либо N0 при наличии неблагоприятных факторов). После завершения четырёх курсов АС пациентки были распределены на четыре варианта таксан-содержащей терапии: паклитаксел каждые 3 недели, еженедельный паклитаксел, доцетаксел каждые 3 недели или еженедельный доцетаксел. Сравнительный анализ показал преимущество еженедельного введения паклитаксела и применения доцетаксела каждые 3 недели по сравнению со стандартным режимом паклитаксела один раз в 3 недели. При медиане наблюдения 5 лет показатели БРВ составили 81,5% в группе еженедельного паклитаксела и 81,2% в группе доцетаксела каждые 3 недели против 76,9% при стандартном режиме паклитаксела (ОР=1,27; p=0,006 и ОР=1,23; p=0,02 соответственно). По сравнению с еженедельным введением доцетаксела режим доцетаксела 1 раз в 3 недели обеспечивал сопоставимые результаты общей и безрецидивной выживаемости при меньшем числе визитов и более удобном графике лечения [46]. Подгрупповой анализ показал, что наибольший выигрыш от еженедельного

режима паклитаксела наблюдался у больных ТН РМЖ. Так, показатели 10-летней БРВ достигали 69,0%, тогда как при введении паклитаксела 1 раз в 3 недели они составляли 58,7% ( $p=0,032$ ), а в группе доцетаксела – 62,3%. Сходная закономерность была продемонстрирована и для ОВ: 75,1%, 66,6% ( $p=0,094$ ) и 68,7% соответственно [46]. Необходимо также отметить, что, с учетом выраженной токсичности в реальной клинической практике доцетаксел в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> не используется, в подавляющем большинстве случаев доцетаксел применяется в режиме 75 мг/м<sup>2</sup> (то есть с редукцией на 25%). Отдаленные последствия такого подхода при раннем ТН РМЖ не оценивались, поэтому еженедельный режим назначения паклитаксела является наиболее оптимальным вариантом в НАХТ/АХТ.

В исследовании III фазы GeparSepto (GBG 69) оценивалось влияние замены стандартного еженедельного паклитаксела на наб-паклитаксел в составе неоадьювантной таксан-антрациклиновой терапии [112]. В исследование были включены 1206 пациенток, которые на первом этапе лечения получали еженедельный наб-паклитаксел или паклитаксел, после чего всем больным проводили четыре курса эпирубина и циклофосфида. Пациенткам с HER2-позитивными опухолями дополнительно назначались трастузумаб и пертузумаб. Замена паклитаксела на наб-паклитаксел сопровождалась увеличением частоты полного патоморфологического ответа в общей популяции с 29% до 38% (ОШ 1,53;  $p=0,00065$ ). Наиболее выраженное преимущество было продемонстрировано у пациенток с ТН РМЖ, где pCR достигался в 48% случаев против 26% при использовании стандартного паклитаксела (ОШ 2,61;  $p=0,00020$ ). В подгруппе люминального РМЖ достоверных различий по частоте полного ответа выявлено не было. Следует отметить, что повышение эффективности сопровождалось увеличением частоты сенсорной полинейропатии III-IV степени (11% против 3%) [112]. Таким образом, GeparSepto стало первым крупным рандомизированным исследованием, продемонстрировавшим преимущество наб-паклитаксела над стандартным паклитакселом по частоте достижения pCR. Вместе с тем интерпретация полученных результатов требует осторожности, поскольку частота

полного патоморфологического ответа в контрольной группе оказалась относительно невысокой.

В настоящее время данные исследований, посвященных интенсификации антрациклинового этапа НАХТ именно при ТН РМЖ, противоречивы. С одной стороны, крупные исследования и мета-анализы, о которых говорилось выше, продемонстрировали явное преимущество дозо-уплотненных режимов в АХТ, в том числе и у пациентов с отрицательными РЭ, что было экстраполировано на НАХТ [24,26,43,44,47]. С другой стороны, «свежий» подгрупповой анализ эффективности в зависимости от подтипа адьювантного исследования PANTHER, в котором пациенты рандомизировались на 4 курса ddEC-D 1 раз в 2 недели +/- Трастузумаб и на 3 курса FEC-D 1 раз в 3 недели +/- Трастузумаб показал, что в подгруппе ТН РМЖ (N=273) дозо-уплотненная ХТ не улучшала БРВ (ОР = 1,02, p = 0,93) [64]. Столь неожиданный результат можно объяснить субоптимальным режимом таксанового этапа (доцетаксел вместо еженедельного паклитаксела), относительно небольшим числом пациентов с данным подтипом.

Что же касается эффективности дозо-уплотненной НАХТ ТН РМЖ, то данных, увеличивает ли стандартная современная антрациклин-таксан-содержащая ХТ частоту pCR, в литературе немного. Так, в одном из наблюдательных исследований, включившем 494 пациента, которые получали либо дозо-уплотненный режим EC и далее 12 еженедельных введений паклитаксела (ddEC-wP) либо EC 1 раз в 3 недели и далее паклитаксел (EC-wP) было показано, что частота полного патоморфологического ответа в молочной железе (bpCR, ypT0/is) составила 45,3% в группе ddEC-wP и 34,3% в группе EC-wP (p=0,013), а в 251 случае N+ частота полного патоморфологического ответа со стороны лимфатических узлов (LNpCR, ypN0) составила 57,9% в группе дозо-уплотненной НАХТ и 43,7% в группе стандартной НАХТ (P = 0,026). Однако при медиане наблюдения 54 месяца достоверной разницы в БРВ (ОР 0,788, p = 0,288), ВБОМ (ОР 0,709, p = 0,159) и ОВ (ОР, 0,750, p = 0,330) между 2 группами не отмечено [113].

Другое ретроспективное исследование включило 217 пациенток, которые получали дозо-уплотненную (ЕС 1 раз в 2 недели, далее паклитаксел 1 раз в 2 недели, N=80) или стандартную (ЕС 1 раз в 3 недели, далее доцетаксел 1 раз в 3 недели, N=132) НАХТ. Различий в частоте pCR между группами исследования не отмечено (32,8% против 31,3%;  $p = 0,808$ ). Несмотря на то, что частота рецидивов была ниже в группе дозо-уплотненной НАХТ (ОР 0,51, 95% ДИ 0,27-0,95), преимущества в БРВ по сравнению со стандартной НАХТ не выявлено (мБРВ: не достигнуто по сравнению с 56,1 мес.; ОР 0,90, 95% ДИ 0,52–1,53). ОВ также была сопоставима в обеих группах: 3-летняя ОВ 78,8% (95% ДИ 60,9–89,2) в группе дозо-уплотненной по сравнению с 84,3% (95% ДИ 74,8–90,4) в группе стандартной НАХТ. Токсичность 3-й степени была сопоставима в обеих группах [114]. Отсутствие различий в частоте pCR и, как следствие, в отдаленных результатах можно, вероятно, снова объяснить субоптимальным режимом таксанового этапа (доцетаксел или паклитаксел 1 раз в 2 недели вместо еженедельного паклитаксела), особенно с учетом данных предыдущего исследования, показавшего выигрыш в частоте морфологических ответов при применении еженедельного паклитаксела в качестве второго этапа после завершения антрациклинового.

Вопрос о необходимости добавления препаратов платины к паклитакселу в НАХТ ТН РМЖ по-прежнему является дискуссионным. В нескольких рандомизированных исследованиях было продемонстрировано, что включение карбоплатина в состав неоадьювантной терапии ТН РМЖ способствует увеличению частоты полного патоморфологического ответа. Подобный эффект был показан в исследованиях GeparSixto, CALGB 40603 и BrighTNess, где добавление препаратов платины сопровождалось повышением частоты pCR с 37% до 53% ( $p=0,005$ ), с 41% до 54% ( $p=0,0029$ ) и с 31% до 57,5% соответственно [17,115,116]. В исследовании GeparSixto 595 пациентов с ТН и HER2+ РМЖ II-III стадии были рандомизированы на НАХТ паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> еженедельно + непегилированный липосомальный доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup> еженедельно - 18 недель с или без карбоплатина АУС 1,5 (2,0 для первых 329 пациентов) еженедельно. [115] Пациенты с ТН РМЖ (N=315) получали одновременно

бевацизумаб (15 мг/кг внутривенно каждые 3 недели), с HER2+ РМЖ - трастузумаб и лапатиниб (750 мг в день). В группе ТН РМЖ 53,2% пациентов достигли pCR (урT0N) с карбоплатином по сравнению с 36,9% без него ( $p=0,005$ ). При этом увеличение полного ответа транслировалось в увеличение 3х летней БРВ с 76,1% до 85,8% (ОР 0,56,  $p=0,0350$ ), однако достоверной разницы в ОВ не получено. Нужно отметить, что исследование не имело достаточной мощности для оценки выживаемости. Частота нежелательных явлений была существенно выше в группе карбоплатина, чем без него: нейтропения 3-4 степени - 65% по сравнению с 27%, анемия 3-4 степени - 15% по сравнению с <1%, тромбоцитопения 3-4 степени - 14% против <1%, диарея 3-4 степени - 17% и 11% соответственно. Частота гематологических НЯ 3-4 степени снизилась с 82% до 70%, а негематологических НЯ 3-4 степени – с 78% до 59%, когда доза карбоплатина была снижена с АUC 2,0 до 1,5 [115]. Данное исследование является первым, в котором было показано увеличение частоты патоморфологического ответа с трансляцией в выигрыш в 3х летней БРВ при добавлении карбоплатина к антрацикликлин- и таксансодержащей НАХТ. Однако одномоментное применение 3х химиопрепаратов (+бевацизумаб) привело к выраженной гематологической и негематологической токсичности. В настоящее время антрациклины и таксаны назначаются последовательно.

В исследовании CALGB 40603 пациенты с ТН РМЖ II–III стадии (N = 443) были рандомизированы на НАХТ паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> еженедельно 12 недель с карбоплатином АUC6 1 раз в 3 недели 4 цикла или без него, затем 4 цикла ddAC. Кроме того, пациентки также рандомизировались на бевацизумаб 10 мг/кг один раз в 2 недели в течение 9 циклов. Добавление либо карбоплатина (60% против 44%;  $P = 0,0018$ ), либо бевацизумаба (59% против 48%;  $P = 0,0089$ ) значительно увеличило pCR в молочной железе (breastpCR), тогда как только карбоплатин значительно увеличил pCR и в молочной железе, и в лимфоузлах (урT0N0) - 54% против 41%;  $P = 0,0029$ . Аддитивные взаимодействия между двумя препаратами не продемонстрированы. Нейтропения  $\geq 3$  степени и тромбоцитопения были более распространены при применении карбоплатина. Значимой разницы в БРВ выявлено не было, исследование не обладало достаточной мощностью [116].

Исследование BrighTNess было разработано для оценки добавления ингибитора PARP велипариба и карбоплатина или только карбоплатина к стандартной НАХТ и включило 634 пациента с II-III стадией ТН РМЖ, которые были рандомизированы на 3 варианта терапии:

- паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> еженедельно 12 недель плюс карбоплатин АУС6 каждые 3 недели 4 цикла плюс велипариб;
- паклитаксел плюс карбоплатин плюс плацебо велипариба;
- паклитаксел плюс плацебо карбоплатина плюс плацебо велипариба.

Далее все получали 4 цикла АС 1 раз в 2-3 недели. Частота рСР оказалась выше в группе велипариба, карбоплатина и паклитаксела по сравнению с группой, получавшей только паклитаксел (53% против 31%;  $p < 0,0001$ ). Однако преимуществ по сравнению с комбинацией паклитаксела и карбоплатина получено не было: показатель рСР составил 53% и 58% соответственно ( $p = 0,36$ ). Таким образом, добавление велипариба к режиму паклитаксел + карбоплатин не сопровождалось дополнительным повышением эффективности лечения. Токсичность 3 или 4 степени и серьезные нежелательные явления были более распространены у пациентов, получавших карбоплатин, тогда как велипариб существенно не увеличивал токсичность. Наиболее распространенными НЯ 3-4й степени в целом были нейтропения (56%), анемия (29%) и тромбоцитопения (12%) на протяжении всего лечения, а также фебрильная нейтропения (15%) во время сегмента 2го блока НАХТ [17]. При медиане наблюдения в 4,5 года значимое улучшение БСВ было продемонстрировано среди пациентов, получивших комбинацию карбоплатина, велипариба с паклитакселом по сравнению с пациентами, которым был назначен только паклитаксел (ОР 0,63; 95%ДИ 0,43–0,92;  $p = 0,02$ ), различий в БСВ между группами карбоплатин, велипариб, паклитаксел и карбоплатин + паклитаксел не было (ОР 1,12; 95% ДИ 0,72–1,72;  $p = 0,62$ ). Показатели БСВ через 4 года после операции составили 78% (95% ДИ 73,5–83,2) в группе карбоплатин, велипариб и паклитаксел, 79% (95% ДИ 72,9–86,2) в группе карбоплатин, паклитаксел и 69% (95% ДИ 61,3–76,6) в группе только паклитаксела. Анализ подгрупп по статусу мутации BRCA выявил выигрыш в БСВ у пациентов с рСР по сравнению с

пациентами без pCR как у пациентов с мутацией BRCA1/2 (ОР 0,14; 95% ДИ 0,05–0,41;  $p < 0,01$ ), так и без нее (ОР 0,29; 95% ДИ 0,19–0,44;  $p < 0,0001$ ). ОВ существенно не различалась между группами лечения, равно как и частота миелодиспластических синдромов, острого миелоидного лейкоза или других вторичных злокачественных новообразований [20]. Таким образом, это первое исследование, продемонстрировавшее улучшение отдаленных результатов (БСВ) у пациентов при добавлении карбоплатина к стандартной НАХТ.

### 1.7.5 Препараты платины и BRCA-мутация

Традиционно считается, что опухоли с наличием BRCA-мутации высокочувствительны к ДНК-повреждающим агентам, в частности, к препаратам платины, то есть сам факт наличия мутации может являться показанием к добавлению карбоплатина к стандартной НАХТ.

В исследовании GeparSixto был проведен поданализ эффективности в зависимости от наличия или отсутствия мутации BRCA1/2 [117]. Патогенные мутации выявлены в 17,2% (N=50). В группе без карбоплатина частота pCR составила 66,7% для пациентов с мутациями BRCA1/2 и 36,4% для пациентов без них (ОШ, 3,50, 95%ДИ 1,39-8,84;  $P=0,008$ ). Высокая частота pCR, наблюдаемая у носителей мутаций BRCA1/2 (66,7%), не увеличивалась при добавлении карбоплатина (65,4%). Напротив, карбоплатин увеличил частоту ответа у пациентов без мутаций: 55% достигли pCR в группе карбоплатина по сравнению с 36,4% в группе без него (ОШ, 2,14; 95%ДИ 1,28-3,58;  $P = 0,004$ ). Добавление карбоплатина демонстрировало более высокие показатели БРВ у пациентов без мутации BRCA1/2 (85,3%; против группы без карбоплатина - 73,5%, ОР 0,53,  $p = 0,04$ ) [117]. С другой стороны, наличие дефицита гомологичной рекомбинации (HRD) независимо предсказывало pCR (ОШ 2,60,  $p = 0,008$ ) [118]. HRD был выявлен у 70,5% ТН опухолей, из которых 60,3% показали высокий балл HRD без наличия мутации BRCA (Тест Myriad Genetics Inc., Agilent SureSelect Assay). Добавление карбоплатина значительно увеличило частоту pCR с 33,9% до 63,5% в

опухолях с HRD ( $P = 0,001$ ), но лишь незначительно в опухолях без него (с 20,0% до 29,6%,  $P = 0,540$ ; тест на взаимодействие  $P = 0,327$ ). В подгруппе пациентов с высоким показателем HRD, но без мутации BRCA, показатели pCR с карбоплатином также были выше (63,2%), чем без карбоплатина (31,7%; ОШ 3,69, 95%ДИ 1,46–9,37,  $P = 0,005$ ). Показатели БРВ были лучше при добавлении карбоплатина как в опухолях без HRD (ОР 0,44,  $p = 0,086$ ), так и в опухолях с HRD (ОР 0,49,  $p = 0,059$ ) [118].

В подгрупповом анализе исследования BrighTNess не было отмечено различий в pCR между пациентами с мутацией BRCA и диким типом: 51% и 48% соответственно. Влияние карбоплатина различалось в зависимости от BRCA-статуса. У пациенток с герминальными мутациями BRCA частота полного патоморфологического ответа увеличивалась с 41% до 50% после включения карбоплатина в схему лечения, а максимальное значение pCR (57%) было отмечено при применении комбинации карбоплатина, паклитаксела и велипариба. В то же время у больных без мутаций BRCA выигрыш от добавления карбоплатина оказался более выраженным: частота pCR возрастала с 29% до 59%, тогда как дополнительное включение велипариба не сопровождалось дальнейшим улучшением результатов (53%) [17]. На популяции этого исследования выполнено сопоставление когорт 1:2 пациентов с мутацией BRCA1/2 ( $n = 75$ ) и без ( $n = 150$ ) [119]. Группы были сопоставимы по виду лечения, статусу лимфатических узлов, возрасту. Среди хорошо подобранных когорт шансы pCR не были выше у пациентов с мутацией BRCA при добавлении к НАХТ карбоплатина (ОШ 0,24, 95% ДИ 0,04–1,24,  $p = 0,09$ ) или карбоплатина/велипариба (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,10–1,84,  $p = 0,26$ ) по сравнению с группой без мутации. Не было выявлено никаких существенных взаимодействий между группой лечения и статусом BRCA для прогнозирования pCR. При стратификации по статусу BRCA отмечено, что именно у пациентов без мутации (а не с BRCA-мутацией) были более высокие шансы достижения pCR при добавлении карбоплатина (с велипарибом или без него) по сравнению с применением только таксан-антрациклиновой ХТ. Так, при наличии BRCA мутации ОШ для достижения pCR в группе с карбоплатином по

сравнению с группой Т-А составило 1,3 (95%ДИ 0,34-4,6,  $p=0.74$ ), в группе с карбоплатином и велипарибом по сравнению с Т-А – 2,0 (95%ДИ 0,65-6,2,  $p=0,23$ ). У пациентов без мутации ОШ для достижения рСР в группе с карбоплатином по сравнению с группой Т-А составило 5,3 (95%ДИ 1,9-14,7,  $p=0.001$ ), в группе с карбоплатином и велипарибом по сравнению с Т-А – 4,5 (95%ДИ 1,9-11,0  $p=0,23$ ) [119].

Результаты метаанализа, объединившего данные более 2100 пациенток с ТН РМЖ, подтвердили, что включение карбоплатина в состав НАХТ сопровождается значительным увеличением частоты полного патоморфологического ответа – с 37% до 52,1% в общей популяции больных. Вместе с тем среди носителей герминальных мутаций BRCA1/2 ( $n=96$ ) подобного преимущества выявлено не было: рСР был достигнут у 54,3% пациенток в группе стандартной терапии и у 58% при добавлении карбоплатина ( $p=0,615$ ) [19].

С учётом результатов метаанализа и данных исследования BrighTNess препараты платины в настоящее время рассматриваются как один из важных компонентов НАХТ при ТН РМЖ, поскольку их применение сопровождается не только увеличением частоты полного патоморфологического ответа, но и улучшением бессобытийной выживаемости. В то же время значение платиносодержащих режимов у пациенток с герминальными мутациями BRCA1/2 остается предметом дискуссий. Имеющиеся данные не позволяют однозначно утверждать, что включение препаратов платины обеспечивает дополнительное повышение эффективности лечения в данной подгруппе. По этой причине среди экспертов отсутствует единая позиция относительно обязательного использования платины у носителей BRCA-мутаций, а часть специалистов считает стандартные антрациклин-таксановые режимы достаточным вариантом терапии [120].

### **1.7.6 Предикторы эффективности неoadьювантной химиотерапии в зависимости от подтипа тройного негативного рака молочной железы**

Гетерогенность ТН РМЖ предполагает различный ответ на НАХТ в зависимости от внутреннего подтипа. В ретроспективном анализе впервые было показано, что подтип ТН РМЖ может служить независимым предиктором рСР у пациентов, получающих стандартные схемы НАХТ [121]. Проанализировано 130 случаев, которые были ретроспективно классифицированы по подтипам следующим образом: BL1 – 21 пациент, BL2 – 8 пациентов, М – 26 пациентов, IM – 27 пациентов, MSL – 13 пациентов, LAR – 20 пациентов, и неопределенный – 15 пациентов. Для разделения по подтипам была использована классификация Lehman. Схемы лечения между подтипами не различались. Частота рСР во всей когорте составила 28%, при этом отмечены существенные различия по частоте ответов при различных подтипах. Подтип BL1 характеризовался самым высоким уровнем рСР (52%), а подтипы BL2, LAR и MSL имели самые низкие уровни ответа (0, 10 и 23% соответственно) [121]. В другом исследовании с включением 125 пациентов с ТНРМЖ, получавших неoadьювантную терапию антрациклинами и/или таксанами +/- карбоплатин, было показано, что при BL1 подтипе регистрировался самый высокий уровень рСР на фоне ХТ, содержащей карбоплатин (80% против 23% при других подтипах,  $p = 0,027$ ), и самый высокий уровень пролиферации ( $Ki-67 > 50\%$  у 88,2% против 63,7% в других подгруппах по классификации Lehman,  $p=0,02$ ). Напротив, опухоли с подтипом LAR имели самый низкий рСР на всех видах ХТ (14,3% против 42,7% при всех остальных подтипах,  $p = 0,045$  при исключении образцов MSL) и имели самый низкий уровень пролиферации ( $Ki-67 \leq 50\%$  у 71% против 27%,  $p=0,002$ ). При типировании с помощью теста PAM50 LAR опухоли имели HER2-обогащенный или люминальный А подтипы, иммуногистохимически определялась экспрессия андрогеновых рецепторов [122].

Индивидуализация стратегии НАХТ, специфичной для подтипа, определяемого с помощью молекулярного профилирования или суррогатного

ИГХ-типирования, поможет в будущем предсказать пользу от стандартной химиотерапии и – в перспективе - разработать таргетные препараты.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых НАХТ при ТН РМЖ, данные об эффективности четырёхкомпонентных режимов, включающих дозо-уплотнённый антрациклиновый этап и последующее применение паклитаксела в сочетании с карбоплатином, остаются ограниченными и представлены лишь в нескольких исследованиях [17,28,123,124]. Отсутствие единого подхода к выбору оптимальной схемы лечения подтверждается и дизайном современных рандомизированных исследований. Так, в KEYNOTE-522 использовался режим, включавший паклитаксел и карбоплатин с последующим назначением АС/ЕС каждые 3 недели в сочетании с пембролизумабом или без него, тогда как в Impassion031 применялась последовательность еженедельного наб-паклитаксела и дозо-уплотнённого режима АС [125, 126].

В настоящее время активно изучается комбинация иммунотерапии с НАХТ. Успешным исследованием на сегодняшний день является KEYNOTE-522, продемонстрировавшее не только увеличение частоты pCR при добавлении пембролизумаба к НАХТ, но и БСВ и ОВ [125,127–129]. В исследовании KEYNOTE-522 оценивалась эффективность добавления пембролизумаба – моноклонального антитела к рецептору PD-1 – к стандартной НАХТ у пациенток с ТН РМЖ II–III стадии (n=1174). Пациентки были рандомизированы на группы пембролизумаба или плацебо в сочетании с таксан-платиносодержащей НАХТ с последующим антрациклин-содержащим этапом. После операции исследуемая терапия продолжалась в адъювантном режиме до завершения одного года лечения. Уже при первом промежуточном анализе добавление пембролизумаба сопровождалось увеличением частоты полного патоморфологического ответа с 51,2% до 64,8% (p<0,001) [125], при последующем – 63,4% и 56,2% соответственно, выигрыш не зависел от PDL-экспрессии [127]. Помимо повышения частоты полного ответа, применение пембролизумаба обеспечило улучшение БСВ: через 36 месяцев она составила 84,5% против 76,8% в группе контроля (OR 0,63; p<0,001) [127,128]. На дату окончания сбора данных (22 марта 2024 г.) медиана наблюдения

составила 75,1 месяц (65,9-84,0). ОВ через 60 месяцев составила 86,6% в группе пембролизумаб+ХТ по сравнению с 81,7% в группе ХТ (P=0,002). Частота нежелательных явлений  $\geq 3$  степени была ожидаемо высокой в обеих группах и составила 78,0% и 73,0% соответственно, тогда как летальные осложнения наблюдались крайне редко и были зарегистрированы менее чем у 0,5% пациенток. Среди нежелательных явлений особого интереса  $\geq 3$  степени в группе пембролизумаб+ХТ наиболее часто отмечались тяжёлые кожные реакции (3,8%), инфузионные реакции (2,6%) и надпочечниковая недостаточность (1,3%) [125]. Добавление иммунотерапии к НАХТ при раннем ТН РМЖ поддерживается большинством экспертов Сан-Галлена [120]. Однако на сегодняшний момент не утихают дискуссии относительно выбора НАХТ в исследовании (АС/ЕС 1 раз в 3 недели), так как некоторые эксперты считают, что такого же выигрыша в полных регрессиях можно было бы добиться лишь «уплотнив» антрациклиновый этап. С одной стороны, при непрямом сравнении, столь высокой частоты pCR (63,4%) не было продемонстрировано ни в одном исследовании по НАХТ, с другой – в KEYNOTE-522 75% включенных пациентов имели II стадию заболевания [125] с ожидаемыми высокими цифрами ответа на лечение и выживаемостью. Известно, что распространенность процесса может влиять на частоту полных регрессий: например, в исследовании CALGB 40603 частота pCR при II стадии составила 57%, а при III – снизилась до 49% [116].

В настоящее время пембролизумаб не зарегистрирован на территории Российской Федерации при раннем ТН РМЖ, поиск наиболее эффективного режима НАХТ является весьма актуальным.

### **1.8. Подтип со слабоположительной экспрессией эстрогеновых рецепторов (ER-low)**

Обновленные рекомендации Американского общества клинической онкологии/Колледжа американской патологии (ASCO/CAP) от 2020 года определили ЭР-положительный РМЖ как образцы с 1% или более ядер опухоли,

положительных по экспрессии ЭР по иммуногистохимии (ИГХ). При этом было подчеркнуто, что небольшую подгруппу с экспрессией ЭР от 1 до 10% следует определять как ER-low (ЭР-слабоположительный) РМЖ, и в этом случае польза эндокринной терапии (ЭТ) сомнительна [130]. Выделение данной подгруппы поставило перед морфологами и клиницистами целый ряд задач по диагностике и планированию оптимального лекарственного лечения. По данным масштабных когортных исследований, распространенность ER-low РМЖ варьирует от 1,6 до 5,1% [131–139]. Представляют интерес результаты исследования, в котором была выполнена повторная верификация ЭР-статуса опухолей, ранее отнесённых к категории ER-low [131]. После дополнительного анализа 45% таких новообразований были реклассифицированы как ЭР-отрицательные. Полученные данные подтверждались как методом ISH, так и количественной ПЦР. При этом ложноположительное определение экспрессии ЭР чаще выявлялось в материалах core-биопсии, особенно при низком уровне окрашивания (3–10%). В том же исследовании при изучении опухолей с экспрессией ЭР ровно 10% было показано, что они были более низкой степени злокачественности и чаще экспрессировали прогестероновые рецепторы (ПР), чем опухоли с экспрессией ЭР 1–9%, и существенно не отличались от опухолей с экспрессией ЭР 11–30% [131]. Морфологически ER-low подтип чаще имеет протоковой фенотип более высокой степени злокачественности по сравнению с опухолями с высокой экспрессией ЭР (83,5% против 71,4%,  $p = 0,005$ ) [134], характеризуется большим количеством некрозов, высоким ki67, отрицательными ПР [140,141] большим количеством ОИЛ и более высокой патологической стадией N[139]. При тестировании с помощью Oncotype DX Breast Recurrence Score большинство образцов опухолей демонстрируют высокие показатели риска рецидива - Recurrence Score (RS) – 67–97,4% образцов имеют  $RS > 26$  [142]. ER-low подтип характеризуется экспрессией базальных ИГХ-маркеров: FOXC1 (56,7%), SOX10 (36,7%), что коррелирует с экспрессией цитокератинов CK5/6 [133], а при определении «внутреннего» молекулярно-генетического подтипа с помощью теста PAM50 в 82,6% эти опухоли

являются базальными, и только в 4,3% - люминальными [142]. Частота BRCA-мутаций при данном подтипе сопоставима с ТН РМЖ [143].

В плане прогноза ER-low подтипа, данные, полученные из масштабных ретроспективных исследований, говорят об одном: время до локального, локорегионарного рецидива, и время до метастазирования среди HER2-отрицательных больных РМЖ одинаково при РМЖ с низким и отрицательным уровнем ЭР и короче по сравнению с РМЖ с высоким уровнем ЭР [136,137]. По данным корейского ретроспективного исследования самый высокий показатель 5-летней БРВ наблюдался у пациентов в когорте с высокой экспрессией ЭР и HER2- (94,0%), а самые низкие и в целом сопоставимые показатели - у пациентов в когорте ТН (81,3%) и ER-low подтипов (85,7%) [136]. По данным мета-анализа ретроспективных исследований, пациенты с ER-low РМЖ имели статистически значимо худшую БРВ (объединенное ОР 1,85; 95%ДИ 1,35-2,54) и ОВ (объединенное ОР 2,36; 95% CI 1,35-3,86) по сравнению с пациентами с РМЖ с положительным уровнем ЭР, тогда как не было выявлено никаких различий между подгруппами с низким уровнем ЭР и с отрицательным уровнем ЭР (объединенное ОР для БРВ 1,09; 95%ДИ 0,93-1,26, для ОВ 0,16; 95% ДИ 0,98-1,38) [144]. Что касается чувствительности к ХТ и эффективности НАХТ, то на основании данных мета-анализа 7 исследований по НАХТ объединенная частота pCR при ER-low подтипе составила 24,8% и была значимо выше, чем при высоком уровне ЭР - 8,3% (ОШ 3,25, 95%ДИ 1,85-5,71). Объединенная частота pCR для РМЖ с отрицательным ЭР составила 30,8% и статистически не различалась по сравнению с объединенным показателем pCR для группы пациентов ER-low (ОШ 1,37; 95%ДИ 0,83-2,22) [144]. Интересно, что в одном из исследований, вошедших в данный мета-анализ, была определена пороговая экспрессия ЭР на уровне 9,5%, ниже которой pCR был бы вероятен [145]. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями, не вошедшими в мета-анализ: частота pCR при ER-low сопоставима с ТН РМЖ (49,2% и 51,3%,  $p = 0,808$ ) и существенно выше, чем при высоких ЭР [146,147].

Все вышеперечисленное свидетельствует в большей степени о том, что ER-low подтип биологически и прогностически относится к ТН, лишь формально оставаясь люминальным подтипом. Поэтому важным и вызывающим большие сомнения является вопрос, нужна ли этим пациентам адъювантная ЭТ. Данные исследований на сегодняшний момент весьма противоречивы. В 2011 году группа исследователей раннего рака молочной железы (EBCTCG) провела метаанализ для определения взаимосвязи между уровнем экспрессии ЭР и снижением риска рецидива при использовании 5-летнего адъювантного тамоксифена [148]. Результаты показали значительное преимущество от тамоксифена (ОР ± стандартная ошибка  $0,67 \pm 0,08$ ) даже для пациентов с погранично ЭР-положительным РМЖ (10-19 фмоль/мг белка) [148]. Тем не менее, несколько ретроспективных исследований не подтвердили этот вывод. В ретроспективном исследовании, охватившем 9639 больных ранним РМЖ, не было обнаружено статистически значимых различий в частоте рецидивов между пациентами с ER-low и ЭР-отрицательными новообразованиями (19,4%;  $p=0,5$ ). Однако у пациентов, которым проводилась эндокринотерапия, риск рецидива оказался выше при экспрессии ЭР 1-10%, чем при уровне ЭР  $\geq 10\%$  (17,7% и 7,7% соответственно;  $p=0,02$ ); и, самое главное, – не было существенной разницы в частоте рецидивов между группами пациентов, которые получали и не получали ЭТ [149]. Согласно данным другого исследования, показатели 5-летней БРВ и ОВ у пациентов с ER-low опухолями были сопоставимы с таковыми при ЭР-отрицательном РМЖ вне зависимости от проведения эндокринотерапии [150]. В дальнейшем отсутствие убедительных преимуществ ЭТ в данной группе было продемонстрировано и в крупном метаанализе, объединившем результаты более чем 16 тысяч наблюдений. Этот метаанализ показал, что пациенты с ранним РМЖ и экспрессией ЭР от 1 до 9% не получили существенного преимущества в выживаемости от ЭТ ( $p = 0,684$ ), как и пациенты с ЭР-РМЖ, которые получали ЭТ ( $p = 0,145$ ). Но в целом, пациенты с ER-low РМЖ показали лучший общий прогноз, чем пациенты с экспрессией ЭР  $< 1\%$  [151]. Напротив, недавнее исследование показало, что ЭТ коррелировала с увеличением специфической выживаемости при раке молочной железы у

пациенток с ER-low подтипом. При этом не наблюдалось существенной разницы в специфической для РМЖ выживаемости между пациентками, получавшими ЭТ 2–3 года и >3 лет [152]. В 2024 году на конгрессе ASCO были представлены результаты ретроспективного анализа крупной базы данных США National Cancer Database (NCDB) [153]. Среди 7956 пациентов с ER-low РМЖ ЭТ не проводилась у 41%. ОВ составила 94,3% (95% ДИ 93,8–94,9%) через 2 года и 87,6% (95% ДИ 86,5–88,7%) через 4 года. В нескорректированном анализе пропуск ЭТ был связан с худшей ОВ (ОР 1,40, 95% ДИ 1,19–1,65,  $p < 0,001$ ). При уравнивании характеристик возраста, балла коморбидности, года постановки диагноза, ПР, HER2 и стадии скорректированный эффект пропуска ЭТ на ОВ составил ОР 1,22 (95% ДИ 1,00–1,48,  $p = 0,05$ ). Учитывая, что оценка ОВ проводилась в годы пандемии, при этом 1/3 смертей произошла в течение первого года наблюдения, был проведен анализ чувствительности для анализа пациентов, которые выжили год и более после операции. В этом анализе скорректированный эффект пропуска ЭТ на ОВ составил 1,24 (95% ДИ 1,02–1,51,  $p = 0,03$ ). При этом у пациентов с pCR после НАХТ отказ от ЭТ не увеличивал риск смерти: ОР смерти составило 1,06 (95% ДИ 0,62–1,8), а при наличии резидуальной опухоли относительный риск при назначении ЭТ увеличивался на 27% (ОР 1,27, 95% ДИ 1,01–1,58) [153].

Назначение адьювантной ЭТ должно решаться индивидуально с учетом конфликтующих данных исследований, пользы и качества жизни. Возможность стратегии деэскалации ЭТ была предложена в недавнем анализе, который показал, что не было значительной разницы в БРВ между пациентами, получавшими адьювантную ЭТ 2–3 года и 5 лет (ОР 0,82, 95% ДИ 0,51–1,33,  $p = 0,43$ ), что указывает на то, что краткосрочная ЭТ в течение 2–3 лет может быть альтернативой для пациентов с РМЖ с низким уровнем ЭР [154].

Учитывая редкость данного подтипа, отсутствие единого мнения о тактике лечения, оптимальной схеме НАХТ (АС 1 раз в 2 или 3 недели, с препаратами платины или без), неясной роли дозо-уплотненных режимов необходима оценка современной НАХТ при ER-low РМЖ в отдельном исследовании.

## 1.9 Неoadьювантная химиотерапия люминальных подтипов рака молочной железы

На долю ЭР+HER2- РМЖ приходится до 70% среди всех выявленных случаев [4, 155]. Терапевтические подходы, а именно показания к проведению ХТ и ее объем, при самом распространенном подтипе РМЖ вызывают наибольшее число дискуссий и противоречий ввиду его гетерогенности. Очевидно, что прогноз при ЭР+ HER2- РМЖ определяется не только химио-, но и гормоночувствительностью опухоли. Несмотря на значительный прогресс в лечении ЭР+HER2- РМЖ и применение комплексного подхода, включающего химиотерапию, гормонотерапию и, при наличии показаний, таргетную терапию, у части пациенток в дальнейшем развивается прогрессирование заболевания. По данным различных исследований, риск возникновения отдалённых метастазов сохраняется примерно у 20-30% больных, причём у пациенток с клинико-патологическими признаками высокого риска рецидив чаще всего реализуется в течение первых лет адьювантной гормонотерапии [7, 156]. Это определяет необходимость поиска подходов, позволяющих повысить эффективность нео- и адьювантного лекарственного лечения у данной категории больных.

В современной клинической практике при проведении НАХТ наиболее широко применяются последовательные антрациклин-таксановые режимы, тогда как в адьювантном лечении возможно использование как антрациклин-содержащих, так и безантрациклиновых схем. У больных люминальным HER2-негативным РМЖ основными показаниями к назначению предоперационной химиотерапии являются местно-распространённое заболевание и необходимость повышения вероятности выполнения органосохраняющей операции [5, 12]. При люминальном HER2-негативном подтипе полный патоморфологический ответ достигается относительно редко: его частота варьирует от 7,5% при низкой степени злокачественности опухоли (G1) до 16,2% при G3. [14]. Тем не менее, в отличие от ТН и HER2+ РМЖ, отсутствие pCR у данной категории пациентов в значительно меньшей степени отражается на прогнозе заболевания [14]. Подобная

закономерность может быть обусловлена не только биологическими особенностями течения заболевания, высокой гормональной чувствительностью опухоли и последующим проведением адъювантной гормонотерапии. Вероятно, дополнительное значение имеет и тот факт, что при ЭР+HER2- РМЖ неполный патоморфологический ответ, соответствующий классу RCB I, ассоциируется с благоприятным прогнозом, который по своим показателям во многом сопоставим с прогнозом пациенток, достигших полного патоморфологического ответа (RCB 0). Так, при достижении RCB I показатели 3-летней и 5-летней БСВ составляют 96% и 90%, а при RCB 0 – 95% и 93% соответственно, что свидетельствует о сопоставимом прогнозе в обеих группах. В то же время при наличии остаточной опухоли, соответствующей классам RCB II и RCB III, отмечается ухудшение результатов: показатели БСВ снижаются до 87% и 76%, а также до 72% и 53% соответственно [15, 16]. С учётом этих данных представляется обоснованным оценивать эффективность НАХТ при ЭР+HER2- РМЖ с использованием системы RCB, рассматривая в качестве благоприятного результата лечения не только достижение RCB 0, но и класс RCB I.

В настоящее время для определения показаний к ХТ, в том числе и НА, применяются геномные тесты. Oncotype Dx и MammaPrint, обычно используемые для принятия решения об адъювантной ХТ при ЭР+ РМЖ, изучаются и в неоадъюванте. Накоплена доказательная база по соответствию профилей экспрессии генов, полученных из предоперационных биопсий, хирургическим образцам [157,158] и их способности потенциально предсказывать ответ на неоадъювантную системную терапию [159–163]. В данных исследованиях показано, что RS по Oncotype Dx выше 25 ассоциируется с более высоким уровнем pCR. В одном из исследований частота pCR у пациентов с RS >25 составила 21% против 5% у пациентов RS <25 ( $p = 0,09$ ), при этом в группе RS<25 pCR был достигнут только у пациентов с RS от 21 до 25. В многофакторном анализе только RS был значимо связан с pCR (ОШ 1,07, 95%ДИ 1,01–1,12,  $p = 0,01$ ) [162]. В другом исследовании - WSG ADAPT - RS, полученный на предоперационных биопсиях, был предиктором pCR [163]. Хотя показатели pCR были низкими в целом, у

пациентов с  $RS > 25$  наблюдался значительно более высокий показатель pCR, чем у пациентов с  $RS \leq 25$  (16,1% против 7,2%,  $P=0,006$ ). Эта разница была наиболее очевидна среди пациентов в пременопаузе (17,2% против 4,8%,  $P=0,03$ ), тогда как разница среди пациентов в постменопаузе была незначительной (15,2% против 12,2%,  $P=0,8$ ) [163]. Исходя из этого, при высоком RS, определяемом на материале биопсии, вариантом первого этапа комплексного лечения может быть именно НАХТ, особенно если для улучшения результатов хирургического вмешательства требуется понижение стадии опухоли или аксиллярных лимфоузлов. Геномные тесты доступны не во всех странах, имеют высокую стоимость, поэтому предпринимаются попытки разработать модель для предсказания вероятности попадания в  $RS > 25$  или 26 на основании ИГХ-характеристик. S. Yamamoto и соавт. разработали подобную модель на японских пациентах, используя такие показатели, как ЭР, ПР, HER2, ki67. При показателе вероятности  $\geq 50\%$  точность, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность составили 90,5%, 72,2%, 94,8%, 76,4% и 93,5% соответственно [164].

Выигрыш от дозо-уплотненной НАХТ у пациенток высокого геномного риска отдельно не оценивался. Упомянутые ранее исследования, как и мета-анализ, по дозо-уплотненной АХТ продемонстрировали выигрыш независимо от экспрессии ЭР, то есть в том числе и в группе ЭР+ опухолей [24, 26, 43, 44, 47]. Обновленные в 2025 году результаты исследования CALGB 9741 [22] с 12-летней медианой наблюдения также свидетельствуют о том, что дозо-уплотненная АХТ улучшает БРВ в общей популяции исследования на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,66–0,90) и ОВ на 20% (ОВ 0,80, 95% ДИ, 0,67–0,95); преимущества были отмечены для подгрупп с ЭР+ и ЭР- РМЖ без значимого взаимодействия между группой лечения и статусом ЭР [165]. Тем не менее, большие сомнения вызывает польза НАХТ при опухолях низкой степени злокачественности, люминального А подтипа, который характеризуется низкой чувствительностью к ХТ.

В исследовании GIM2 (сравнение ЕС/FECdd-ddP с ЕС/FEC-P 1 раз в 3 недели) был проведен эксплоративный анализ эффективности в когорте ЭР+ опухолей

(N=1050) для люминального А и В подтипов [45]. Люминальный А подтип определялся при Ki67<20% и уровне прогестероновых рецепторов (РП)  $\geq 20\%$ ; люминальный В - при Ki67 $\geq 20\%$  и/или РП<20%. В исследовании 412 пациентов были идентифицированы как имеющие люминальный А и 638 - люминальный В подтипы. При медиане наблюдения 7,9 лет в когортах люминального А и люминального В подтипов БРВ составила 80,8% (95% ДИ 76,4-84,5) и 70,5% (66,5-74,2) соответственно, ОВ - 91,6% (88,2-94,1) и 85,1% (81,7-87,9). При исследовании эффективности лечения в каждой когорте оказалось, что при люминальном В подтипе польза от дозо-уплотненной ХТ была более выражена как с точки зрения БРВ (ОР 0,72, 95% ДИ 0,54–0,96), так и ОВ (ОР 0,61, 95% ДИ 0,40–0,94) по сравнению с люминальным А (ОР для БРВ 0,89, 95% ДИ 0,59–1,33, ОР для ОВ 0,83, 95% ДИ 0,45–1,54). Таким образом несмотря на то, что анализ носил эксплоративный характер, была показана польза дозо-уплотненной ХТ как при люминальном В, так и при люминальном А подтипе РМЖ [45].

В исследовании PANTHER (сравнение ddEC-ddD с индивидуальным подбором дозы со стандартным FEC-D) также был проведен анализ эффективности АХТ в зависимости от подтипа [64]. Поскольку на выживаемость пациентов с ЭР+ РМЖ влияет в том числе и адъювантная ЭТ, данные по назначенной ЭТ в исследовании были собраны и проанализированы. Всего в исследовании 1579 пациентов имели ЭР+ РМЖ, у 1561 имелась информация о назначенной ЭТ. В течение первых пяти лет после операции 35% получали тамоксифен с овариальной супрессией (ОС) или без нее, 36,5% - ингибиторы ароматазы (ИА) с или без ОС, 27,8% получали как тамоксифен, так и ИА, тогда как 0,5% получали только ОС. ОС обычно рекомендовали пациентам на 5 лет, которые оставались в пременопаузе после ХТ (24,8% всех пациентов в пременопаузе на момент постановки диагноза). Выбор ЭТ и использование ОС были сбалансированы между двумя группами лечения, что является принципиальным для трактовки отдаленных результатов. Среди этих пациентов ddEC-ddD улучшила, но статистически незначимо, БРВ по сравнению с группой стандартного лечения (ОР 0,83, 95% ДИ 0,65–1,05,  $p = 0,12$ ) и ОВ (ОР 0,86, 95% ДИ 0,64–1,16). В абсолютных цифрах выигрыш в 10-летней

БРВ составил 2,8% (20,9% против 18,1%). В популяции пациенток с ЭР+ РМЖ не было обнаружено взаимодействия между менопаузальным статусом и рукавом лечения, при этом пропорциональное снижение риска от ddEC-ddD по сравнению со стандартной ХТ было аналогичным у пациенток в пременопаузе (ОР 0,71, 95% ДИ 0,51–1,00,  $p = 0,052$ ) и постменопаузе (ОР 0,81, 95% ДИ 0,58–1,13,  $p = 0,22$ ;  $p$  взаимодействия = 0,58). Эффект от дозо-уплотненной ХТ не нивелировался с увеличением времени наблюдения [64].

Таким образом, поданализы крупных адъювантных исследований для люминального подтипа демонстрируют преимущество дозо-уплотненных режимов над стандартными. Данных по эффективности современной дозо-уплотненной НАХТ по сравнению со стандартной при данном подтипе нет, что требует проведения отдельного исследования.

Таким образом, изучение эффективности и переносимости дозо-уплотненных режимов НАХТ - 4 ddAC, далее таксановый этап в зависимости от подтипа РМЖ является актуальным и чрезвычайно важным как в научном, так и практическом аспектах.

### **1.10 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты при раке молочной железы**

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ) – это иммунные клетки, которые проникают в микросреду опухоли и играют важную роль в реализации противоопухолевого ответа. ОИЛ при РМЖ в основном состоят из клеток CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), CD4<sup>+</sup> (Т-лимфоциты-хелперы), FOXP3<sup>+</sup> (регуляторные Т-лимфоциты) и CD19<sup>+</sup> (В-лимфоциты) и реже - из клеток CD56<sup>+</sup> (НК-клетки, естественные киллеры). Большинство ОИЛ расположено в стромальной области, непосредственно прилегающей к опухоли, и называются стромальными ОИЛ (сОИЛ). Меньшая часть находится внутри самой опухоли, и поэтому их называют интратуморальными ОИЛ (иОИЛ) [166].

В 2014 году международной рабочей группой по изучению ОИЛ были сформированы комплексные рекомендации по стандартизации оценки ОИЛ при РМЖ [166]. Для обеспечения согласованности в различных исследовательских и клинических условиях рекомендации предоставили четкие указания по стандартизованной и воспроизводимой оценке ОИЛ. Основным оцениваемым параметром рекомендовано использовать именно сОИЛ в связи с их большей многочисленностью, заметностью на предметных стеклах и воспроизводимостью. Другие параметры, такие как иОИЛ, могут оцениваться факультативно [166]. Содержание сОИЛ и иОИЛ может иметь прогностическое и предиктивное значение при РМЖ, хотя клиническая значимость, описанная для обоих типов ОИЛ, различается [167]. Так, в одной из работ при люминальном подтипе иОИЛ, но не сОИЛ явились независимым предиктором pCR, в то время как при ТН РМЖ и сОИЛ, и иОИЛ были предикторами pCR, а при HER2+ РМЖ ни тот, ни другой подтип ОИЛ не предсказывал pCR [167].

Одной из основных опорных работ по изучению предиктивного и прогностического влияния ОИЛ явилось исследование Denkert С. и соавт [30]. Был включен 3771 пациент с РМЖ, получавших НАХТ в 6 рандомизированных исследованиях, проведенных Немецкой группой по РМЖ, у которых были оценены core-биопсии на предмет сОИЛ стандартизованными методами в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы. Было выделено 3 группы: с низким содержанием ОИЛ (0–10% иммунных клеток в опухоли), промежуточным (11–59%) и высоким ( $\geq 60\%$ ). При ЭР+ HER2- подтипе pCR был достигнут у 6% пациентов с низким содержанием ОИЛ, у 11% с промежуточным и у 28% с высоким. При HER2+ РМЖ pCR достигнут у 32% с низким содержанием ОИЛ, у 39% с промежуточным и 48% с высоким. При ТН РМЖ при низком содержании ОИЛ pCR отмечен в 31%, при промежуточном – в 31% и в 50% при высоком ( $p < 0,0001$  для каждого подтипа). В однофакторном анализе 10%-ное увеличение ОИЛ было связано с более длительной БРВ при ТН (ОР 0,93, 95% ДИ 0,87-0,98,  $p = 0,011$ ) и HER2+ РМЖ (ОР 0,94,  $p = 0,017$ ), но не при ЭР+ HER2- подтипе (ОР 1,02, 95% ДИ 0,96-1,09,  $p = 0,46$ ). Увеличение ОИЛ также было связано с более

продолжительной ОВ при ТН РМЖ (ОР 0,92, 95%ДИ 0,86-0,99,  $p = 0,032$ ), но не влияло на ОВ при HER2+ РМЖ (ОР 0,94, 95%ДИ 0,86-1,02,  $p = 0,11$ ) и было связано с более короткой общей выживаемостью при люминальных опухолях (ОР 1,10, 1,02-1,19,  $p = 0,011$ ) [30].

Крупный мета-анализ с включением 18170 пациентов продемонстрировал те же данные: высокий уровень ОИЛ был ассоциирован с более высокой частотой pCR у пациентов с HER2+ (ОШ 1,137, 95% ДИ 1,061-1,218,  $p < 0,001$ ) и ТН РМЖ (ОШ 1,120, 95% ДИ 1,061 -1,182,  $p < 0,001$ ), но не с ЭР+ РМЖ (ОШ 1,154, 95% ДИ 0,789-1,690,  $p = 0,460$ ). Кроме того, высокие значения ОИЛ были связаны с улучшением как БРВ, так и ОВ при HER2+ РМЖ (ОР для БРВ 0,940, 95% ДИ 0,903-0,979,  $p = 0,003$ ; ОР для ОВ 0,910, 95%ДИ 0,866-0,957,  $p < 0,001$ ) и при ТН РМЖ (ОР для БРВ 0,907, 95% ДИ 0,862-0,954,  $p < 0,001$ ; ОР для ОВ 0,869, 95% ДИ 0,836-0,904,  $p < 0,001$ ). При ЭР+ РМЖ высокий уровень ОИЛ не ассоциировался с улучшением БРВ (ОР 0,998, 95% ДИ 0,977-1,019,  $p = 0,840$ , а, напротив, с ухудшением ОВ (ОР 1,077, 95% ДИ 1,016-1,141,  $p = 0,012$ ) [168].

Последнее, возможно, связано с другим клеточным составом иммунного инфильтрата при люминальном подтипе РМЖ. Известно, что клеточный состав ОИЛ может иметь предиктивное и прогностическое значение. Например, большее количество CD8+ клеток в иммунном инфильтрате до лечения и в ложе опухоли после неoadьювантного лечения связано с более высокой частотой pCR [169]. С другой стороны, большее количество FOXP3+ связано с более короткой ОВ [170]. Другие молекулярные механизмы, которые регулируют ОИЛ при раке молочной железы, охватывают пути иммунных контрольных точек. Лиганды иммунных контрольных точек, такие как лиганд запрограммированной смерти-1 (PD-L1), экспрессируемые опухолевыми клетками, могут ингибировать активность ОИЛ и способствовать иммунному уклонению [171]. Таким образом, важное предиктивное значение имеет не только общее содержание ОИЛ, но и их субпопуляционный состав.

### **1.10.1 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и HER2-позитивный рак молочной железы**

Целый ряд мета-анализов, в том числе упомянутые ранее, подтвердил положительную ассоциацию между высоким уровнем ОИЛ и pCR, равно как и БРВ и ОВ при данном подтипе [30,168,172–174]. Следует отметить, что в данные мета-анализы входили исследования с применением трастузумаба в монорежиме. Интересно, что связь между ОИЛ и эффективностью НАХТ в сочетании с двойной анти-HER2 блокадой (трастузумаб с пертузумабом), по-видимому, отличается от той, которая наблюдается при монотерапии трастузумабом. В исследовании NeoSphere ОИЛ, как непрерывная переменная, не были связаны с pCR [175]. Аналогичным образом, в исследовании TRYRNAENA, ОИЛ не были связаны с частотой pCR; однако после медианы наблюдения в 4,7 года каждое увеличение на 10% ОИЛ коррелировало с 25% снижением событий БРВ [176]. Это, возможно, связано с тем, что двойная анти-HER2 блокада по сравнению с трастузумабом сама по себе обладает большей иммуногенностью.

Как было сказано ранее, регуляторные FOXP3+ лимфоциты ассоциируются с более короткой ОВ при РМЖ [170]. Удивительно, но в анализе 28 работ при HER2+ РМЖ ОИЛ, обогащенные FOXP3+ лимфоцитами, коррелировали с более частым pCR (ОШ 1,20) и более длительной ОВ (ОР 0,22) [177].

### **1.10.2 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и тройной негативный рак молочной железы**

Согласно мета-анализам, высокий уровень ОИЛ при ТН РМЖ ассоциируется с большей вероятностью достижения pCR, улучшением БРВ и ОВ [30,168]. Увеличение ОИЛ на каждые 10% достоверно снижает риск рецидива инвазивного рака на 13% и смерти на 17% [30]. В другом исследовании, в котором приняли участие 134 пациента с ТН РМЖ I-III стадии, достигшие pCR после НАХТ, все те, у кого исходный уровень ОИЛ был > 20%, имели лучшую 5-летнюю БРВ и 5-

летнюю ОВ (100 и 100% по сравнению с 82,6% и 90,1% у тех, у кого было меньше ОИЛ) [178].

Известно, что различные субпопуляции ОИЛ оказывают противоположное влияние на прогноз и частоту рСР после проведения НАХТ, однако данные весьма противоречивы. Так, в одной из работ высокое соотношение цитотоксических CD8+ лимфоцитов к регуляторным Т-лимфоцитам (Т-reg/FOXP3+) при ТН РМЖ ассоциировано с 90% частотой рСР [179]. В другой же работе содержание регуляторных Т-лимфоцитов не оказывало влияния на рСР и прогноз [177]. В работе по изучению субпопуляций лимфоцитов и PD-L1-экспрессии было показано, что ОИЛ, PD-L1, CD8+ и FOXP3+ лимфоциты положительно коррелировали друг с другом ( $p < 0,001$ ). ОИЛ были подтверждены как независимый прогностический фактор. Когда PD-L1, CD8 и FOXP3 были добавлены к многофакторным моделям, включающим классические факторы (возраст, стадия, гистологическая степень) и ОИЛ, PD-L1 предоставил наибольшее количество дополнительной прогностической информации. В подгруппе пациентов, получавших НАХТ (N=99), FOXP3 предоставил дополнительную прогностическую информацию помимо классических факторов, ОИЛ и рСР ( $p = 0,025$ ) [180]. Столь противоречивые данные говорят о необходимости дальнейшего накопления работ по субпопуляционному составу ОИЛ.

### **1.10.3 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и люминальный рак молочной железы**

Данные исследований по изучению ОИЛ при люминальном РМЖ идут в разрез с данными, полученными для ТН и HER2+ подтипов и довольно противоречивы. Так, в двух исследованиях в целом не было никакого значимого влияния ОИЛ на прогноз в когорте ЭР+ РМЖ [181,182]. В работе Denkert et al. высокий уровень ОИЛ при ЭР+ РМЖ ассоциировался с увеличением частоты рСР, но не с улучшением БРВ (ОР 0,998, 95% ДИ 0,977-1,019,  $p = 0,840$ , а, напротив, с ухудшением ОВ (ОР 1,077, 95% ДИ 1,016-1,141,  $p = 0,012$ ) [168].

Худший прогноз при люминальном раке с высоким содержанием ОИЛ может быть следствием более высокой степени злокачественности, более высокого Ki67 и другого клеточного состава ОИЛ, в частности, большего количества клеток FOXP3+, не сопровождающегося большим количеством клеток CD8+ [183,184]. Следовательно, высокий ОИЛ может быть отражением более агрессивного фенотипа при ЭР+ РМЖ, а не независимым прогностическим фактором.

Нельзя не отметить, что работы по ОИЛ, как правило, оценивают их общее содержание и лишь некоторые субпопуляции. Новые методики определения субпопуляционного состава иммунного инфильтрата, позволяющие исследовать более широкий спектр субпопуляций, в том числе минорных, могут помочь не только в уточнении прогноза при различных подтипах РМЖ, но и роли НАХТ, в том числе в дозо-уплотненном режиме. Изучение степени вовлеченности различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток в генерацию иммунного ответа при различных подтипах РМЖ является актуальным и, возможно, в дальнейшем может помочь выделить подгруппы пациентов с ожидаемой высокой эффективностью химиотерапии, у которых объем лечения (например, нео- или адьювантного) может быть сокращен без ущерба эффективности.

Обобщая все вышеизложенное, на сегодняшний момент в мире проведено большое число исследований по НАХТ РМЖ. Однако чрезвычайное разнообразие использованных схем и режимов, отсутствие хорошо сбалансированных программ по оценке роли современной дозо-уплотненной НАХТ при различных подтипах, необходимость многофакторного анализа различных характеристик, включая ОИЛ, которые могут оказать влияние на эффективность НАХТ, диктует необходимость проведения настоящего исследования. Особенно это актуально для Российской Федерации, так данные об эффективности и переносимости дозо-уплотненной НАХТ в нашей популяции отсутствуют.

## ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общие критерии включения в исследование

В данное исследование включены пациенты с операбельным или местно-распространенным РМЖ, получившие НАХТ в дозо-уплотненном или стандартном режиме с января 2008 по декабрь 2024 года с последующим локальным лечением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Проспективный набор пациентов в группу дозо-уплотненной НАХТ происходил с ноября 2018 года по декабрь 2024 года, лечение осуществлялось в отделении химиотерапии №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

У всех пациентов был гистологически подтвержденный с помощью core-биопсии первичной опухоли/регионарных лимфоузлов диагноз инвазивного РМЖ. Отрицательная экспрессия РЭ и РП была определена как <1% позитивных ядер опухолевых клеток. Положительная экспрессия эстрогеновых рецепторов (ЭР) была определена как >10% позитивных ядер опухолевых клеток. Положительная экспрессия HER2 определялась по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) как 3+ или 2+ при наличии амплификации гена HER2 по данным FISH (fluorescence in situ hybridization) или CISH (chromogenic in situ hybridization). Отрицательная экспрессия HER2 определялась как 0 или 1+ по данным ИГХ или 2+ при отсутствии амплификации гена HER2 по данным FISH/CISH. Люминальный А подтип определен как положительные ЭР, экспрессия прогестероновых рецепторов (ПР)  $\geq 20\%$ , HER2/neu-, ki67  $\leq 20\%$ , люминальный В - как положительные ЭР, HER2/neu-, ПР  $< 20\%$  или ki67  $> 20\%$ . При отрицательных РЭ, РП, HER2/neu подтип расценивали как ТН. При 1-10% позитивных ядер ЭР и отрицательной экспрессии HER2 подтип расценивался как ER-low; такие пациенты были проанализированы отдельно.

При люминальном HER2- подтипе для определения вероятности попадания опухоли в высокий RS (26 и выше) по Oncotype, использовали модель,

предложенную и валидированную S. Yamamoto и соавт. [164]. Расчет производили по следующей формуле:

$$p=1/\{1+\exp [-(4.611+1.2342\times\text{HER2}-0.0813\times\text{ЭР}-0.0489\times\text{ПР}+0.0857\times\text{Ki67})]\},$$

где HER2 – значение в баллах от 0 до 2, ЭР, ПР, ki67 – процент окрашенных ядер.

Местно-распространенный первично-неоперабельный процесс расценивали как cT4 при любом N или cN2-N3 при любом T, операбельный – как cT1-3 и cN0-1 [13].

Под менопаузой понимали: возраст  $\geq 60$  лет; при возрасте  $< 60$  лет - аменорея в течение  $\geq 12$  месяцев в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола. Все остальные случаи, несоответствующие критериям менопаузы, расценивали как пременопауза [13].

## 2.2 Процедуры исследования

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). При отсутствии мутаций по данным ПЦР выполняли секвенирование нового поколения (NGS). Исследование проводилось с использованием набора реагентов «Соло-тест ABC плюс» (РУ № РЗН 2023/20034) методом высокопроизводительного секвенирования по ТУ 21.20.23-005-91709359-2022; гены, входящие в панель: BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2.

У всех пациентов метастатическое поражение регионарных л/у было подтверждено цитологически. Клиническая стадия N2 устанавливалась при

наличии конгломерата лимфоузлов. При планировании органосохранной операции (сT1-2, при отсутствии мутаций в генах BRCA1/2 (BRCA1/2 wt)) устанавливалась рентгеноконтрастная метка в первичную опухоль. Маммографию и УЗИ регионарных лимфоузлов (+/- МРТ) повторно выполняли после завершения 1-го 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/м<sup>2</sup> + Циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели) с поддержкой препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) – или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к однократно через > 24 часа после окончания введения химиопрепаратов, или филграстим по 5 мкг/кг п/к с 3 по 7 дни цикла (при несоблюдении дозового интервала в связи с нейтропенией 3-4 степени на следующих курсах филграстим назначался в прежней дозе, но с 3 по 9 дни цикла) - 4 цикла. Второй этап проводился в зависимости от подтипа опухоли:

- при ЭР+ РМЖ назначалось 4 цикла по схеме Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> или 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup>. Всем пациентам из группы ddAC при выборе доцетаксела в качестве второго этапа продолжалась первичная профилактика фебрильной нейтропении Г-КСФ. В группе AC 1 раз в 3 недели она назначалась только при развитии эпизода нейтропении 4 степени на фоне второго блока НАХТ;

- при ТН РМЖ второй блок состоял из 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC2;

- при HER2+ подтипе назначались 4 курса Доцетаксел 75мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели + двойная блокада - Трастузумаб+Пертузумаб.

У всех пациентов очередной цикл химиотерапии проводили при удовлетворительных показателях общего (нейтрофилы  $\geq 1.0 \cdot 10^9$ , тромбоциты  $\geq 100 \cdot 10^9$ ) и биохимического анализа крови (печеночные ферменты (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза) <2,5 норм, общий билирубин в пределах нормы). Контроль анализов крови осуществлялся не позднее

2 дней перед началом каждого цикла НАХТ. При развитии гематологической токсичности - нейтропения 3-4 степени, тромбоцитопения 2 и более степени очередной курс откладывали до снижения токсичности до 1й и менее степени. При проведении 2го блока по схеме паклитаксел+карбоплатин при развитии тромбоцитопении 2 степени на фоне 2го блока ХТ очередной курс проводился без карбоплатина. При восстановлении показателей крови карбоплатин возобновляли с редукцией дозы до АUC1,5. При повторном эпизоде тромбоцитопении 2 и более степени карбоплатин отменяли. При несоблюдении интервала лечения в связи с нейтропенией 3-4 степени на фоне 2го блока НАХТ назначали филграстим 300 мкг подкожно в 3-4 дни цикла, при несоблюдении интервала лечения на фоне Г-КСФ дозу карбоплатина редуцировали до АUC1,5. При развитии полинейропатии 2 степени дозу паклитаксела редуцировали до 60 мг/м<sup>2</sup>, в случае нарастания степени данного нежелательного явления НАХТ завершалась.

При отрицательной динамике на фоне 1-го блока НАХТ при операбельном раке проводили хирургическое лечение с последующей адьювантной терапией. При нерезектабельной опухоли начинали 2-й блок НАХТ. При отрицательной динамике на фоне 2-го 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 при ЭР+ РМЖ или капецитабина при ТН РМЖ. У пациенток с распадом опухоли выполнялась санационная мастэктомия. В случае системного прогрессирования локальное лечение не проводилось.

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

Адьювантная лучевая терапия назначалась согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [185].

При ТН РМЖ при отсутствии pCR назначалась адъювантная терапия капецитабином 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки 1-14 дни, каждые 3 недели – 8 циклов или, при наличии BRCA мутации, – олапариб в течение 1 года. Во время лучевой терапии капецитабин не прерывался. Олапариб начинали не ранее, чем через 2 недели после завершения лучевой терапии.

При HER2+ РМЖ при достижении pCR и RCB I продолжали трастузумаб до 1 года суммарно, при недостижении (RCB II-III) – трастузумаб эмтазин 14 введений, при положительных ЭР назначалась адъювантная ЭТ.

При ЭР+ РМЖ назначали адъювантную ЭТ, пациенткам в пременопаузе в обязательном порядке назначали овариальную супрессию.

Эффективность лечения оценивалась во всей популяции по частоте pCR и по системе RCB. Также оценивали такой показатель, как axillary clearance – элиминация метастазов из исходно пораженных регионарных лимфатических узлов (axillary pCR). Бессобытийная выживаемость (БСВ) оценивалась как время от начала НАХТ до одного из следующих событий: недостижение операбельности, локальное прогрессирование, в том числе препятствующее хирургическому лечению, локорегионарное прогрессирование, отдаленный рецидив, другие злокачественные опухоли, в том числе контралатеральный РМЖ, смерть от любой причины. Выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ) оценивалась как время от начала НАХТ до развития отдаленных метастазов РМЖ. Общая выживаемость (ОВ) оценивалась как время от начала НАХТ до смерти от любой причины.

Полученная плотность дозы НАХТ рассчитывалась по формуле: полученная суммарная доза препарата на м<sup>2</sup>/продолжительность запланированной терапии. Дозоинтенсивность рассчитывалась как отношение полученной плотности дозы к идеальной на данный курс терапии x100%. Пациенты, досрочно прервавшие лечение в связи с прогрессированием, не включались в анализ дозоинтенсивности для исключения влияния неудачи лечения на вклад дозоинтенсивности в эффективность терапии.

Токсичность оценивалась по критериям NCI-CTC-AE v.4-5.

### 2.3 Анализ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов методом проточной цитометрии

Забор образцов опухолевой ткани для последующего исследования ОИЛ осуществляли непосредственно до начала НАХТ. Материал получали при выполнении core-биопсии опухоли молочной железы под ультразвуковым контролем. Биопсийный материал помещали в 2,0 мл охлаждённого 0,9% раствора натрия хлорида; дальнейшую обработку и анализ выполняли в течение 4-12 часов после забора. Выделение лимфоцитов проводили из клеточной суспензии, полученной путём дезинтеграции опухолевого материала с последующей идентификацией лейкоцитарной популяции по экспрессии общего маркера CD45. Субпопуляционный состав ОИЛ определяли методом проточной цитометрии с применением моноклональных антител к поверхностным и внутриклеточным маркерам лимфоцитов, включая перфорин. В исследовании использовались коммерческие моноклональные антитела (Beckman Coulter, BD Biosciences), конъюгированные с флуорохромами, к следующим антигенам: CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD28, CD11b, CD25, CD127, HLA-DR, CD19, CD45, CD273, CD274, CD278, CD279. Проточная цитометрия выполнялась на 5-параметровом проточном цитометре аналитического класса FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Оценивалось процентное содержание различных лимфоцитарных субпопуляций (Таблица 2).

**Таблица 2** – Изучаемые субпопуляции опухоль инфильтрирующих лимфоцитов

	Маркер	Субпопуляция
1.	CD3+CD4+	Т-хелперы
2.	CD3+CD8+	Т-цитотоксические лимфоциты
3.	CD8+	Общий пул CD8 позитивных клеток
4.	CD3+	Общий пул CD3 позитивных клеток
5.	CD4+CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>-/low</sup>	Т-регуляторные
6.	CD3-CD19+	В-лимфоциты
7.	CD3-CD16+CD56+	НК-клетки

8.	CD3+CD16+CD56+	НКТ-клетки
9.	CD4+CD25+	активированные CD4 лимфоциты
10.	CD4+CD279+	CD4+PD1+
11.	CD8+CD279+	CD8+PD1+
12.	CD3-CD8+	НК-клетки
13.	CD3+HLA-DR+	активированные Т-лимфоциты
14.	CD3-HLA-DR+	В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты
15.	HLA-DR+	В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты
16.	CD8+CD28+	CD8+ лимфоциты несущие рецептор костимулирующего сигнала Т-лимфоцитов CD28+
17.	CD8+CD28-	CD8+ лимфоциты со сниженным костимулирующим сигналом Т-лимфоцитов CD28-
18.	CD8+CD28+/CD8+CD28-	коэффициент активации CD8+ Т-лимфоцитов
19.	CD8+CD16+	цитотоксические Т-клетки с экспрессией CD16
20.	CD16+Perforin+	цитотоксические Т-клетки с экспрессией CD16 и перфорина
21.	CD16+	Fc-фрагмент молекулы иммуноглобулина G
22.	CD4+/CD8+	иммунорегуляторный индекс
23.	11b+28-	эффекторные лимфоциты
24.	11b+28+	эффекторные клетки памяти
25.	11b-28-	регуляторные Т-лимфоциты
26.	11b-28+	наивные лимфоциты
27.	CD8+CD4+	дубль-позитивные клетки, высокодифференцированные клетки памяти
28.	CD273+	PDL-2
29.	CD274+	PDL-1
30.	CD4+CD152+	регуляторные Т-клетки с экспрессией гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA4)
31.	CD152+CD25+	активированные регуляторные Т-клетки с экспрессией гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA4)
32.	CD4+CD278+	активированные Т-хелперы
33.	CD278+CD25+	активированные CD4 лимфоциты с экспрессией костимулятора Т-лимфоцитов (CD278+)

## 2.4 Статистическая обработка данных

Все подсчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Для оценки связи между категориальными переменными и частотой достижения патоморфологического ответа (RCB 0/RCB 0-1) использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Статистическая значимость различий оценивалась при уровне  $p < 0,05$ . Для оценки влияния клинико-патологических факторов на вероятность достижения патоморфологического ответа проводился однофакторный логистический регрессионный анализ. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель логистической регрессии с одной независимой переменной. Переменные, показавшие статистическую значимость ( $p < 0,05$ ) в однофакторном анализе, включались в многофакторную логистическую регрессионную модель. В многофакторном анализе учитывали совместное влияние факторов и рассчитывали скорректированные отношения шансов (сОШ) с 95% ДИ. Кроме того, для выявления предикторов, при которых эффект лечения выражен в большей степени, в многофакторную модель добавляли термин (эффект) взаимодействия с последующим расчетом ОШ. Статистическая значимость определялась на уровне  $p < 0,05$ . Отдаленные результаты оценивались по Каплану-Майеру с применением Log-rank теста. Для оценки влияния клинико-патологических факторов на выживаемость проводился однофакторный логистический регрессионный анализ Кокса с последующим многофакторным анализом с добавлением термина/эффекта взаимодействия. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель логистической регрессии. Статистическая значимость определялась на уровне  $p < 0,05$ .

## **2.5 Оценка эффективности и переносимости дозо-уплотненных режимов неoadьювантной химиотерапии у пациентов с люминальным HER2-негативным раком молочной железы II-III стадии**

Перспективное исследование с ретроспективной когортой, посвященное сравнительной оценке эффективности дозо-уплотненных и традиционных режимов НАХТ.

### **Дизайн исследования**

Проведено 2 этапа исследования.

На первом этапе были проанализированы результаты лечения в проспективно набранной когорте пациентов, получивших дозо-уплотненную НАХТ (4 курса АС 1 раз в 2 недели (ddAC), далее 4 курса доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели или 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup>) по поводу ЭР+ HER2- РМЖ II-III стадии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2008 по 12.2022 гг.

Вторым этапом проведено сравнение дозо-уплотненных режимов со стандартными. Были включены пациентки, получившие НАХТ по поводу ЭР+ HER2- РМЖ II-III стадии в период с 2008 по 12.2024 гг. В экспериментальную группу исследования были включены пациентки, получившие дозо-уплотненную химиотерапию по вышеописанной схеме в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в контрольную - пациентки, получившие традиционную химиотерапию (4 курса АС 1 раз в 3 недели, далее 4 курса доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> или 12 еженедельных введений Паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup>) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина или другом лечебном учреждении с последующим локальным лечением в НМИЦ. Методом псевдорандомизации (Propensity matching analysis) были отобраны пациенты и сформированы группы, сбалансированные по основным характеристикам: возрасту, менопаузальному статусу, стадии заболевания, статусу Т и N, иммуногистохимическим характеристикам (РЭ, РП, ki67), подтипу (люминальный

A/B), вероятности попадания в высокий Recurrence score (RS) в геномном тесте Oncotype Dx, статусу мутаций BRCA1/2.

**Первичная конечная точка** - частота RCB 0-I

**Вторичные конечные точки:**

- Частота полного ответа (pCR)
- Бессобытийная выживаемость
- Выживаемость без отдаленных метастазов
- Токсичность
- Дозоинтенсивность первого этапа НАХТ

**Статистическая гипотеза**

Расчёт объёма выборки выполнялся с использованием стандартных формул для сравнения долей с применением пакета Statistica (StatSoft Inc., США).

На первом этапе исследование носило характер одорукавного с использованием исторического контроля. Частота RCB 0-I на фоне стандартных режимов антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии при люминальном HER2-негативном раке молочной железы составляет 22%. Предполагается, что проведение дозоуплотненного режима по схеме AC увеличит частоту RCB 0-I с 22 до 32%. При мощности исследования 80%,  $\alpha=0,05$ , предполагаемом выбывании из исследования 10% пациентов, необходимо на первом этапе включить в группу ddAC 138 пациенток. На втором этапе для проведения сравнительного исследования между группами дозо-уплотненной и стандартной НАХТ при предположительном увеличении частоты RCB 0-I с 22 до 32% при мощности исследования 80%,  $\alpha=0,05$ , одностороннем тесте и предполагаемом выбывании из исследования 5% пациентов, необходимо включить в каждую группу по 256 пациенток.

## **2.6 Оценка эффективности и переносимости дозо-уплотненных режимов неоадьювантной химиотерапии у пациентов с тройным негативным раком молочной железы II-III стадии**

Перспективное исследование с ретроспективной когортой, посвященное сравнительной оценке эффективности дозо-уплотненных и традиционных режимов НАХТ.

### **Дизайн исследования**

Проведено 2 этапа исследования.

На первом этапе были проанализированы результаты лечения в проспективно набранной когорте пациентов, получивших дозо-уплотненную НАХТ 4 курса АС 1 раз в 2 недели, далее 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup>+карбоплатин АUC2 (ddAC-12PCb) по поводу ТН РМЖ II-III стадии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2016 по 2024 гг.

Вторым этапом проведено сравнение дозо-уплотненных платино-содержащих режимов со стандартными антрацикли-таксан-содержащими режимами. Включены пациентки, получившие НАХТ по поводу ТН РМЖ II-III стадии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2017 по 2024 гг или другом лечебном учреждении с последующим локальным лечением в НМИЦ. В экспериментальную группу исследования были включены пациентки, получившие дозо-уплотненную химиотерапию по вышеописанной схеме, в контрольную - пациентки, получившие традиционную химиотерапию (4 курса АС 1 раз в 3 недели, далее 4 курса доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> +/- карбоплатин или 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> или 4 курса паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> +/- карбоплатин). Методом псевдорандомизации (Propensity matching analysis) группы были сбалансированы по основным характеристикам: возрасту, стадии заболевания, статусу Т и N, мутационному статусу генов BRCA1/2.

**Первичная конечная точка** - частота RCB 0 (pCR)

**Вторичные конечные точки:**

- Бессобытийная выживаемость

- Токсичность
- Дозоинтенсивность первого и второго этапов НАХТ

### **Статистическая гипотеза**

Расчёт объёма выборки выполнялся с использованием стандартных формул для сравнения долей с применением пакета Statistica (StatSoft Inc., США).

На первом этапе исследование носило характер одорукавного с использованием исторического контроля. Частота RCB 0 на фоне стандартных режимов антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии при ТН раке молочной железы составляет 36,5%. Предполагается, что проведение дозоуплотненного режима по схеме ddAC-12PCb увеличит частоту RCB 0 с 36,5 до 50%. При мощности исследования 80%,  $\alpha=0,05$ , предполагаемом выбывании из исследования 10% пациентов, необходимо на первом этапе включить в группу ddAC-12PCb 90 пациенток. На втором этапе для проведения сравнительного исследования между группами дозо-уплотненной и стандартной НАХТ при предположительном увеличении частоты RCB 0 с 36,5 до 50% при мощности исследования 80%,  $\alpha=0,05$ , одностороннем тесте и предполагаемом выбывании из исследования 5% пациентов, необходимо включить в каждую группу по 175 пациенток.

## **2.7 Оценка эффективности и переносимости**

### **дозо-уплотненных режимов неоадьювантной химиотерапии**

#### **у пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы II-III стадии**

Ретроспективное исследование с проспективной когортой, посвященное сравнительной оценке эффективности дозо-уплотненных и традиционных (антрациклин-таксан-содержащих) режимов НАХТ с применением двойной анти-HER2-блокады.

### **Дизайн исследования**

Проведено 2 этапа исследования. На первом этапе были проанализированы результаты лечения в проспективно набранной когорте пациентов, получивших дозо-уплотненную НАХТ (4 курса AC 1 раз в 2 недели, далее 4 курса Доцетаксел

75 мг/м<sup>2</sup> или 12 еженедельных введений Паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup>+Трастузумаб+Пертузумаб) по поводу HER2+ РМЖ II-III стадии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2016 по 2022 гг.

Вторым этапом проведено сравнение дозо-уплотненных режимов со стандартными антрацикли-таксан-содержащими режимами. Были включены пациентки, получившие НАХТ по поводу HER2+ РМЖ II-III стадии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2016 по 2025 гг. В экспериментальную группу исследования были включены пациентки, получившие дозо-уплотненную химиотерапию по вышеописанной схеме, в контрольную - пациентки, получившие традиционную химиотерапию (4 курса АС 1 раз в 3 недели, далее 4 курса Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>+Трастузумаб+Пертузумаб или 12 еженедельных введений Паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup>+Трастузумаб+Пертузумаб). Методом псевдорандомизации (Propensity matching analysis) группы были сбалансированы по основным характеристикам: возрасту, стадии заболевания, статусу Т и N.

#### **Статистическая гипотеза**

Расчёт объёма выборки выполнялся с использованием стандартных формул для сравнения долей с применением пакета Statistica (StatSoft Inc., США).

На первом этапе исследование носило характер одорукавного с использованием исторического контроля. Частота RCB 0 на фоне стандартных режимов антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии с применением двойной анти-HER2-блокады при HER2+ РМЖ составляет 50%. Предполагается, что проведение дозоуплотненного режима с двойной анти-HER2-блокадой увеличит частоту RCB 0 с 50 до 60%. При мощности исследования 80%,  $\alpha=0,05$ , предполагаемом выбывании из исследования 10% пациентов, необходимо на первом этапе включить в группу ddAC 161 пациентку.

На втором этапе для проведения сравнительного исследования между группами дозо-уплотненной и стандартной НАХТ пациенты с люминальным HER2+ РМЖ и нелюминальным HER2+ РМЖ были проанализированы отдельно во избежание дисбаланса при проведении псевдорандомизации и из-за различной частоты полных морфологических регрессий при этих подтипах.

Предполагается, что при люминальном HER2+ РМЖ проведение дозоуплотненного режима с двойной анти-HER2-блокадой увеличит частоту RCB 0 с 45 до 65%. При мощности исследования 80%,  $\alpha=0,05$ , одностороннем тесте и предполагаемом выбывании из исследования 5% пациентов, необходимо включить в каждую группу по 80 пациенток.

Предполагается, что при нелюминальном HER2+ РМЖ проведение дозоуплотненного режима с двойной анти-HER2-блокадой увеличит частоту RCB 0 с 65 до 85%. При мощности исследования 80%,  $\alpha=0,05$ , одностороннем тесте и предполагаемом выбывании из исследования 5% пациентов, необходимо включить в каждую группу по 60 пациенток.

**Первичная конечная точка** - частота RCB 0 (pCR)

**Вторичные конечные точки:**

- Бессобытийная выживаемость
- Токсичность
- Дозоинтенсивность первого этапа НАХТ

## **2.8 Субпопуляционный состав иммунного инфильтрата первичной опухоли и его влияние на эффективность дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии**

Эксплораторное исследование, направленное на поиск иммунологических биомаркеров-предикторов ответа на НАХТ.

**Статистическая гипотеза**

Не требуется, так как исследование является поисковым.

**Первичная конечная точка** - выявление значимых популяций и определение пороговых уровней субпопуляций лимфоцитов, при которых RCB 0 (при ТН и HER2+ РМЖ) и RCB 0-I (при ЭР+HER2- ) достигается с наибольшей и с наименьшей частотой.

### ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ HER2-НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

#### 3.1 Результаты первого этапа исследования (первичный анализ)

##### 3.1.1 Характеристика пациентов первого этапа исследования

На первом этапе в исследование включено 138 пациенток люминальным HER2-негативным раком молочной железы II-III стадии, получивших НАХТ по схеме ddAC, далее таксаны (4 курса доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> или 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup>) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Характеристики пациентов приведены в таблице 3. Большинство пациенток (82%) имели местно-распространенный первично-неоперабельный процесс (cT4 при любом N или cN2-N3 при любом T), что отражает общий принцип назначения НАХТ при ЭР+ HER2- РМЖ. Опухоль имела люминальный В фенотип у 95,6% пациенток. Частота выявления мутаций BRCA1/2 составила 8,0%. В качестве второго этапа НАХТ большинство пациенток получили доцетаксел - 124 (89,9%), остальные пациентки получили 12 введений паклитаксела еженедельно.

На адьювантном этапе все пациентки получали адьювантную гормонотерапию (+ овариальную супрессию при необходимости)

**Таблица 3 – Характеристики пациентов первого этапа исследования**

Характеристика	N	Частота (%)
<b>Возраст</b>		
≤ 50	99	71,7
>50	39	28,3
<b>Статус менопаузы</b>		
постменопауза	27	19,6
пременопауза	111	80,4

<b>Распространенность</b>		
Операбельный	25	18,1
Местно-распространенный	113	81,9
<b>Стадия</b>		
II	17	12,3
IIIА	22	15,9
IIIВ	61	44,2
IIIС	38	27,5
<b>cT</b>		
T1-2	38	27,5
T3-4	100	72,5
<b>cN</b>		
0	19	13,8
1	61	44,2
2	20	14,5
3	38	27,5
<b>Гистологический подтип</b>		
НСТ	126	91,3
Дольковый	9	6,5
Муцинозный	3	2,2
<b>Grade</b>		
1	2	1,5
2	102	73,9
3	34	24,6
<b>Подтип</b>		
Люминальный А	6	4,4
Люминальный В	132	95,6
<b>Статус мутаций</b>		
BRCA1/2 wt	122	88,4
BRCA1 mut	6	4,4
BRCA2 mut	5	3,6
CHEK2	4	2,9
ATM	1	0,7
<b>ki67</b>		
<40%	42	30,4

≥40%	96	69,6
<b>Всего</b>	138	100

cT- клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade - степень злокачественности, ki67 – индекс пролиферативной активности.

### 3.1.2 Предварительные результаты лечения

У 1 пациентки было проведено 3 цикла антрациклинового этапа терапии, 4-й курс отменен в связи с выраженной гематологической токсичностью на фоне лечения. Средняя дозоинтенсивность антрациклинового этапа химиотерапии составила 94,5%, медиана дозоинтенсивности – 97,7%. Таксановый этап был завершён раньше планируемого у 8 (5,8%) пациенток (Таблица 4).

**Таблица 4 – Дозоинтенсивность лечения**

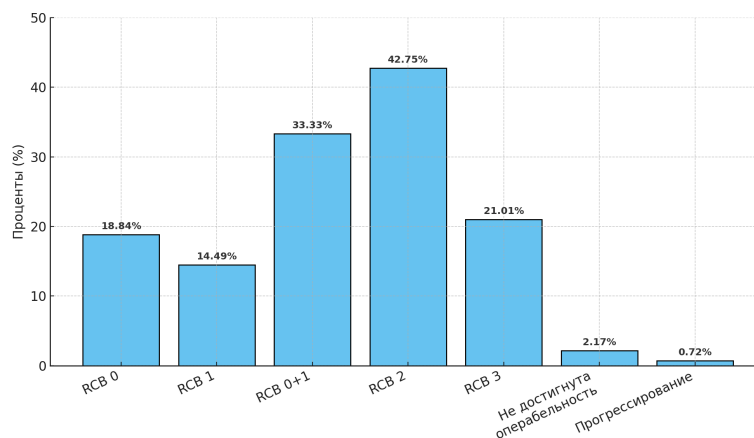
Характеристика	N	Частота (%)
Средняя		94,5
Медиана		97,7
≤90	33	23,9
>90	105	76,1
Завершили досрочно антрациклиновый этап	1	0,7
Завершили досрочно таксановый этап	8	5,8

ddAC – дозо-уплотненный режим AC.

Основными причинами досрочного прекращения таксанового этапа были: прогрессирование заболевания - 1 (0,7%), инфекция COVID-19 - 3 (2,2%), периферическая полинейропатия - 4 (2,9%).

Хирургический этап лечения проведен у 134 (97,1%) пациенток. Органосохранная операция выполнена в 18 (13,0%) случаях, в 120 (87,0%) – радикальная мастэктомия. Хирургическое лечение не выполнено в связи с недостижением операбельности или прогрессированием заболевания у 4 (2,9%) пациенток.

Частота pCR составила 18,8% (N=26), частота RCB 0-1 - 33,3% (N=46) (Рисунок 2), что подтвердило статистическую гипотезу и послужило основанием для продолжения исследования и переходу к основному этапу. При местнораспространенном неоперабельном РМЖ частота RCB 0-I составила 29,2%, при операбельном – 52%. Наиболее частым ответом на НАХТ был RCB 2 – достигнут в 42,8% наблюдений (N=59).



**Рисунок 2** – Морфологический ответ на неoadьювантную химиотерапию

### 3.1.3 Переносимость неoadьювантной химиотерапии

Переносимость НАХТ на этапе ddAC оценена у всех пациентов. Анализ нежелательных явлений (НЯ) 3-4 степени приведен в таблице 5. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения 3-4 степени зарегистрирована у 72 (52,2%), фебрильная нейтропения - у 4 (2,9%) пациентов. Нейтропения отмечалась в промежутках между курсами лечения и в большинстве случаев разрешалась к очередному циклу. Из негематологических видов токсичности превалировала тошнота и рвота, хотя 3-4 степень регистрировалась достаточно редко: 2,9% и 2,2% соответственно. Кардиотоксичность после 4х курсов ddAC отмечена у 1 (0,7%) пациентки. На этапе 2го блока НАХТ наиболее частыми негематологическими НЯ были диарея, ладонно-подошвенный синдром,

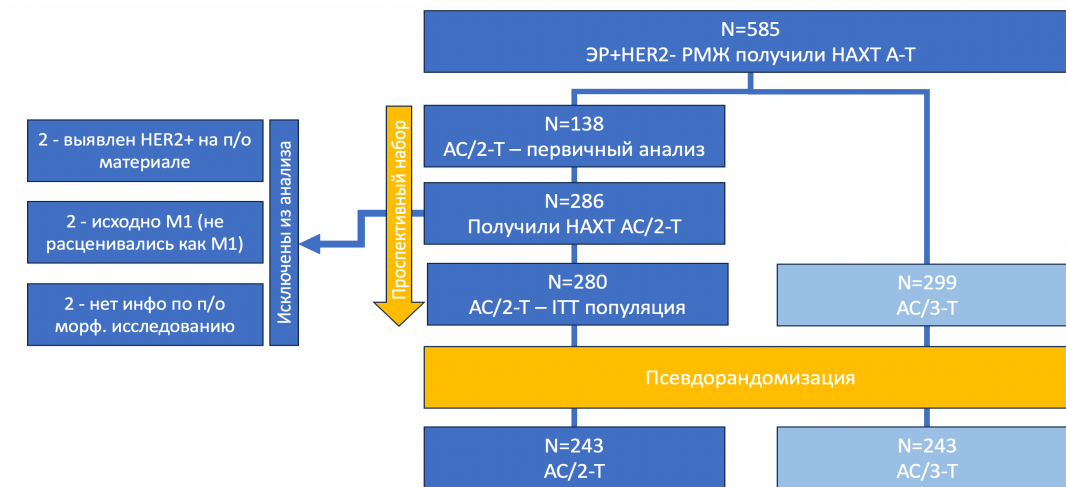
стоматит, периферическая полинейропатия. Полинейропатия 2-3 степени на фоне таксанов стала причиной досрочного прекращения НАХТ у 4 (2,9%) пациентов.

**Таблица 5** – Нежелательные явления 3-4 степени

<b>Характеристика</b>	<b>Нежелательные явления 3-4 ст., N (%)</b>
Лейкопения	72 (52,2)
Нейтропения	72 (52,2)
Анемия	2 (1,5)
Фебрильная нейтропения	4 (2,9)
Тошнота	4 (2,9)
Рвота	3 (2,2)
Периферическая полинейропатия	2 (1,5)
Ладонно-подошвенный синдром	3 (2,2)
Диарея	3 (2,2)
Стоматит/мукозит	4 (2,9)
Артралгии/миалгии	2 (1,5)
Слабость	5 (3,6)
Тромбоз	1 (0,7)

Учитывая достигнутую цель первого этапа исследования, удовлетворительные результаты переносимости дозо-уплотненной НАХТ, для проведения подгрупповых анализов и выявления статистически значимых взаимосвязей между достижением RCB0-1 и рядом факторов, продолжен набор пациентов в когорту ddAC, подобрана группа пациентов, получивших стандартные режимы НАХТ.

Схема исследования представлена на рисунке 3.



ЭР+HER2- – люминальный HER2-негативный, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, А-Т – антрациклин-таксан, АС/2-Т – АС 1 раз в 2 недели, далее таксан, АС/3-Т – АС 1 раз в 3 недели, далее таксан, ИТТ – intention-to-treat – подлежащая лечению (популяция).

**Рисунок 3** – Схема исследования при люминальном HER2-негативном раке молочной железы

### 3.2 Результаты основного этапа исследования. Эффективность и переносимость дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии в расширенной когорте люминального HER2-негативного рака молочной железы

#### 3.2.1 Характеристика пациентов расширенной когорты люминального HER2-негативного рака молочной железы

Характеристики пациентов, получивших дозо-уплотненную НАХТ, приведены в таблице 6. В анализ включено 280 пациентов, 279 (99,6%) – женщин и 1 (0,4%) мужчина, средний возраст –  $46,1 \pm 9,1$  лет (25-70, медиана - 45 лет). Среди пациенток женского пола 196 (70,3%) находились в пременопаузе на момент начала НАХТ. Для последующего проведения подгруппового анализа и псевдорандомизации был выбран порог возраста в 50 лет, так как в исследованиях TAILORx, MINDACT достоверный выигрыш в выживаемости без инвазивного

рака от добавления адъювантной ХТ к ЭТ у пациенток с ранним ЭР+ РМЖ был отмечен в когорте моложе 50 лет с промежуточным риском рецидива – RS (Recurrence Score) 16-25 [186] или при высоком клиническом и низком геномном риске [187]. Всего 197 (70,4%) пациентов находились в возрасте моложе 50 лет.

Большинство пациентов (86,8%) имели местно-распространенный первично-неоперабельный процесс (сT4 при любом N или сN2-N3 при любом T) с преобладанием ПИВ стадии (N=113, 40,4%). Поражение регионарных лимфатических узлов (N+) отмечено у 263 (93,9%) пациентов. Люминальный В фенотип выявлен в 267 (95,4%) наблюдениях, люминальный А – в 13 (4,6%). Среди гистологических подтипов преобладал инвазивный рак неспецифического типа (92,2%), дольковый рак выявлен в 4,3%, наиболее распространенная степень злокачественности (G) – 2 (N=222, 79,3%). Уровень ЭР составил от 4 (N=1, 0,4%) до 8 (N=186, 66,4%) баллов по Аллреду, процент окрашенных ядер – от 15 до 100% (медиана – 90%). Уровень ПР варьировал от 0 (N=25, 8,9%) до 8 (N=91, 32,5%) баллов, процент окрашенных ядер – от 0 до 100% (в среднем -  $58,1 \pm 36,2\%$ , медиана – 70%). Средний уровень ki67 составил  $49,1 \pm 20,7$  (4-93, медиана 45). В большинстве наблюдений (78,9%, N=221) – уровень ki67 превышал 30%, а в более чем половине случаев (56,4%, N=158) был выше 40% (Таблица 6).

**Таблица 6** – Характеристики пациентов в когорте дозо-уплотненной химиотерапии люминального HER2-негативного рака молочной железы

Характеристика	N	Частота (%)
<b>Возраст</b>		
≤ 50	197	70,4%
>50	83	29,6%
<b>Статус менопаузы среди пациенток (N=279)</b>		
Постменопауза	83	29,7
Пременопауза	196	70,3
<b>Распространенность</b>		
Операбельный	37	13,2
Местно-распространенный	243	86,8

<b>Стадия</b>		
IIA	4	1,4
IIB	21	7,5
IIIA	43	15,4
IIIB	113	40,4
IIIC	99	35,4
<b>cT</b>		
T0	2	0,7
T1	8	2,9
T2	69	24,6
T3	30	10,7
T4	171	61,1
<b>cN</b>		
0	17	6,1
1	111	39,6
2	52	18,6
3	100	35,7
<b>Гистологический подтип</b>		
НСТ	261	92,2
Дольковый	12	4,3
Муцинозный	5	1,8
Смешанный	2	0,7
<b>Grade</b>		
1	3	1,1
2	222	79,3
3	55	19,6
<b>Подтип</b>		
Люминальный А	13	4,6
Люминальный В	267	95,4
<b>РЭ, баллы</b>		
7-8	256	91,4
4-6	24	8,6

<b>РП, баллы</b>		
7-8	165	58,9
5-6	58	20,7
0-4	57	20,4
<b>Ki67, %</b>		
<20	12	4,3
20-30	47	16,8
31-40	63	22,5
>40	158	56,4
<b>Всего</b>	<b>280</b>	<b>100,0</b>

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade - степень злокачественности, ki67 – индекс пролиферативной активности, РЭ – рецепторы эстрогена, РП – рецепторы прогестерона.

Большинство пациентов (N=233, 83,2%) были протестированы на наличие герминальных мутаций (Таблица 7). В 117 (41,8%) случаях выполнена ПЦР, в 112 (40,0%) – NGS, в 4 случаях метод тестирования неизвестен. Частота выявления любой мутации составила 18,0% среди протестированных пациентов, наиболее частой была мутация в гене BRCA2 – выявлена у 21 (9%) протестированного пациента.

**Таблица 7 – Статус мутаций пациентов**

<b>Статус мутаций</b>	<b>N</b>	<b>Частота (%) среди протестированных пациентов</b>
Протестировано	233	100
BRCA1/2 wt	192	82,4
Наличие любой мутации	42	18,0
BRCA1 mut	10	4,3
BRCA2 mut	21	9,0
CHEK2	5	2,1
ATM	5	2,1
PALB2	1	0,4
Нет данных	47	0
<b>Всего</b>	<b>280</b>	<b>-</b>

wt – дикий тип, mut – мутация.

### 3.2.2 Эффективность дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии в расширенной когорте люминального HER2-негативного рака молочной железы

В качестве второго блока НАХТ 263 (93,9%) получили доцетаксел, 16 (5,7%) – 12 введений паклитаксела еженедельно. Терапия по схеме ddAC была преждевременно отменена у 1 пациентки (0,4%) в связи с тяжелой переносимостью (астения 3 степени). Средняя дозоинтенсивность ddAC составила 94,1%, медиана – 97,7%. Терапия таксаном была досрочно прекращена у 11 (3,9%) пациенток: 2 – в связи с прогрессированием, 5 – по причине COVID-19, 4 – в связи с токсичностью, в том числе в связи с тяжелой инфузионной реакцией на доцетаксел. Хирургическое лечение выполнено в 274 (97,9%) наблюдениях, в 6 (2,1%) хирургический этап лечения не выполнен: в 3х случаях по причине недостижения операбельности, в 2х – в связи с прогрессированием (1 - локальным, 1 – системным), в 1 – по причине смерти пациентки. Смерть пациентки наступила на этапе AC от инфаркта в межкурсовом интервале (по месту жительства). Среди прооперированных пациентов мастэктомия выполнена в 225 (82,1%) случаях, резекция – в 49 (17,9%).

В качестве адьювантной терапии всем пациентки (за исключением одной, которая самостоятельно прекратила прием терапии) получали гормонотерапию ингибиторами ароматазы (+овариальную супрессию при пременопаузальном статусе).

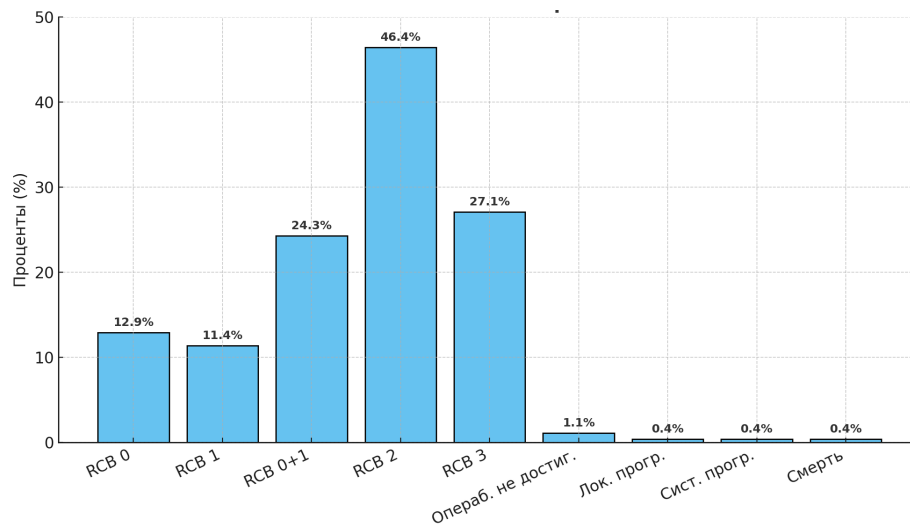
Распределение пациентов по ответу на НАХТ представлено в таблице 8 и на рисунке 4.

**Таблица 8** – Ответ на дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию в расширенной когорте

Ответ на НАХТ	N (%)
RCB 0	36 (12,9)

RCB 1	32 (11,4)
RCB 0+1	68 (24,3)
RCB 2	130 (46,4)
RCB 3	76 (27,1)
Операбельность не достигнута	3 (1,1)
Локальное прогрессирование	1 (0,4)
Системное прогрессирование	1 (0,4)
Смерть	1 (0,4)

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли)



RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

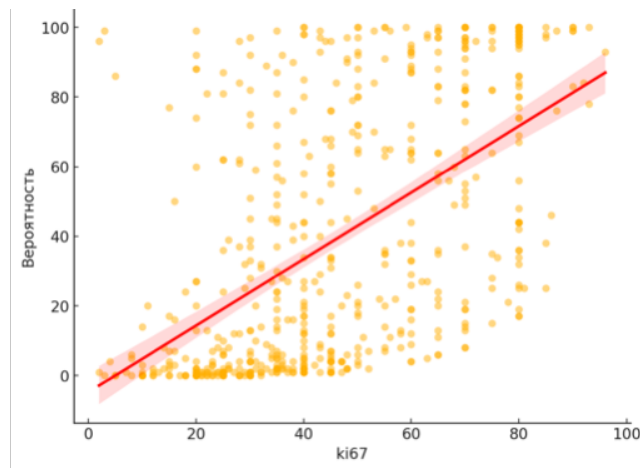
**Рисунок 4** – Ответ на дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию в расширенной когорте

Частота pCR (RCB 0) составила 12,9% (N=36), частота RCB 0-1 - 24,3% (N=68). Наиболее частым ответом на НАХТ был RCB 2 – достигнут в 130 (46,4%) наблюдений. Частота полного морфологического ответа со стороны регионарных лимфоузлов при их исходном поражении (axillary pCR/axillary clearance) составила 32,3% (85/263).

Следующим этапом был проведен поиск предикторов достижения RCB 0-1.

Для определения вероятности попадания опухоли в высокий RS (26 и выше) по Oncotype, что ассоциируется с более высокой вероятностью ответа на НАХТ, нами была использована модель, предложенная и валидированная S. Yamamoto и соавт. [164]. Расчет производили по следующей формуле:  $p=1/\{1+\exp[-(4.611+1.2342\times\text{HER2}-0.0813\times\text{ЭР}-0.0489\times\text{ПР}+0.0857\times\text{Ki67})]\}$ , где HER2 – значение в баллах от 0 до 2, ЭР, ПР, ki67 – процент окрашенных ядер.

Средний уровень вероятности попадания в группу высокого геномного риска (Вероятность) составил  $40,3\pm 36,2\%$  (мин 0, макс 100, медиана 27,5). Для выявления возможной зависимости между показателями ki67 и Вероятностью был проведен корреляционный анализ. Коэффициент корреляции Пирсона  $r$  между ki67 и Вероятностью составил 0.55, что соответствует умеренной положительной связи между переменными (Рисунок 5). Это подтверждает значимость ki67 как одного из факторов, влияющих на вероятность попадания в высокий геномный риск.



**Рисунок 5** – Корреляция между ki67 и вероятностью попадания в высокий геномный риск

Для определения порогового значения уровня ki67 для достижения RCB 0-1 и для проведения последующей псевдорандомизации и подгруппового анализа был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой – 0,56, оптимальный уровень ki67 – 45%, но не удалось найти значения, удовлетворяющего следующим условиям – чувствительность и специфичность выше 70%. В связи с этим был выбран порог уровня ki67 в 40%, так как в подгрупповом анализе исследования PLAN B

показано, что >80% пациентов с ранним люминальным раком молочной железы и уровнем ki67 более 40% имеют RS>30 по данным Oncotype DX и, вероятно, имеют большее преимущество от назначения адъювантной химиотерапии [188].

Для определения порогового значения уровня Вероятности достижения RCB 0-1 и проведения последующей псевдорандомизации и подгруппового анализа был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,59, не удалось найти значения, удовлетворяющего следующим условиям: чувствительность и специфичность выше 70%, в связи с чем оптимальный порог уровня Вероятности был определен в 50% как и в оригинальном исследовании S. Yamamoto и соавт. [164].

Далее определена частота достижения RCB 0-1 в зависимости от возраста, наличия/или отсутствия мутации, распространенности болезни (операбельный против местно-распространенный), уровня ki67, подтипа (люминальный А против В), вероятности попадания в высокий геномный риск (Таблица 9).

**Таблица 9** – Анализ связи клиничко-патологических факторов с достижением RCB 0-1 в когорте дозо-уплотненной неоадъювантной химиотерапии

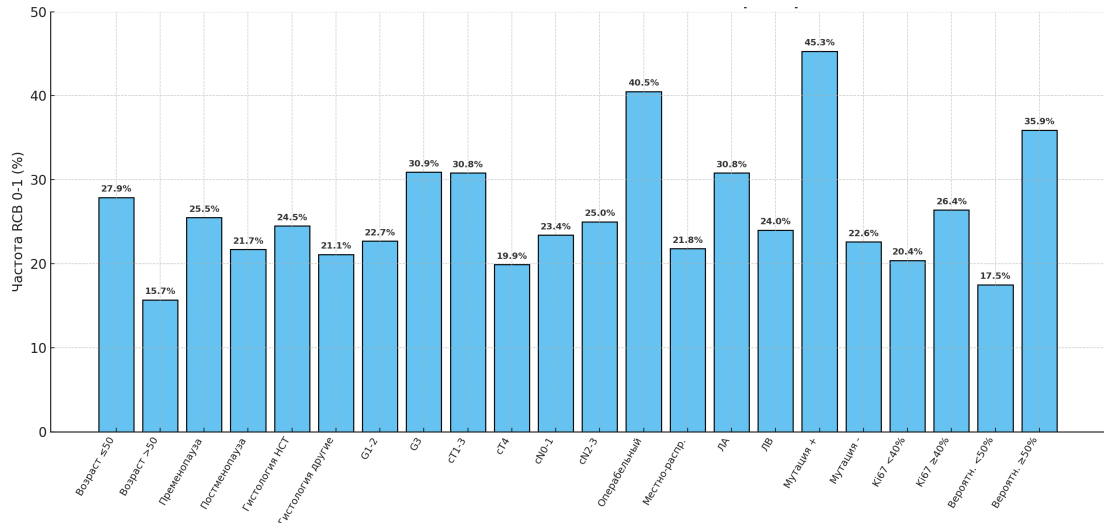
<b>Значение</b>	<b>Частота RCB 0-1, % (N)</b>	<b>p</b>
<b>Возраст</b>		
≤ 50	27,9 (55/197)	<b>0,042</b>
>50	15,7 (13/83)	
<b>Статус менопаузы</b>		0,544
Пременопауза	25,5 (50/196)	
Постменопауза	21,7 (18/83)	
<b>Гистология</b>		1,00
НСТ	24,5 (64/261)	
Другие	21,1 (4/19)	
<b>Степень злокач.</b>		0,221
G1-2	22,7 (51/225)	
G3	30,9 (17/55)	
<b>cT</b>		<b>0,044</b>
T1-3	30,8 (33/107)	
T4	19,9 (34/171)	

Продолжение таблицы 9

<b>cN</b>		
N0-1	23,4 (30/128)	
N2-3	25,0 (38/152)	0,781
<b>Распространенность</b>		
Операбельный	40,5 (15/37)	
Местно-распространенный	21,8 (53/243)	<b>0,023</b>
<b>Подтип</b>		
ЛА	30,8 (4/13)	
ЛВ	24,0 (64/267)	0,82
<b>Наличие мутации</b>		
Да	45,3 (19/42)	
Нет	22,6 (43/190)	<b>0,005</b>
<b>Ki67</b>		
<40%	20,4 (20/98)	
≥40%	26,4 (48/182)	0,335
<b>Вероятность</b>		
< 50%	17,5 (31/177)	
≥ 50%	35,9 (37/103)	<b>0,001</b>

RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), НСТ – неспецифического типа, cT- клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ЛА – люминальный А, ЛВ – люминальный В, ki67 – индекс пролиферативной активности

При анализе взаимосвязи между характеристиками и достижением RCB 0-1 с помощью критерия Хи-квадрат выявлено, что значимыми факторами являются возраст  $\leq 50$  лет ( $p = 0,042$ ), исходная операбельность опухоли ( $p = 0,023$ ), более низкая стадия T (T1-3) ( $p=0,044$ ), наличие мутации BRCA1/2 ( $p = 0,005$ ) и вероятность попадания в высокий геномный риск  $\geq 50\%$  ( $p = 0,001$ ). Уровень Ki67 не показал статистически значимых различий в частоте достижения RCB 0-1 ( $p = 0,335$ ) (Рисунок 6).



**Рисунок 6** – Частота RCB 0-1 в подгруппах в когорте дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии

Далее был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель логистической регрессии с одной независимой переменной (Таблица 10).

**Таблица 10** – Однофакторный анализ достижения RCB 0+1 в когорте дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии

Предиктор	Частота RCB 0-1	ОШ	95%ДИ нижний	95%ДИ верхний	p
<b>Возраст</b> ≤ 50 >50	27,9 (55/197) 15,7 (13/83)	2,09	1,07	4,07	<b>0,031</b>
<b>Статус менопаузы</b> Пременопауза Постменопауза	25,5 (50/196) 21,7 (18/83)	1,24	0,67	2,28	0,497
<b>Гистология</b> НСТ Другие	24,5 (64/261) 21,1 (4/19)	1,21	0,39	3,84	0,734
<b>Степень злокачественности</b> G1-2 G3	22,7 (51/225) 30,9 (17/55)	0,66	0,34	1,26	0,203

Продолжение таблицы 10

<b>сТ</b>					
T1-3	30,8 (33/107)	1,80	1,03	3,13	<b>0,039</b>
T4	19,9 (34/171)				
<b>сN</b>					
N0-1	23,4 (30/128)	0,92	0,53	1,59	0,761
N2-3	25,0 (38/152)				
<b>Распространенность</b>					
Операбельный	40,5 (15/37)	2,44	1,19	5,04	<b>0,015</b>
Местно-распространенный	21,8 (53/243)				
<b>Подтип</b>					
ЛА	30,8 (4/13)				
ЛВ	24,0 (64/267)	0,7	0,21	2,38	0,57
<b>Наличие мутации</b>					
Нет	22,6 (43/190)				
Да	45,3 (19/42)	2,82	1,41	5,67	<b>0,003</b>
<b>Ki67</b>					
<40%	20,4 (20/98)				
≥40%	26,4 (48/182)	1,39	0,77	2,52	0,268
<b>Вероятность</b>					
< 50%	17,5 (31/177)				
≥ 50%	35,9 (37/103)	2,64	1,51	4,62	<b>0,001</b>

RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), НСТ – неспецифического типа, сТ- клиническая стадия первичной опухоли, сN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ЛА – люминальный А, ЛВ – люминальный В, ki67 – индекс пролиферативной активности

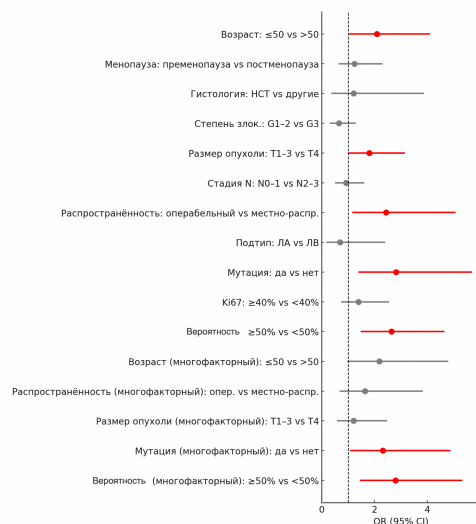
В однофакторном логистическом анализе выявлено, что вероятность достижения RCB 0-1 значимо выше у пациентов 50 лет и младше (ОШ 2,09, 95% ДИ: 1,07–4,07,  $p = 0,031$ ), с первично-операбельной стадией (ОШ 2,44, 95% ДИ: 1,19–5,04,  $p = 0,015$ ), при T1-3 (ОШ 1,80, 95%ДИ: 1,03-3,13,  $p=0,039$ ), при наличии мутации (ОШ 2,82, 95% ДИ: 1,41–5,67,  $p = 0,003$ ) и при значении вероятности высокого геномного риска  $\geq 50\%$  (ОШ 2,64, 95% ДИ: 1,51–4,62,  $p = 0,001$ ). Переменные, показавшие статистическую значимость в однофакторном анализе, были включены в многофакторную логистическую регрессионную модель. В многофакторном анализе учитывали совместное влияние факторов и рассчитывали скорректированные отношения шансов (сОШ) с 95% ДИ (Таблица 11).

**Таблица 11** – Многофакторный анализ достижения RCB 0+1 в когорте дозо-уплотненной неoadъювантной химиотерапии

Предиктор	ОШ	95%ДИ нижний	95%ДИ верхний	p
Возраст ( $\leq 50$ )	2,18	0,99	4,77	0,052
Распространенность (Операбельный)	1,64	0,71	3,80	0,24
cT(1-3)	1,21	0,60	2,45	0,60
Наличие мутации (Да)	2,32	1,11	4,85	<b>0,025</b>
Вероятность ( $\geq 50\%$ )	2,80	1,48	5,30	<b>0,0015</b>

cT – клиническая стадия первичной опухоли

При многофакторном логистическом анализе значимыми предикторами достижения RCB 0-1 остались наличие мутации (ОШ 2,32, 95% ДИ: 1,11–4,85,  $p = 0,025$ ) и Вероятность  $\geq 50\%$  (ОШ 2,80, 95% ДИ: 1,48–5,30,  $p = 0,0015$ ), в то время как влияние возраста, операбельности опухоли, стадии T1-3 не достигло статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствует о независимой ассоциации мутационного статуса и рассчитанной по вышеуказанной формуле Вероятности с достижением выраженного патоморфологического ответа (RCB 0-1). Данные одно- многофакторного анализа представлены на рисунке 7.



НСТ – неспецифического типа, ЛА – люминальный А, ЛВ – люминальный В, ki67 – индекс пролиферативной активности

**Рисунок 7** – Одно- и многофакторный анализ достижения RCB 0+1 в когорте дозо-уплотненной неoadъювантной химиотерапии

С учетом полученной значимости такого предиктора, как вероятность попадания в высокий геномный риск, были проанализированы клиничко-морфологические характеристики пациентов с **высокой Вероятностью**. Доля таких пациентов в исследовании составила 36,8% (103/280). Средний возраст пациенток -  $47,2 \pm 9,7$  года (мин. 25, макс 70 лет, 63% моложе 50 лет), в 17,5% случаях РМЖ был ассоциирован с мутацией (18/81 протестированных случаев). Большинство пациентов (83,5%) имели местно-распространенный процесс с преобладанием ШВ стадии (N=42, 40,8%), как и в общей когорте. Поражение регионарных лимфатических узлов уровня N2-3 отмечено у 55 (53,4%). Среди гистологических подтипов преобладал инвазивный рак неспецифического типа (95,1%, N=98), 3я степень злокачественности (G3) выявлена в 27,2% (N=28) наблюдений, в основном преобладала степень злокачественности G1-2 (72,8%). В 99% опухоли имели люминальный В фенотип. Уровень ЭР составил от 3 до 8 баллов по Аллреду, процент окрашенных ядер – от 15 до 100% (в среднем –  $77,7 \pm 23,3\%$ ). Уровень ПР – от 0 до 8 баллов, процент окрашенных ядер – от 0 до 95% (в среднем -  $27,8 \pm 30\%$ ). Средний уровень ki67 составил  $59,8 \pm 19,6$  (16-93). В целом, на основании только клиничко-морфологических характеристик когорты пациентов с высокой Вероятностью мало чем отличалась от общей, обращает на себя внимание более высокий средний уровень ki67 (в общей когорте он составил 49,1%) и более низкий – ПР (в общей когорте – 58,1%).

### **3.2.3 Нежелательные явления в расширенной когорте пациентов люминального HER2-негативного рака молочной железы, получивших дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию**

Нежелательные явления (НЯ) ddAC будут проанализированы для всех пациентов с разными подтипами РМЖ. В данном разделе приведены сведения по нежелательным явлениям на фоне 2го блока НАХТ (Таблица 12).

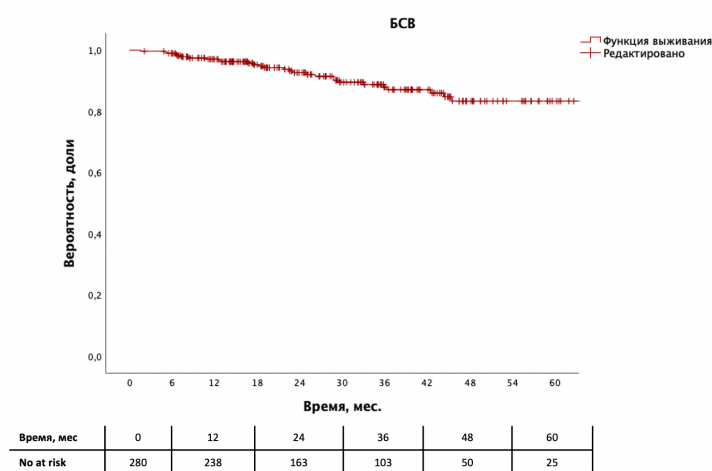
**Таблица 12** – Нежелательные явления на фоне неoadьювантной химиотерапии таксанами

Нежелательное явление	Любая степень, N (%)	3-4 степень, N (%)
Аллергическая реакция на доцетаксел	6 (2,1)	1 (0,4)
Анемия	24 (8,6)	-
Астения	63 (22,5)	-
Гепатотоксичность	25 (8,9)	1 (0,4)
Диарея	16 (5,7)	1 (0,4)
Запор	3 (1,1)	-
Кожная токсичность	45 (16,1)	-
Ладонно-подошвенный синдром	26 (9,3)	1 (0,4)
Лихорадка	3 (1,1)	-
Миалгии/артралгии	21 (7,5)	-
Нейтропения	35 (12,5)	18 (6,4)
Онихолизис	13 (4,6)	-
Отеки	17 (6,1)	-
Полинейропатия	16 (5,7)	-
Рвота	8 (2,9)	-
Слезотечение	4 (1,4)	-
Стоматит	33 (11,8)	3 (1,1)
Сыпь	6 (2,1)	-
Тошнота	20 (7,1)	-
Тромбоцитопения	1 (0,4)	-
Фебрильная нейтропения	6 (2,1)	4 (1,4)
COVID-19	5 (1,8)	-

Наиболее частыми НЯ любой степени тяжести были: нейтропения – отмечена у 35 пациентов (12,5%), астения – у 63 (22,5%), кожная токсичность – у 45 (16,1%), стоматит – у 33 (11,8%), ладонно-подошвенный синдром – у 26 (9,3%), гепатотоксичность – у 25 (8,9%). Токсичность 3–4 степени наблюдалась наиболее часто при нейтропении – у 18 пациентов (6,4%), другие тяжёлые НЯ встречались редко ( $\leq 1,1\%$ ). Фебрильная нейтропения зафиксирована у 4 пациентов (1,4%). Аллергические инфузионные реакции отмечены у 6 (2,1%) пациенток, 4 степени – в 1 (0,4%) случае.

### 3.2.4 Отдаленные результаты в расширенной когорте пациентов люминального HER2-негативного рака молочной железы, получивших дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию

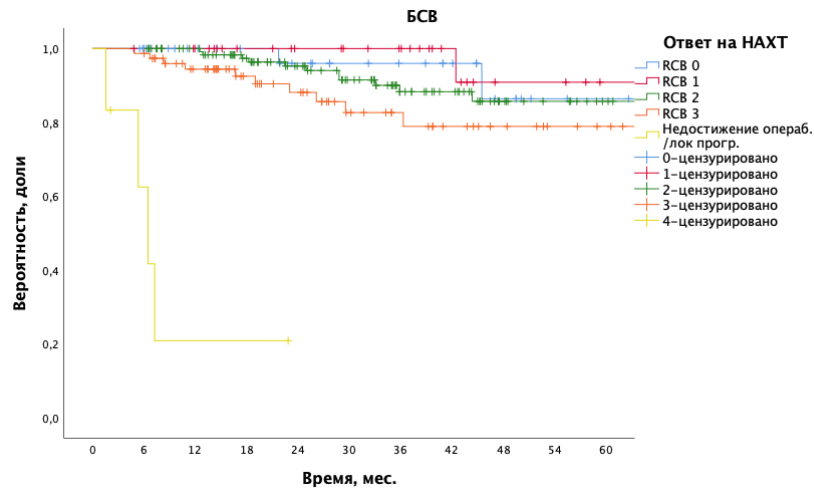
На момент сбора данных по отдаленным результатам (ноябрь 2024-январь 2025) медиана наблюдения за пациентами от начала НАХТ составила 31,5 мес. (в среднем  $33,2 \pm 19,2$  мес, мин – 2,1, макс – 102,8 мес.). Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) не достигнута. Во всей когорте трехлетняя БСВ составила 87,9%, пятилетняя – 83,4% (Рисунок 8).



No at risk – пациенты в группе риска, БСВ – бессобытийная выживаемость

**Рисунок 8** – Бессобытийная выживаемость в когорте дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии

Анализ Каплана–Мейера показал статистически значимые различия в БСВ между всеми категориями остаточной опухоли ( $p < 0,0001$ ). Пациенты с отсутствием или минимальной остаточной опухолью (RCB 0-1) демонстрировали наиболее благоприятный прогноз, тогда как наихудшие показатели наблюдались в группах RCB 3 и с прогрессированием заболевания на фоне неоадьювантной терапии (Рисунок 9).

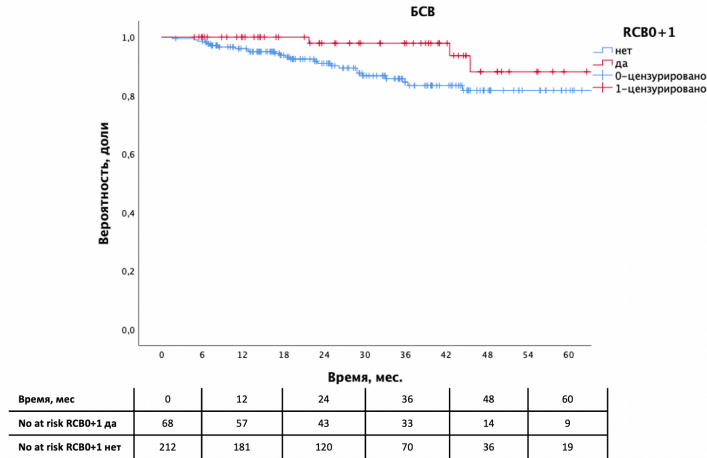


БСВ – бессобытийная выживаемость, RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

**Рисунок 9** – Бессобытийная выживаемость в когорте дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии в зависимости от класса RCB

Пациенты с минимальной или отсутствующей остаточной опухолью (RCB0+1) демонстрировали тенденцию к лучшей БСВ по сравнению с пациентами с более выраженной остаточной опухолью (RCB2+3) и недостижением операбельности/прогрессированием на фоне НАХТ, однако различие не достигло статистической значимости (log rank  $p = 0,062$ ).

Напротив, при анализе точечных вероятностей выживаемости были отмечены достоверные различия в трехлетней БСВ: у пациентов с RCB0+1 она составила 97,9% (95% ДИ 93,8–100,0%), против 84,6% (95% ДИ 78,5–90,7%) при большей остаточной опухоли ( $p=0,0004$ ) (Рисунок 10).



No at risk – пациенты в группе риска, RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли), БСВ – бессобытийная выживаемость

**Рисунок 10** – Бессобытийная выживаемость в когорте дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии в зависимости от достижения RCB0+1

Достижение RCB0+1 снижало риск прогрессирования заболевания на 66%, однако данный показатель ввиду недостаточного периода наблюдения для данного подтипа РМЖ пока не достиг статистической значимости (ОР 0,34, 95%ДИ 0,10-1,12,  $p=0,075$ ). Для оценки влияния клиничко-патологических факторов на БСВ был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель логистической регрессии (Таблица 13).

**Таблица 13** – Связь клиничко-патологических факторов и бессобытийной выживаемости в когорте дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии

Предиктор	ОР	95% ДИ ниж.	95% ДИ верх.	p
<b>Возраст</b>				
≤ 50	0,44	0,21	0,93	<b>0,031</b>
>50	1			
<b>Статус менопаузы</b>				
Пременопауза	0,48	0,23	1,03	0,06
Постменопауза	1			

Продолжение таблицы 13

<b>Гистология</b>				
НСТ	1,16	0,28	5,0	0,83
Другие	1			
<b>Степень злокач.</b>				
G1-2	0,30	0,14	0,64	<b>0,002</b>
G3	1			
<b>сТ</b>				
T1-3	0,75	0,34	1,66	0,47
T4	1			
<b>сN</b>				
N0-1	0,55	0,26	1,2	0,14
N2-3	1			
<b>Распространенность</b>				
Операбельный	0,68	0,21	2,26	0,53
Местно-распространенный	1			
<b>Подтип</b>				
ЛА	1			
ЛВ	1,61	0,38	6,81	0,52
<b>Ki67</b>				
<40%	1,1	0,49	2,42	0,83
≥40%	1			
<b>Наличие мутации</b>				
Да	1,22	0,34	4,17	0,77
Нет	1			
<b>Вероятность</b>				
< 50%	1			
≥ 50%	0,71	0,32	1,58	0,40
<b>RCB0+1</b>				
Да	0,34	0,10	1,12	0,075
Нет	1			

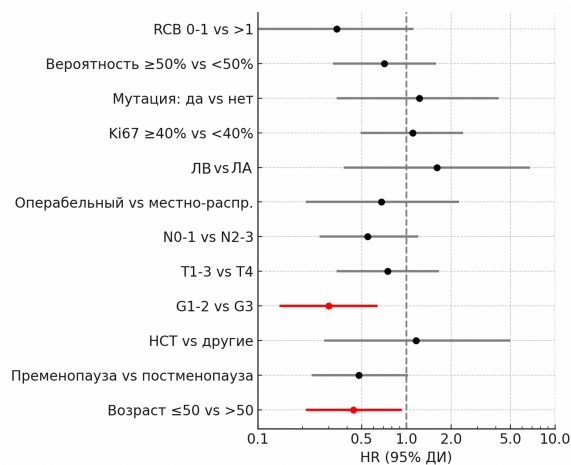
НСТ – неспецифического типа, сТ – клиническая стадия первичной опухоли, сN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ЛА – люминальный А, ЛВ – люминальный В, ki67 – индекс пролиферативной активности RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДИ – доверительный интервал.

По результатам однофакторного анализа значимыми предикторами лучшей БСВ явились:

- более молодой возраст ( $\leq 50$  лет): ОР 0,44, 95%ДИ 0,21-0,93,  $p=0,031$ ,
- более низкая степень злокачественности опухоли (G1-2): ОР 0,30, 95%ДИ 0,14-0,64,  $p=0,002$ .

Наличие мутации, высокая Вероятность, ассоциированные с более высокой частотой достижения RCB0+1, в данном анализе не явились значимыми предикторами БСВ. Вероятно, это связано с тем, что сам факт достижения RCB0+1 пока статистически незначим для БСВ ввиду недостаточного периода наблюдения за пациентками, хотя анализ точечных вероятностей выживаемости демонстрирует значимые различия в трехлетней БСВ.

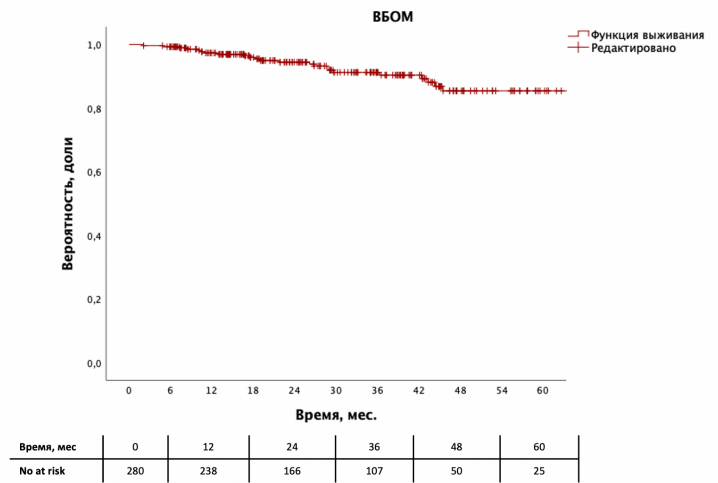
Таким образом, на данном этапе наблюдения за пациентками только два фактора – возраст 50 и менее лет и степень злокачественности опухоли G1-2 явились значимыми предикторами улучшения БСВ (Рисунок 11).



RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ki67 – индекс пролиферативной активности, ЛА – люминальный А, ЛВ – люминальный В, НСТ – неспецифического типа, T – клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, G – степень злокачественности

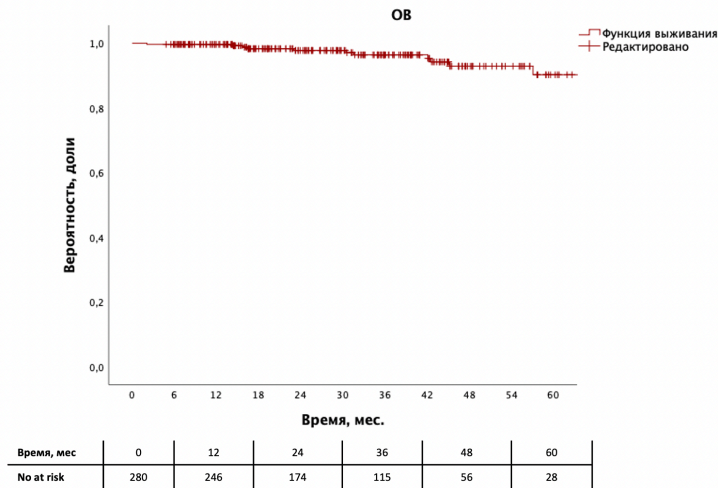
**Рисунок 11** – Связь клиничко-патологических факторов и бессобытийной выживаемости в когорте дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии

При медиане наблюдения за пациентами 31,5 месяцев трехлетний показатель выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) составил 91,3%, пятилетний – 85,4%, общей выживаемости (ОВ) – 96,4% и 90,2% соответственно (Рисунки 12, 13).



No at risk – пациенты в группе риска, ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов

**Рисунок 12** – Выживаемость без отдаленных метастазов в когорте дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии



No at risk – пациенты в группе риска, ОВ – общая выживаемость

**Рисунок 13** – Общая выживаемость в когорте дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии

### **3.3 Сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном раке молочной железы**

Следующим этапом для минимизации систематических различий между пациентами, получавшими дозо-уплотненную (ДД) и стандартную (НЕ ДД) НАХТ, была проведена псевдорандомизация методом Propensity Score Matching (PSM). В качестве ковариат при расчете propensity score использованы:

- Возраст ( $\leq 50$  или  $> 50$  лет),
- Менопаузальный статус (пременопауза/постменопауза),
- Гистологический подтип опухоли,
- Статус T и N,
- Ki-67 ( $\leq 40\%$  или  $> 40\%$ ),
- Степень дифференцировки опухоли (G1-2 или G3),
- Мутационный статус (BRCA, CHEK2, ATM),
- Вероятность ( $\leq 50\%$  или  $> 50\%$ ),
- Подтип опухоли (люминальный A или B),
- Распространенность опухолевого процесса (операбельный/местнораспространенный).

Сопоставление пар проводилось по методу ближайшего соседа (nearest -neighbor matching). Дополнительно использовался калипер (0,08), чтобы ограничить максимальное допустимое различие в propensity score между сопоставляемыми пациентами. После сопоставления в каждой группе осталось по 243 пациента. Для оценки качества сопоставления были проверены баланс ковариат с использованием хи-квадрат теста и стандартизированных средних различий. Баланс групп считался достигнутым при  $p > 0,05$ .

### 3.3.1 Характеристика пациентов после псевдорандомизации

Характеристики пациентов в группах лечения после псевдорандомизации представлены в таблице 14. Значимых различий по всем ключевым переменным выявлено не было, что свидетельствует о корректности псевдорандомизации.

**Таблица 14** – Характеристики групп лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии) после псевдорандомизации

Характеристика	ДД, N (%)	НЕ ДД, N (%)	P
<b>Пол</b>			
Женский	243 (100)	243 (100)	1,00
<b>Возраст</b>			
Средний	45,6	47,4	0,06
≤ 50	176 (72,4)	160 (65,8)	
>50	67 (27,6)	83 (34,2)	0,14
<b>Статус менопаузы</b>			
Постменопауза	67 (27,6)	67 (27,6)	
Пременопауза	176 (72,4)	176 (72,4)	1,00
<b>Распространенность</b>			
Операбельный	32 (13,7)	32 (13,7)	
Местно-распространенный	211 (86,8)	211 (86,8)	1,00
<b>cT</b>			
T1-2	92 (37,9)	92 (37,9)	
T3-4	151 (62,1)	151 (62,1)	1,00
<b>cN</b>			
0-1	113 (46,5)	105 (43,2)	
2-3	130 (53,5)	138 (56,8)	0,52
<b>Гистологический подтип</b>			
НСТ	227 (93,4)	223 (91,8)	
Другой	16 (6,6)	20 (8,2)	0,60
<b>Grade</b>			
1-2	192 (79,0)	194 (79,8)	
3	51 (21,0)	49 (20,2)	0,91
<b>Подтип</b>			
Люминальный А	13 (5,4)	13 (5,4)	
Люминальный В	230 (94,6)	230 (94,6)	1,00

<b>Мутация</b>			
Да	37 (15,2)	31 (12,8)	
Нет	166 (68,3)	170 (70,0)	
Неизвестно	40 (16,5)	42 (17,2)	0,54
<b>Ki67</b>			
<40%	85 (35,0)	101 (41,6)	
≥40%	158 (65,0)	142 (58,4)	0,16
<b>Вероятность</b>			
< 50%	158 (65,0)	158 (65,0)	
≥ 50%	85 (35,0)	85 (35,0)	1,00
<b>Всего</b>	<b>243</b>	<b>243</b>	

ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия, cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, НСТ – неспецифического типа, Grade – степень злокачественности, ki67 – индекс пролиферативной активности

### 3.3.2 Сравнительный анализ непосредственной эффективности дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном раке молочной железы

Для каждой группы лечения был оценен ответ на НАХТ (Таблица 15, Рисунок 14).

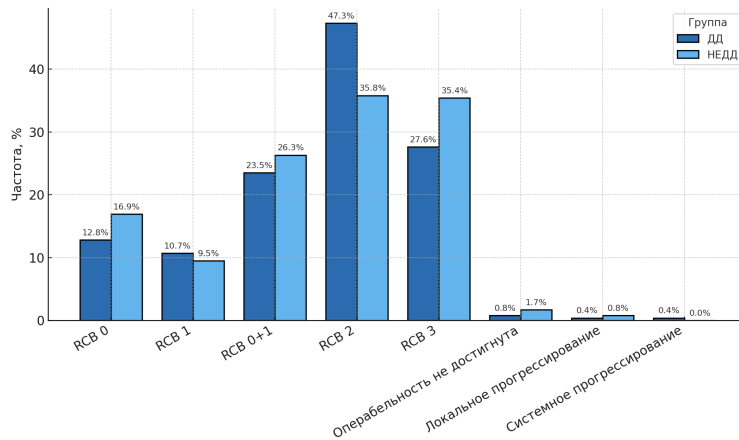
Статистически значимых различий в частоте RCB0, а также RCB0+1 выявлено не было: частота RCB0+1 составила 23,5% (N=57) в когорте ДД против 26,3% (N=64) в когорте стандартной ХТ (p=0,53).

При этом в группе ДД отмечено значимое увеличение частоты RCB2 по сравнению со стандартной: 47,3% (N=115) и 35,8% (N=87) соответственно (p=0,01), ОШ 1,61, 95% ДИ 1,12 – 2,32, (p = 0,01). Частота axillary clearance была сопоставима в обеих группах лечения: 33,3% (76/228) в группе ДД и 37,0% (80/216) в группе НЕ ДД, p=0,24.

**Таблица 15** – Ответ на неоадьювантную химиотерапию в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии)

Ответ на НАХТ	ДД, N (%)	НЕ ДД, N (%)	P
RCB 0	31 (12,8)	41 (16,9)	0,25
RCB 1	26 (10,7)	23 (9,5)	0,76
<b>RCB 0+1</b>	<b>57 (23,5)</b>	<b>64 (26,3)</b>	<b>0,53</b>
<b>RCB 2</b>	<b>115 (47,3)</b>	<b>87 (35,8)</b>	<b>0,01</b>
RCB 3	67 (27,6)	86 (35,4)	0,08
Операбельность не достигнута	2 (0,8)	4 (1,7)	0,68
Локальное прогрессирование	1 (0,4)	2 (0,8)	1,0
Системное прогрессирование	1 (0,4)	0 (0)	1.0

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия



RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 14** – Ответ на неоадьювантную химиотерапию в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии)

Для оценки влияния различных клиничко-патологических факторов на частоту достижения RCB0+1 в группах с дозо-уплотненной и стандартной НАХТ был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель логистической регрессии (Таблица 16).

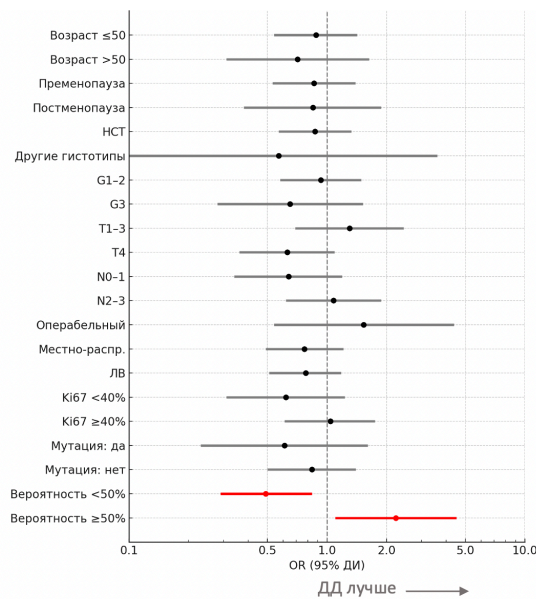
**Таблица 16** – Подгрупповой анализ достижения RCB 0+1 в двух группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии)

Предиктор	Частота RCB 0-1 в группе ДД, N (%)	Частота RCB 0-1 в группе НЕДД, N (%)	р Хи <sup>2</sup>	ОШ	95% ДИ ниж.	95% ДИ верх.	р
<b>Возраст</b>							
≤ 50	46/176 (26,1)	46/160 (28,8)	0,69	0,88	0,54	1,42	0,63
>50	11/67 (16,4)	18/83 (21,7)	0,55	0,71	0,31	1,63	0,53
<b>Статус менопаузы</b>							
Пременопауза	42/176 (23,9)	47/176 (26,7)	0,65	0,86	0,53	1,39	0,62
Постменопауза	15/67 (22,4)	17/67 (25,4)	0,84	0,85	0,38	1,88	0,84
<b>Гистология</b>							
НСТ	55/227 (24,2)	60/223 (26,9)	0,59	0,87	0,57	1,33	0,52
Другие	2/16 (12,5)	4/20 (20,0)	0,67	0,57	0,09	3,61	0,67
<b>Степень злокач.</b>							
G1-2	43/192 (22,4)	46/194 (23,7)	0,85	0,93	0,58	1,49	0,81
G3	14/51 (27,5)	18/49 (36,7)	0,44	0,65	0,28	1,52	0,39
<b>cT</b>							
T1-3	30/92 (32,6)	25/92 (27,2)	0,52	1,3	0,69	2,44	0,52
T4	27/151 (17,9)	39/151 (25,8)	0,12	0,63	0,36	1,09	0,13
<b>cN</b>							
N0-1	23/113 (20,4)	30/105 (28,6)	0,21	0,64	0,34	1,19	0,21
N2-3	34/130 (26,2)	34/138 (24,6)	0,89	1,08	0,62	1,88	0,78
<b>Распространенность</b>							
Операбельный	12/32 (37,5)	9/32 (28,1)	0,59	1,53	0,54	4,39	0,6
Местно-распростр.	45/211 (21,3)	55/211 (26,1)	0,32	0,77	0,49	1,21	0,3
<b>Подтип</b>							
ЛА	4/13 (30,8)	0/13 (0)	0,10	-	-	-	0,61
ЛВ	53/230 (23,0)	64/230 (27,8)	0,83	0,78	0,51	1,18	0,28
<b>Ki67</b>							
<40%	17/85 (20,0)	29/101 (28,7)	0,22	0,62	0,31	1,23	0,18
≥40%	40/158 (25,3)	35/142 (24,7)	1,00	1,04	0,61	1,75	1,00
<b>Наличие мутации</b>							
Да	17/37 (45,9)	18/31 (58,1)	0,45	0,61	0,23	1,61	0,34
Нет	35/166 (21,1)	41/170 (24,1)	0,59	0,84	0,5	1,4	0,52
<b>Вероятность</b>							
< 50%	28/158 (17,7)	48/158 (30,4)	<b>0,01</b>	0,49	0,29	0,84	<b>0,01</b>
≥ 50%	29/85 (34,1)	16/85 (18,8)	<b>0,04</b>	2,23	1,1	4,52	<b>0,04</b>

RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия, ОШ – отношение шансов, ДИ-доверительный интервал, НСТ – неспецифического типа, cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ЛА – люминальный А, ЛВ – люминальный В, ki67 – индекс пролиферативной активности.

Среди всех проанализированных факторов только в подгруппе пациентов с Вероятностью  $\geq 50\%$  дозо-уплотненная НАХТ показала статистически значимое преимущество перед стандартным режимом (ОШ = 2,23, 95% ДИ 1,10–4,52,  $p = 0,04$ ), что свидетельствует о вдвое большей вероятности достижения RCB0+1 при использовании ДД в этой группе.

В группе же с низкой Вероятностью частота RCB0+1 была выше в когорте НЕДД. В остальных подгруппах, включая возраст, менопаузальный статус, гистологический тип, степень дифференцировки G, статус первичной опухоли (T) и лимфоузлов (N), распространенность заболевания, молекулярный подтип (ЛА/ЛВ), уровень ki67, наличие или отсутствие мутации различия между группами лечения не достигли статистической значимости ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 15).



НСТ – неспецифического типа, G – степень злокачественности, T – клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ЛВ – люминальный В, ki67 – индекс пролиферативной активности, OR – odds ratio (отношение шансов), ДИ – доверительный интервал, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 15** – Подгрупповой анализ RCB0+1 в двух группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии)

Для учета возможных взаимосвязей между факторами был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, включающий факторы

Вероятность и Наличие мутации, которые могли влиять на частоту достижения RCB0+1. Фактор Наличие мутации был выбран из-за того, что ранее в многофакторном анализе достижения RCB0+1 на фоне дозо-уплотненной НАХТ показал свою значимость (Таблица 17).

**Таблица 17** – Многофакторный анализ достижения RCB 0+1 в двух группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии)

Предиктор	ОШ ДД/НЕДД	95% ДИ нижний	95% ДИ верхний	p
<b>Наличие мутации</b>				
Да	0,61	0,23	1,61	0,32
<b>Вероятность ≥ 50%</b>	2,12	1,08	4,32	<b>0,03</b>

ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В этой модели подгруппа Вероятность $\geq$ 50% сохранила статистически значимое преимущество дозо-уплотненного режима над стандартным (ОШ = 2,12; 95% ДИ 1,08–4,32; p=0,03). Это подтверждает, что даже при учете других факторов ДД остается более эффективным режимом у данной категории пациентов. В то же время, в подгруппе Вероятность < 50% наблюдалась обратная тенденция – стандартный режим был эффективнее, чем дозо-уплотненный (ОШ = 0,49; 95% ДИ 0,29–0,84; p = 0,01). Это может свидетельствовать о том, что в данной группе дозоуплотненный режим НАХТ не приводит к улучшению морфологического ответа и может быть менее предпочтительным. Для фактора Мутация статистически значимого различия в достижении RCB0+1 между группами ДД и НЕДД не выявлено (p>0,05), что указывает на отсутствие влияния мутационного статуса на выбор режима НАХТ. Вероятно, это связано с более высокой чувствительностью в целом этих опухолей к любому режиму ХТ.

В подгруппе пациентов с Вероятность $\geq$ 50% также был дополнительно проведен анализ взаимодействия для оценки взаимосвязи между Вероятностью и эффектом ДД. При включении термина взаимодействия (Вероятность  $\times$  ДД/НЕДД) было показано, что влияние ДД на достижение RCB0+1 значимо варьируется в зависимости от значения Вероятности (Таблица 18).

**Таблица 18** – Взаимодействие между Вероятностью и типом лечения (дозо-уплотненной и стандартной неоадьювантной химиотерапии) при прогнозировании достижения RCB 0+1

Предиктор	ОШ	95% ДИ нижний	95% ДИ верхний	р
Вероятность X ДД	4,52	1,90	10,9	<b>0,0008</b>

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Взаимодействие между ДД и Вероятность оказалось статистически значимым (ОШ взаимодействия 4,52, 95%ДИ 1,9–10,9;  $p$  взаимодействия = 0,0008), что указывает на выраженное преимущество ДД над НЕДД в группе пациентов с Вероятностью  $\geq 50\%$ . Данный вывод является гипотез-генерирующим.

С учетом выявленной более высокой частотой достижения RCB2 в группе ДД, что также ассоциируется с лучшими отдаленными результатами, чем RCB 3, был проведен незапланированный анализ: частота RCB 0+1+2 ( $RCB \leq 2$ ) в обеих группах лечения была объединена и проанализирована. Сравнение проводили с частотой RCB3 + другие варианты неблагоприятного ответа на лечение (недостижение операбельности/локальное прогрессирование/системное прогрессирование на фоне НАХТ) ( $RCB > 2$ ) (Таблица 19).

**Таблица 19** – Ответ на неоадьювантную химиотерапию в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии)

Ответ на НАХТ	ДД, N (%)	НЕДД, N (%)	р
RCB0 0-2 ( $RCB \leq 2$ )	172 (70,8)	151 (62,1)	0,044
RCB 3+ПЗ ( $RCB > 2$ )	71 (29,2)	92 (37,9)	

RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ПЗ – прогрессирование заболевания, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

В группе НЕДД 62,1% пациентов имели меньший объем остаточной опухоли ( $RCB \leq 2$ ), тогда как у 37,9% отмечался ответ RCB 3 и другие варианты неблагоприятного ответа. В группе ДД доля пациентов с  $RCB \leq 2$  была выше и составила 70,8%, а с  $RCB > 2$  – 29,2%. Различие между группами оказалось

статистически значимыми по критерию хи-квадрат ( $p=0,044$ ). Таким образом, несмотря на отсутствие статистических различий в частоте RCB 0+1 между двумя группами лечения, дозо-уплотненные режимы демонстрируют меньшую остаточную опухолевую нагрузку по сравнению с традиционными (в основном за счет увеличения частоты RCB2).

Для оценки влияния различных клинико-патологических факторов на частоту достижения RCB $\leq$ 2 в группах с дозо-уплотненной и стандартной НАХТ был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель логистической регрессии (Таблица 20).

В ходе однофакторного анализа выявлены подгруппы, в которых режим ДД показал статистически значимое преимущество в достижении RCB $\leq$ 2 для следующих подгрупп:

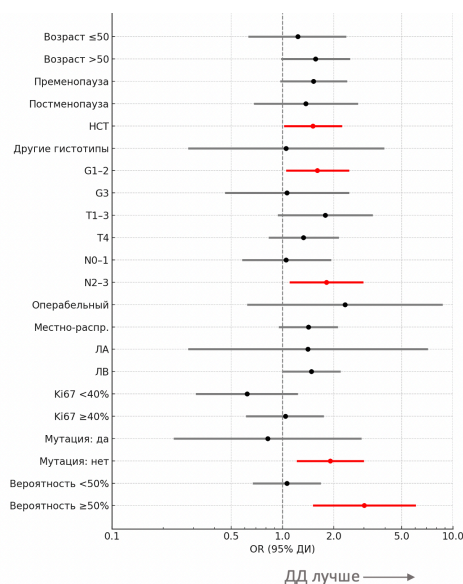
- Гистологический подтип – НСТ: частота RCB $\leq$ 2 в группе ДД составила 71,8% против 62,8% в группе НЕДД (ОШ = 1,51, 95% ДИ: 1,02–2,24,  $p=0,045$ );

- Статус регионарных лимфоузлов N2-3: частота RCB $\leq$ 2 в группе ДД составила 67,7% против 53,6% в группе НЕДД, (ОШ = 1,81, 95% ДИ: 1,10–2,98,  $p=0,024$ );

- Мутационный статус – отсутствие мутации: RCB $\leq$ 2 в когорте ДД – 71,7% против 57,1% в когорте НЕДД (ОШ = 1,91, 95% ДИ 1,21–3,00,  $p=0,006$ );

- Ki-67 >40%: RCB $\leq$ 2 в когорте ДД: 72,2% против 59,9% в когорте НЕДД, ОШ = 1,74, 95% ДИ 1,07–2,82,  $p=0,028$ );

- Вероятность  $\geq$ 50% попадания в высокий геномный риск: частота RCB $\leq$ 2 в группе ДД составила 81,2% против 58,8% в НЕДД (ОШ = 3,02, 95% ДИ 1,51–6,05,  $p = 0,002$ ) (Рисунок 16).



НСТ – неспецифического типа, G – степень злокачественности, T – клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ЛА – люминальный А, ЛВ – люминальный В, ki67 – индекс пролиферативной активности, OR – odds ratio (отношение шансов), ДИ – доверительный интервал, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 16** – Подгрупповой анализ достижения  $RCB \leq 2$  в двух группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии)

Следующим этапом был проведен анализ взаимодействия между режимом лечения (ДД/НЕДД) и клинико-патологическими характеристиками. В логистическую регрессионную модель были включены термины взаимодействия (interaction terms) между фактором лечения (ДД/НЕДД) и выявленными значимыми предикторами достижения  $RCB \leq 2$ : гистологический подтип, статус регионарных лимфоузлов, Мутационный статус, Ki-67 и Вероятность (Таблица 20).

**Таблица 20** – Подгрупповой анализ достижения  $RCB \leq 2$  в двух группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии)

Предиктор	Частота RCB $\leq 2$ в группе ДД, N (%)	Частота RCB $\leq 2$ в группе НЕДД, N (%)	ОШ	95% ДИ ниж.	95% ДИ верх.	p	p вза-им.
<b>Возраст</b>							
≤ 50	130/176 (73,9)	103/160(64,4)	1,23	0,63	2,37	0,62	0,55
>50	42/67 (62,7)	48/83 (57,8)	1,56	0,98	2,49	0,08	

<b>Статус менопаузы</b>								
Пременопауза	128/176 (72,7)	112/176 (63,6)	1,52	0,97	2,39	0,09		
Постменопауза	44/67 (65,7)	39/67 (58,2)	1,37	0,68	2,77	0,48	0,81	
<b>Гистология</b>								
НСТ	163/227 (71,8)	14/223 (62,8)	1,51	1,02	2,24	<b>0,045</b>		
Другие	9/16 (56,3)	11/20 (55,0)	1,05	0,28	3,95	1,00	0,77	
<b>Степень злокач.</b>								
G1-2	137/192 (71,4)	118/194(60,8)	1,6	1,05	2,46	<b>0,03</b>		
G3	35/51 (68,6)	33/49 (67,3)	1,06	0,46	2,46	1,00	0,21	
<b>сТ</b>								
T1-3	70/92 (76,1)	59/92 (64,1)	1,78	0,94	3,38	0,11		
T4	102/151 (67,5)	92/151 (60,9)	1,33	0,83	2,14	0,28	0,48	
<b>сN</b>								
N0-1	84/113 (74,3)	77/105 (73,3)	1,05	0,58	1,93	0,88		
N2-3	88/130 (67,7)	74/138 (53,6)	1,81	1,1	2,98	<b>0,02</b>	<b>0,04</b>	
<b>Распротр.</b>								
Операбельный	28/32 (87,5)	24/32 (75,0)	2,33	0,62	8,72	0,34		
Местно-распротр.	144/211 (68,2)	127/211 (60,2)	1,42	0,95	2,12	0,10	0,48	
<b>Подтип</b>								
ЛА	9/13 (69,2)	8/13 (61,5)	1,41	0,28	7,13	1,00		
ЛВ	163/230 (70,9)	143/230 (62,2)	1,48	1,00	2,19	0,06	0,95	
<b>Ki67</b>								
<40%	58/85 (68,2)	66/101 (65,3)	0,62	0,31	1,23	0,18		
≥40%	114/158 (72,2)	85/142 (59,9)	1,04	0,61	1,75	1,0	0,89	
<b>Наличие мутации</b>								
Да	30/37 (81,1)	26/31 (83,9)	0,82	0,23	2,91	1,00		
Нет	119/166 (71,7)	97/170 (57,1)	1,91	1,21	3,00	<b>0,006</b>	0,20	
<b>Вероятность</b>								
< 50%	103/158 (65,2)	101/158 (63,9)	1,06	0,67	1,68	0,91		
≥ 50%	69/85 (81,2)	50/85 (58,8)	3,02	1,51	6,05	<b>0,002</b>	<b>0,01</b>	

RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия, ОШ – отношение шансов, ДИ - доверительный интервал, НСТ – неспецифического типа, сТ – клиническая стадия первичной опухоли, сN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ЛА – люминальный А, ЛВ – люминальный В, ki67 – индекс пролиферативной активности.

Анализ показал, что взаимодействие режима ДД с двумя факторами оказалось статистически значимым ( $p < 0,05$ ):

- Статус регионарных лимфоузлов N2-3: ОШ 1,81, 95% ДИ 1,1-2,98,  $p=0,04$
- Вероятность  $\geq 50\%$  попадания в высокий геномный риск: ОШ 3,02, 95% ДИ 1,51–6,05,  $p=0,01$ .

При этом взаимодействие режима ДД с гистологическим подтипом, мутационным статусом, степенью злокачественности G1-2 и уровнем Ki-67 не

достигло статистической значимости ( $p>0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии преимущества режима ДД в этих подгруппах в плане достижения RCB 0-2. Этот анализ подтверждает, что данная предиктивная модель может определить подгруппу пациентов, для которых режим ДД наиболее эффективен.

### 3.3.3 Отдаленные результаты в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном раке молочной железы

На период сбора данных об отдаленных результатах (ноябрь 2024 – январь 2025) медиана наблюдения за пациентами в группе дозо-уплотненной ХТ составила 30,6 мес., (мин. - 4,8, макс. – 102,8 мес.), в группе стандартной – 41,6 мес. (мин – 6,9, макс. – 195,4 мес.).

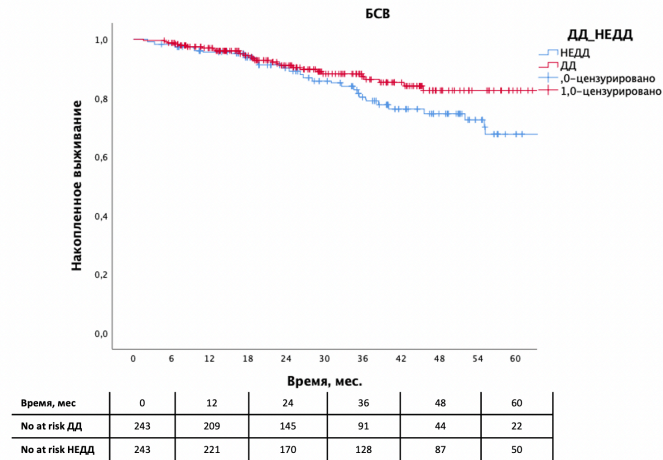
При анализе бессобытийной выживаемости (БСВ) отмечено, что основным событием в обеих группах явилось отдаленное метастазирование, которое отмечалось более чем в 2 раза чаще в когорте НЕДД (Таблица 21).

**Таблица 21** – События бессобытийной выживаемости в группах лечения в двух группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии)

Событие БСВ	ДД, N (%)	НЕДД, N (%)
Недостижение операбельности / локальный рецидив	2 (0,8)	6 (2,5)
Локорегионарный рецидив	4 (1,7)	6 (2,5)
Отдаленные метастазы	17 (7,0)	40 (16,5)
Вторые злокачественные опухоли	3 (1,2)	2 (0,8)

БСВ – бессобытийная выживаемость, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

Медиана БСВ не достигнута ни в одной группе. При сравнении кривых выживаемости методом Log Rank отмечены статистически значимые различия между группами ( $p = 0,040$ ) в пользу режима ДД (Рисунок 17).



No at risk – пациенты в группе риска, БСВ – бессобытийная выживаемость, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 17** – Бессобытийная выживаемость в двух группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии)

Для определения влияния режима терапии на риск прогрессирования проведен регрессионный анализ Кокса. В группе ДД по сравнению с группой НЕДД отмечено снижение риска прогрессирования заболевания на 38% (ОР 0,62, 95% ДИ: 0,39–0,98,  $p=0,043$ ). Таким образом, у пациентов, получавших режим ДД, вероятность прогрессирования заболевания была на треть ниже, чем у пациентов в группе НЕДД. Трехлетняя БСВ составила 87,3% в группе ДД и 80,3% в группе стандартного лечения, пятилетняя - 82,6% и 67,7% соответственно.

Для оценки влияния клинико-патологических факторов на БСВ в группах дозо-уплотненной и стандартной НАХТ был проведен подгрупповой анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Для оценки эффекта лечения рассчитывались отношения рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) (Таблица 22).

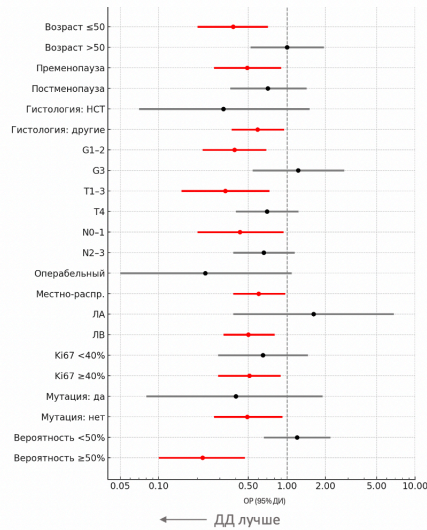
**Таблица 22** – Подгрупповой анализ бессобытийной выживаемости в группе дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии против стандартной

Предиктор	ОР для БСВ ДД/НЕДД	95% ДИ ниж.	95% ДИ верх.	p
<b>Возраст</b>				
≤ 50	0,38	0,20	0,71	<b>0,003</b>
>50	1,00	0,52	1,94	1,00
<b>Статус менопаузы</b>				
Пременопауза	0,49	0,27	0,90	<b>0,021</b>
Постменопауза	0,71	0,36	1,42	0,330
<b>Гистология</b>				
НСТ	0,32	0,07	1,50	0,148
Другие	0,59	0,37	0,95	<b>0,028</b>
<b>Степень злокач.</b>				
G1-2	0,39	0,22	0,69	<b>0,001</b>
G3	1,22	0,54	2,79	0,634
<b>сТ</b>				
T1-3	0,33	0,15	0,73	<b>0,006</b>
T4	0,70	0,40	1,23	0,213
<b>сN</b>				
N0-1	0,43	0,20	0,94	<b>0,035</b>
N2-3	0,66	0,38	1,15	0,139
<b>Распространенность</b>				
Операбельный	0,23	0,05	1,09	0,064
Местно-распростр.	0,60	0,38	0,97	<b>0,038</b>
<b>Подтип</b>				
ЛА	1,61	0,38	6,81	0,45
ЛВ	0,50	0,32	0,80	<b>0,004</b>
<b>Ki67</b>				
<40%	0,65	0,29	1,46	0,30
≥40%	0,51	0,29	0,89	<b>0,018</b>
<b>Наличие мутации</b>				
Да	0,40	0,08	1,89	0,25
Нет	0,49	0,27	0,92	<b>0,025</b>
<b>Вероятность</b>				
< 50%	1,20	0,66	2,18	0,542
≥ 50%	0,22	0,10	0,47	<b>&lt;0,001</b>

БСВ – бессобытийная выживаемость, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия, ОР – отношение рисков, ДИ - доверительный интервал, НСТ – неспецифического типа, сТ- клиническая стадия первичной опухоли, сN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ЛА – люминальный А, ЛВ – люминальный В, ki67 – индекс пролиферативной активности.

По результатам однофакторного анализа тенденция к улучшению БСВ при проведении ДД НАХТ отмечалась практически во всех подгруппах, за

исключением возраста >50 лет, G3 и люминального А подтипа (что легко объясняется биологическим течением болезни) (Рисунок 18).



НСТ – неспецифического типа, G – степень злокачественности, T- клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ЛА – люминальный А, ЛВ – люминальный В, ki67 – индекс пролиферативной активности, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 18** – Подгрупповой анализ бессобытийной выживаемости в группе дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии против стандартной

Учитывая выявленные различия в эффективности ДД по результатам однофакторного анализа, на следующем этапе был проведён анализ взаимодействий между видом лечения (ДД/НЕДД) и ранее выявленными значимыми предикторами преимущества режима ДД в плане БСВ с целью оценки модификации эффекта терапии.

Для проверки модифицирующего влияния подгрупп на эффект ДД был выполнен многофакторный анализ с включением термов взаимодействия (interaction terms) (Таблица 23).

**Таблица 23** – Многофакторный анализ взаимодействия вида лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии) в подгруппах

Предиктор	ОР взаимодействия	95% ДИ ниж.	95% ДИ верх.	p
Возраст ≤ 50 X ДД	0,37	0,15	0,92	<b>0,032</b>
Пременопауза X ДД	1,46	0,57	3,73	0,41
Гистология НСТ X ДД	0,53	0,10	2,69	0,45
Степень злокач. G3 X ДД	0,27	0,11	0,67	<b>0,010</b>
Стадия T4 X ДД	0,44	0,17	1,12	0,09
Стадия N2-3 X ДД	0,75	0,29	1,94	0,55
Распространенность X ДД	2,52	0,50	12,8	0,26
Ki67 ≥ 40% X ДД	0,83	0,31	2,19	0,70
Мутация (да) X ДД	0,71	0,13	3,7	0,69
Вероятность ≥ 50% x ДД	0,22	0,09	0,57	<b>0,002</b>

НСТ – неспецифического типа, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, ki67 - индекс пролиферативной активности

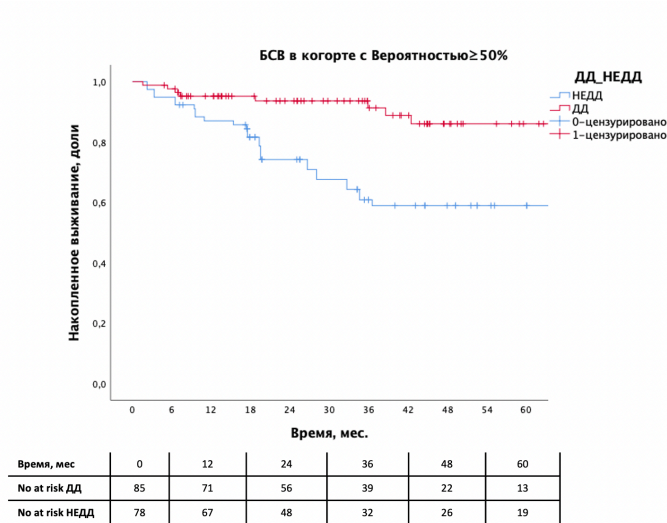
В модели с терминами взаимодействия (вид лечения × подгруппы, показавшие преимущество ДД в однофакторном анализе) был проведён анализ модификаторов эффекта ДД. Взаимодействие между подтипами опухоли (ЛА/ЛВ) и типом терапии не анализировалось ввиду крайне низкой частоты событий в некоторых подгруппах, что привело к нестабильности оценок в модели пропорциональных рисков. Статистически значимое взаимодействие с режимом ДД выявлено для возраста <50 лет (ОР взаимодействия 0,37, 95% ДИ 0,15-0,92, p=0,032), степени злокачественности G3 (ОР взаимодействия 0,27, 95% ДИ 0,11-0,67, p=0,010) и Вероятности ≥50% (ОР взаимодействия 0,22, 95% ДИ 0,09-0,57, p=0,002), что свидетельствует о большей эффективности ДД в этих подгруппах. Пограничное взаимодействие отмечено для категории T4 (ОР взаимодействия = 0,44, 95% ДИ 0,17-1,12; p=0,093), тогда как для пременопаузы, категории N, гистологического подтипа статистически значимой модификации эффекта не обнаружено (p>0,4), равно как для распространенности (p=0,26) и ki67 (p=0,53). При наличии или отсутствии мутации также не выявлено модификации эффекта ДД (p=0,69).

Сам по себе возраст <50 лет не был ассоциирован с риском прогрессирования заболевания (ОР для возраста  $\leq 50$  лет=0,84, 95%ДИ 0,51-1,38,  $p=0,49$ ), равно как и степень злокачественности G (ОР для G3=1,04, 95%ДИ 0,56-1,96,  $p=0,895$ ), категория T (ОР для T1-3 =1,5, 95%ДИ 0,92-2,5,  $p=0,11$ ), категория N (ОР для N0-1 = 0,67, 95%ДИ 0,40-1,13,  $p=0,13$ ), распространенность (ОР для местнораспространенного РМЖ - 0,85, 95%ДИ 0,40-1,79,  $p=0,66$ ), и наличие мутации (ОР 1,18, 95%ДИ 0,55-2,56,  $p=0,67$ ).

В то же время пременопаузальный статус был ассоциирован с более высоким риском прогрессирования (ОР=1,85, 95%ДИ 1,13-3,03,  $p=0,014$ ), как и высокая Вероятность ( $\geq 50\%$ ): ОР 3,03, 95%ДИ 1,82-5,0,  $p<0,001$ ). При этом ДД наиболее эффективно снижала риск прогрессирования заболевания именно у пациенток с высокой Вероятностью ( $\geq 50\%$ ).

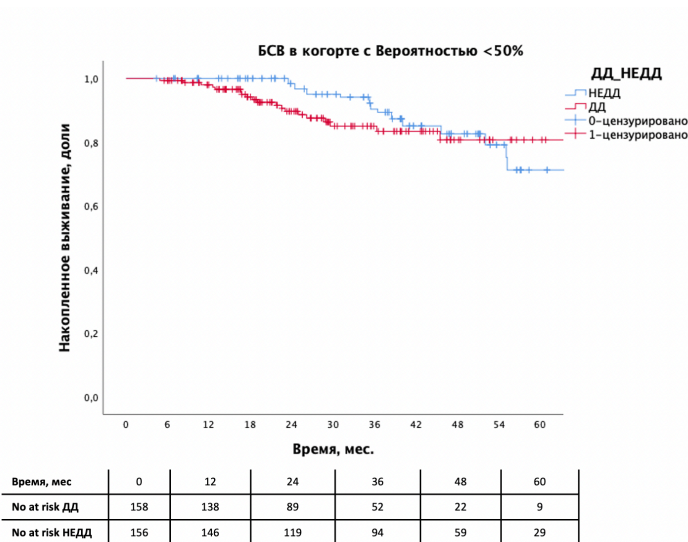
При дополнительном анализе БСВ по Каплан-Майеру отдельно в подгруппе пациентов с высокой Вероятностью (Вероятность  $\geq 50\%$ , N=172, 90 в группе ДД, 82 - НЕДД) выявлено, что выигрыш в выживаемости достоверен в когорте ДД по сравнению с НЕДД: (log-rank  $p<0,001$ ) (Рисунок 19).

Напротив, при анализе БСВ в подгруппе с низкой Вероятностью (Вероятность < 50%, N=314, 158 в группе ДД, 156 - НЕДД) различия в выживаемости в когортах ДД и НЕДД утратили свою статистическую значимость (log-rank  $p=0,52$ ) (Рисунок 20).



No at risk – пациенты в группе риска, БСВ – бессобытийная выживаемость, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 19** – Бессобытийная выживаемость в когорте с высокой Вероятностью в зависимости от вида лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии)

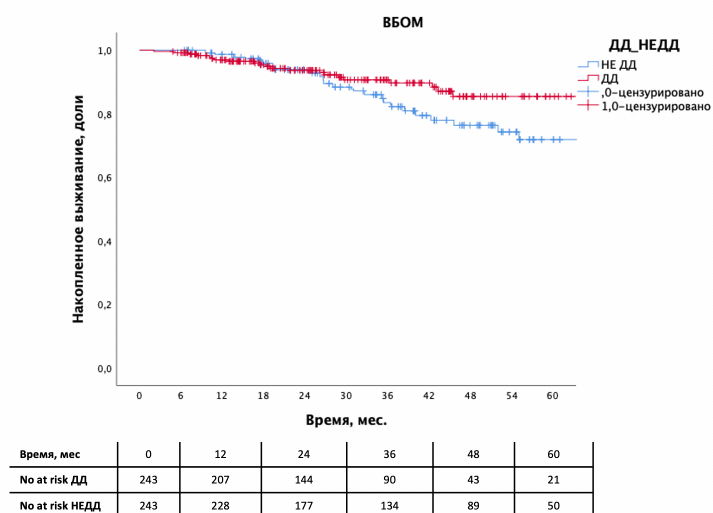


No at risk – пациенты в группе риска, БСВ – бессобытийная выживаемость, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 20** – Бессобытийная выживаемость в когорте с низкой Вероятностью в зависимости от вида лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии)

Таким образом, режим ДД достоверно снижает риск прогрессирования и увеличивает БСВ по сравнению с НЕДД именно у пациентов с Вероятностью  $\geq 50\%$ . У пациентов с низкой Вероятностью эффект ДД в плане улучшения отдаленных результатов невыражен. Полученные результаты свидетельствуют о наличии гетерогенности ответа на ДД в зависимости от Вероятности, что может служить важным фактором при выборе тактики терапии.

Также была оценена выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ). Медиана ВБОМ в обеих группах на момент анализа данных не была достигнута. Статистическое сравнение распределений выживаемости показало, что в группе ДД отмечалось достоверное увеличение ВБОМ (log-rank  $p=0,033$ ) (Рисунок 21). Регрессионный анализ Кокса продемонстрировал снижение риска прогрессирования на фоне режима ДД в 2 раза (ОР 0,58, 95% ДИ 0,34-0,96,  $p=0,036$ ). Таким образом, у пациентов, получавших режим ДД, риск развития отдаленных метастазов был на 42% ниже, чем у пациентов в когорте НЕДД. Трехлетняя ВБОМ составила 90,7% в группе ДД и 83,5% в группе контроля, пятилетняя – 85,4% и 71,8% соответственно.

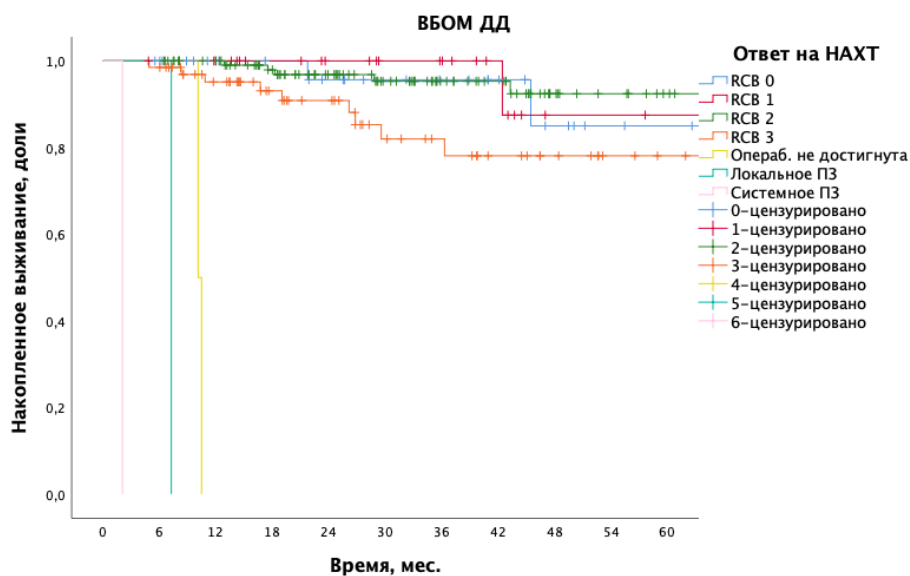


No at risk – пациенты в группе риска, ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 21** – Выживаемость без отдаленных метастазов в двух группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии)

Анализ ВБОМ в зависимости от ответа на НАХТ в группе ДД продемонстрировал статистически значимые различия в выживаемости (log rank  $p < 0,001$ ).

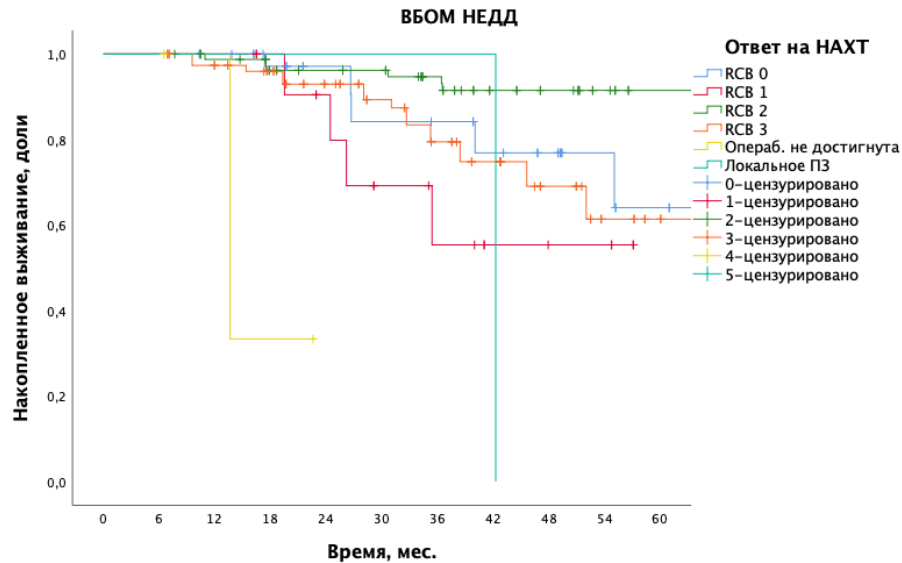
Показатели трехлетней ВБОМ в когорте ДД в зависимости от ответа составили: 95,7% при RCB0, 100% при RCB1, 95,3% при RCB2 и 82,0% при RCB3, пятилетней: 85,0%, 87,5%, 92,4% и 78,1% соответственно (Рисунок 22).



ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ПЗ – прогрессирование заболевания

**Рисунок 22** – Выживаемость без отдаленных метастазов в группе дозо-уплотненной химиотерапии в зависимости от ответа на неоадьювантную химиотерапию

При анализе ВБОМ в зависимости от ответа на НАХТ в когорте НЕДД при анализе по Каплан-Майеру отмечены статистически значимые различия (log rank  $p < 0,001$ ) в распределении выживаемости в зависимости от ответа на лечение. Трехлетняя ВБОМ в когорте НЕДД в зависимости от ответа составила: 84,2% при RCB0, 55,4% при RCB1, 94,7% при RCB2 и 79% при RCB3, пятилетняя: 64,1%, 55,4%, 91,5% и 61,4% соответственно (Рисунок 23).



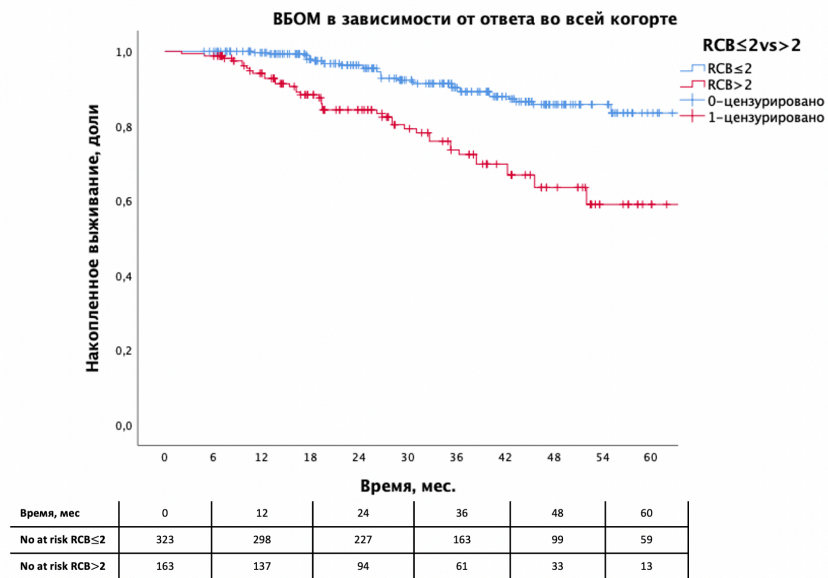
ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия, НАХТ – неoadъювантная химиотерапия, RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ПЗ – прогрессирование заболевания

**Рисунок 23** – Выживаемость без отдаленных метастазов в группе стандартной химиотерапии в зависимости от ответа на неoadъювантную химиотерапию

При анализе показателей ВБОМ во всей исследуемой когорте в зависимости от степени ответа на НАХТ согласно ранее проведенному разделению на подгруппы ( $RCB \leq 2$  и  $RCB > 2$ ) выявлено, что пациенты с меньшей остаточной опухолью имеют лучшие показатели ВБОМ, различия статистически значимые (log rank  $p < 0,001$ ).

Учитывая раннее расхождение кривых, негативное прогностическое влияние большого остаточного опухолевого объема реализуется в относительно короткие сроки после лечения.

В регрессионном анализе Кокса  $RCB \leq 2$  по сравнению с  $RCB > 2$  продемонстрировал 60% снижение риска отдаленного метастазирования (OR = 0,4, 95% ДИ: 0,25–0,64) (Рисунок 24).

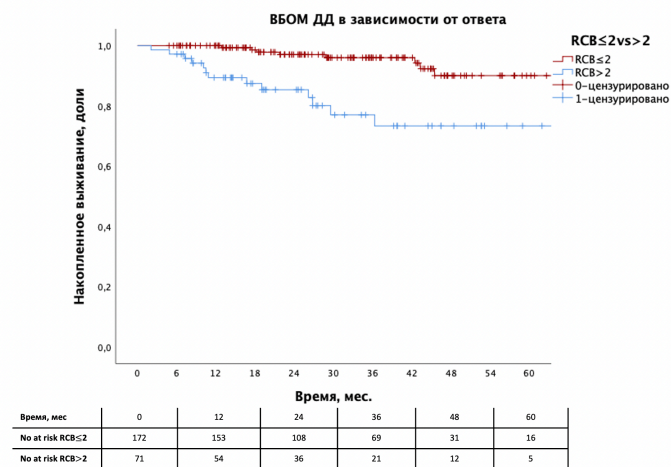


No at risk – пациенты в группе риска, ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

**Рисунок 24** – Выживаемость без отдаленных метастазов во всей когорте в зависимости от ответа на неoadъювантную химиотерапию

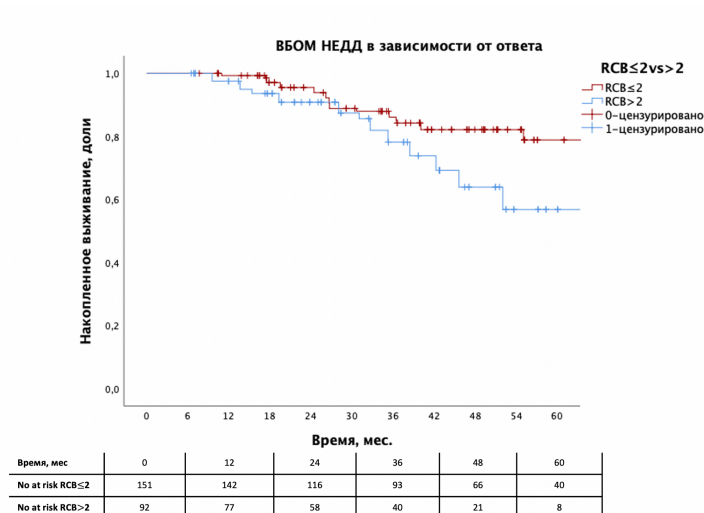
Анализ ВБОМ в каждой группе лечения – ДД и НЕДД в зависимости от ответа на НАХТ - RCB $\leq$ 2 и RCB $>$ 2 продемонстрировал те же результаты: выживаемость значительно различалась в пределах каждой группы.

В группе дозо-уплотненной НАХТ log rank  $p < 0,001$  (Рисунок 25), в группе стандартной – log rank  $p = 0,028$  (Рисунок 26).



No at risk – пациенты в группе риска, ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

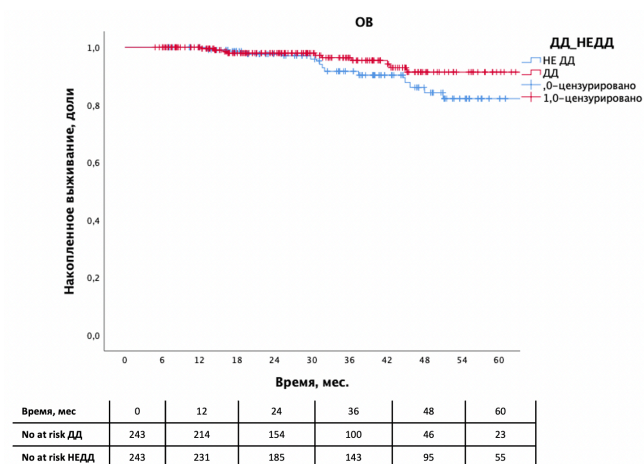
**Рисунок 25** – Выживаемость без отдаленных метастазов в группе дозо-уплотненной химиотерапии в зависимости от ответа на неoadъювантную химиотерапию



No at risk – пациенты в группе риска, ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия, RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

**Рисунок 26** – Выживаемость без отдаленных метастазов в группе стандартной химиотерапии в зависимости от ответа на неoadъювантную химиотерапию

Анализ показателей общей выживаемости (ОВ) показал, что при имеющемся времени наблюдения медианы ОВ не достигнуты, отмечается тенденция к увеличению показателей ОВ в группе ДД, которые, однако не достигли статистической значимости (log rank  $p=0,058$ ) (Рисунок 27).



No at risk – пациенты в группе риска, ОВ – общая выживаемость, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 27** – Общая выживаемость в двух группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии)

Согласно анализу пропорциональных рисков Кокса у пациентов, получавших ДД режимы, риск смерти был в 2 раза ниже, чем у пациентов, получавших традиционную ХТ, однако различия не достигли статистической значимости ( $OR = 0,5$ , 95% ДИ 0,24-1,04,  $p=0,064$ ). Таким образом, в группе ДД отмечена тенденция к улучшению ОВ, однако время наблюдения за пациентами недостаточно для данного подтипа РМЖ. Трехлетняя выживаемость в когорте ДД и НЕДД составила 96,4% и 91,9% соответственно, пятилетняя – 91,4% и 82,6%.

Таким образом, дозо-уплотненная НАХТ при ЭР+HER2- РМЖ ассоциируется с улучшением морфологического ответа ( $RCB \leq 2$ ) на лечение, что, в свою очередь, транслируется в улучшение отдаленных результатов (статистически значимое для БСВ и ВБОМ, тенденция – для ОВ). Единственным стойким маркером преимущества ДД над стандартными режимами (как в плане

морфологического ответа, так и БСВ) явился показатель высокой Вероятности попадания в высокий геномный риск ( $\geq 50\%$ ). У пациентов с низкой Вероятностью ( $< 50\%$ ) преимущество режима ДД над стандартным не отмечалось.

## ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 4.1 Результаты первого этапа исследования (первичный анализ)

#### 4.1.1 Характеристика пациентов первого этапа исследования

На первом этапе в исследование включено 154 пациентки, их характеристика представлена в таблице 24.

**Таблица 24** – Характеристики пациентов первого этапа исследования

Характеристика	N = 154	Частота (%)
<b>Возраст</b>		
Средний 47,4 (28-69) Медиана 47		
<b>Распространенность</b>		
Операбельный	70	45,45
Местно-распространенный	84	54,55
<b>Стадии</b>		
ПА	40	25,97
ПВ	24	15,58
ША	22	14,29
ПВ	35	22,73
ПС	33	21,43
<b>cT</b>		
T1-2	83	53,90
T3-4	71	46,10
<b>cN</b>		
0	53	34,42
1	46	29,87
2	22	14,29
3	33	21,43
<b>Гистологический подтип</b>		
НСТ	147	95,45
Метапластический	3	1,95

Продолжение таблицы 24

Дольковый	2	1,30
Аденокистозный	1	0,65
Медуллярный	1	0,65
<b>Grade</b>		
1-2	54	35,06
3	100	64,94
<b>Статус мутаций</b>		
BRCA1/2 wt	119	77,27
BRCA1 mut	33	21,43
BRCA2 mut	2	1,30
СНЕК2	1	0,65

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, НСТ – неспецифического типа, Grade – степень злокачественности, wt – wild type (дикий тип), mut – мутация

Наиболее многочисленную группу составили пациентки с III стадией заболевания (58,5%). Поражение лимфатических узлов категории N3 отмечено в 21,4%. Местно-распространённый процесс, определяемый как cT4 при любом N либо cN2–N3 при любом T, диагностирован у 84 пациенток (54,6%). Герминальные мутации BRCA1/2 были обнаружены у 33 пациенток (21,4%). Среди всех выявленных вариантов преобладала мутация BRCA1 5382insC, на долю которой пришлось 63,6% случаев (n=21). Редкие варианты мутаций BRCA1/2, идентифицированные методом NGS, зарегистрированы у 10 пациенток и составили 30,3% от общего числа носителей герминальных мутаций.

#### 4.1.2 Предварительные результаты лечения

Лечение по схеме ddAC не было завершено у 2 пациенток (1,3%) вследствие прогрессирования заболевания. Остальные 152 больные получили все запланированные четыре цикла терапии. Средняя дозоинтенсивность режима ddAC составила 92,8%, медиана – 97,7% (Таблица 25).

Лечение паклитакселом и карбоплатином было завершено досрочно у 4 пациенток (2,6%) в связи с прогрессированием заболевания. Средняя

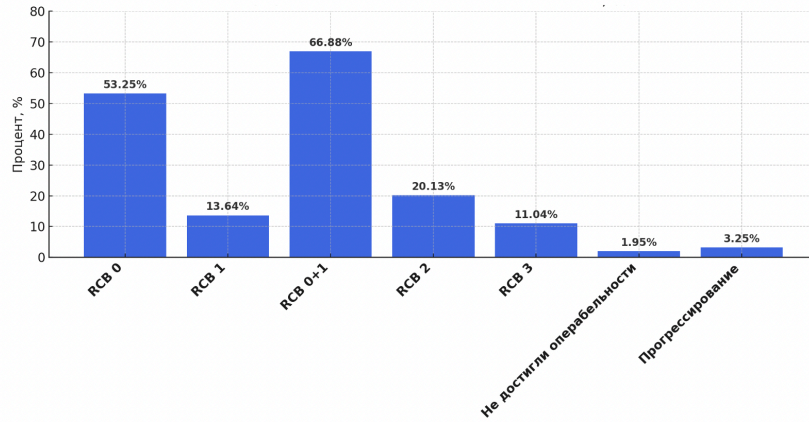
дозоинтенсивность паклитаксела составила 90,7%, медиана – 93,9%; для карбоплатина аналогичные показатели достигли 86,8% и 91,7% соответственно.

**Таблица 25** – Дозоинтенсивность лечения

	N	Частота (%)
Дозоинтенсивность АС		
Средняя		92,77
Медиана		97,67
>/=90%	114	74,03
<90%	38	24,68
Дозоинтенсивность таксанов		
Средняя		90,72
Медиана		93,91
>/=90%	93	60,78
<90%	56	36,60
Дозоинтенсивность карбоплатина		
Средняя		86,81
Медиана		91,67
>/=90%	88	57,52
<90%	61	39,87

Оперативное лечение выполнено у 151 пациентки (98%), в том числе у одной больной, подвергнутой радикальному хирургическому вмешательству несмотря на прогрессирование заболевания. Доля органосохраняющих операций составила 27,8% (N=42), тогда как мастэктомия была выполнена в 72,2% случаев (N=109).

Полный патоморфологический ответ (RCB 0) достигнут в 82 (53,3%) случаях (Рисунок 28). При операбельном процессе частота pCR/RCB 0 составила 58,6%, при местно-распространенном – 47,6%.



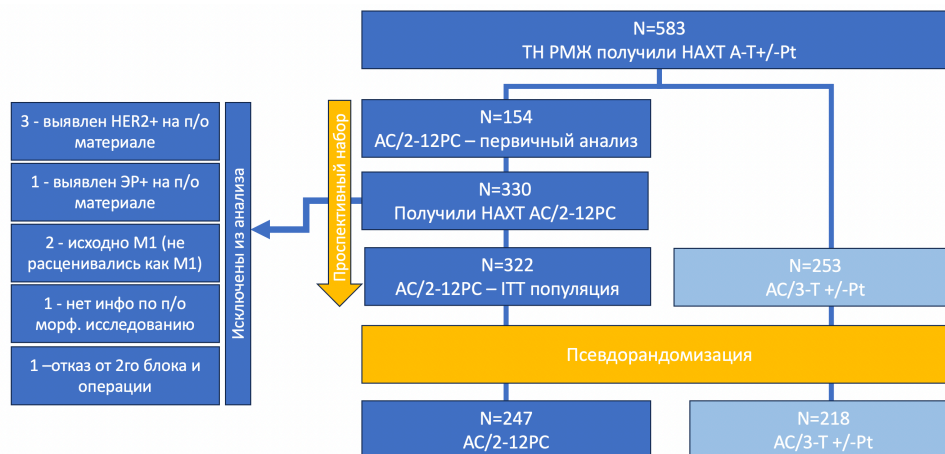
RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

**Рисунок 28** – Ответ на неоадьювантную химиотерапию при тройном негативном раке молочной железы

#### 4.1.3 Переносимость неоадьювантной химиотерапии

Токсичность оценена у всех 154 пациенток. На этапе ddAC преобладали гематологические нежелательные явления: нейтропения I-II степени зарегистрирована у 26 (16,9%) больных, III-IV степени – у 93 (60,4%), фебрильная нейтропения – в 4 случаях (2,6%). Развитие нейтропении в основном наблюдалось в межкурсовые интервалы и, как правило, не приводило к отсрочке очередного курса. Среди негематологических осложнений наиболее часто встречались тошнота I-II степени (70,1%; 108/154), астения I-II степени (68,2%; 105/154) и рвота I-II степени (13,6%; 21/154). Кардиотоксичность после завершения этапа ddAC зарегистрирована у 1 пациентки (0,6%). На этапе терапии паклитакселом и карбоплатином также доминировала гематологическая токсичность. Нейтропения I-II и III-IV степени отмечена у 39 (25,3%) и 59 (38,3%) пациенток соответственно. Анемия I-II степени зарегистрирована у 64 больных (41,6%), III степени — у 4 (2,6%). Тромбоцитопения II и III степени выявлена у 11 (7,1%) и 4 (2,6%) пациенток соответственно. Среди негематологических нежелательных явлений наиболее значимой была полинейропатия I-II степени, наблюдавшаяся у 74 больных (48%).

Учитывая достигнутую цель первого этапа исследования, удовлетворительные результаты переносимости дозо-уплотненной НАХТ, продолжен набор пациентов в когорту ddAC, подобрана группа пациентов, получивших стандартные режимы НАХТ. Схема исследования представлена на рисунке 29.



ТН РМЖ – тройной негативный рак молочной железы, НАХТ – неoadьювантная химиотерапия, А-Т – антрациклин-таксан, Pt – препараты платины, AC/2-12PC – AC 1 раз в 2 недели, далее 12 паклитаксел+карбоплатин, AC/3-T – AC 1 раз в 3 недели, далее таксан, ИТТ – intention-to-treat – подлежащая лечению (популяция).

**Рисунок 29** – Схема исследования при тройном негативном раке молочной железы

## 4.2 Результаты основного этапа исследования. Эффективность и переносимость дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии в расширенной когорте тройного негативного рака молочной железы

### 4.2.1 Характеристика пациентов расширенной когорты тройного негативного рака молочной железы

Следующим этапом в исследование включено 322 пациентки с ТН РМЖ, получивших дозо-уплотненную платиносодержащую НАХТ. Их характеристика представлена в таблице 26.

**Таблица 26** – Характеристики пациентов расширенной когорты тройного негативного рака молочной железы

<b>Характеристика</b>	<b>N = 322</b>	<b>Частота (%)</b>
<b>Возраст</b>		
Средний 46,7 (23-73) Медиана 45		
<b>Распространенность</b>		
Операбельный	167	51,9
Местно-распространенный	155	48,1
<b>Стадии</b>		
IA	1	0,3
IIA	88	27,3
IIВ	62	19,3
IIIA	24	7,5
IIВВ	81	23,2
IIIC	66	20,5
<b>cT</b>		
T0	2	0,6
T1	17	5,3
T2	151	46,9
T3	29	9,0
T4	123	38,2
<b>cN</b>		
0	125	38,8
1	94	29,2
2	38	11,8
3	65	20,2
<b>Гистологический подтип</b>		
НСТ	315	97,8
Метапластический	3	0,9
Дольковый	2	0,6
Аденокистозный	1	0,3
Медуллярный	1	0,3
<b>Grade</b>		
1-2	121	37,6
3	201	62,4
<b>Статус мутаций</b>		
BRCA1/2 wt	225	69,9
BRCA1 mut	86	26,7
BRCA2 mut	5	1,6
CHEK2	1	0,3
PALB2	2	0,6
Вариант с неизвестным значением	1	0,3
Неизвестно/не протестировано	2	0,6

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, НСТ – неспецифического типа, Grade – степень злокачественности, wt – wild type (дикий тип), mut – мутация

Средний возраст пациенток составил  $46,7 \pm 10,5$  лет, медиана – 45 лет (23-73). Большая часть - 53,1% пациенток имели III стадию заболевания, 61,2% – поражение лимфоузлов (N+), уровня N3 – 20,2%. Местно-распространенный неоперабельный процесс (сT4 при любом N или сN2-N3 при любом T) выявлен у 155 (48,1%) пациенток. Средний уровень ki67 составил  $70,9 \pm 19,5\%$  (18-100, медиана 80%). Герминальные мутации в генах BRCA1/2 выявлены в 91 из 320 протестированных случаев (28,4%), в 2 случаях информация о статусе мутаций отсутствовала. Наиболее частой явилась мутация BRCA1 5382insC - 60,4% (N=55). ПЦР выполнено 158 (49,1%) пациентам, NGS – 162 (50,3%). С помощью ПЦР выявлено 66,7% всех мутаций (N=62), с помощью NGS – 33,3% (N=31).

#### **4.2.2 Эффективность дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии в расширенной когорте тройного негативного рака молочной железы**

Прогрессирование заболевания на фоне ХТ АС отмечено у 3 (0,9%) пациенток, на фоне второго блока НАХТ РС – у 5 (1,6%), в том числе 2 - системных. Хирургическое лечение выполнено 319 (99,1%) пациенткам, у 1 пациентки операбельность не была достигнута, у 2 отмечалось системное прогрессирование.

Терапия по схеме ddAC была досрочно прекращена у 6 пациенток (1,9%): у 3 - в связи с прогрессированием заболевания, у 2 – в связи с COVID-19 с осложненным течением, 1 пациентка отказалась от 4го курса в связи с тяжелой переносимостью. Средняя дозоинтенсивность ddAC составила 92,3%, медиана - 97,6% (Таблица 27). Терапия паклитакселом и карбоплатином была преждевременно отменена у 74 (23,0%) пациенток: 5 – в связи с прогрессированием, 5 – по причине COVID-19, 64 (19,9%) – в связи с токсичностью. Основной причиной досрочного прекращения паклитаксела явилась полинейропатия 2-3 степени (15/322, 4,7%), карбоплатина – гематологическая токсичность: тромбоцитопения 2-3 степени (25/322, 7,8%), анемия (5/322, 1,6%), панцитопения (12/322, 3,7%). У 3 (0,9%) пациенток карбоплатин отменен в связи с аллергической реакцией. В 2 (0,6%) случаях причиной досрочного прекращения

2го блока явился геморрагический цистит, в 2 (0,6%) – астения 2 степени. Средняя дозоинтенсивность паклитаксела составила 90,5%, медиана - 92,8%; карбоплатина – 86,2% и 91,7% соответственно. Дозоинтенсивность паклитаксела на уровне 85% и более сохранялась у 75,2% (242/322), карбоплатина – у 65,5% (211/322). Дозоинтенсивность карбоплатина 70% и более отмечена у 87,3% (281/322) пациентов (Таблица 27).

**Таблица 27** – Дозоинтенсивность лечения в расширенной когорте тройного негативного рака молочной железы

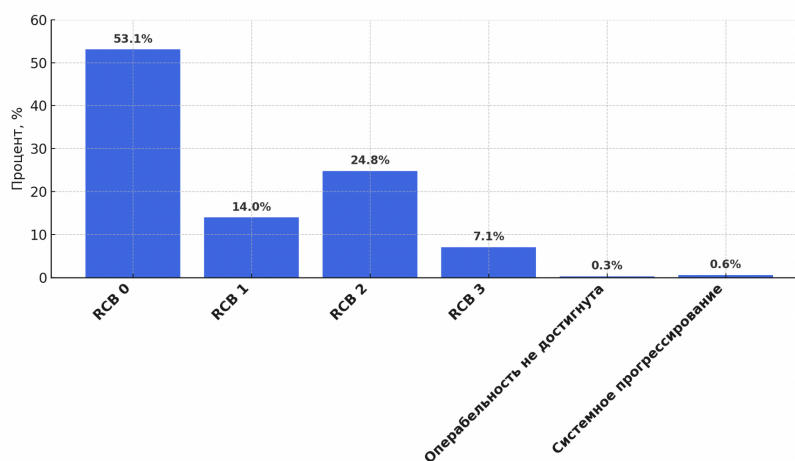
	N	Частота (%)
<b>Дозоинтенсивность АС</b>		
Средняя		92,3
Медиана		97,6
≥85%	269	83,5
<85%	53	16,5
<b>Дозоинтенсивность таксанов</b>		
Средняя		90,5
Медиана		92,8
≥85%	242	75,2
<85%	80	24,8
<b>Дозоинтенсивность карбоплатина</b>		
Средняя		86,2
Медиана		91,7
≥85%	211	65,5
<85%	111	34,5
≥ 70%	281	87,3
<70%	41	12,7

Полный патоморфологический ответ (pCR/RCB0) достигнут в 171 (53,1%) наблюдении (Таблица 28, Рисунок 30). Axillary clearance (axillary pCR) выявлен у 124 из 197 (62,9%) пациентов с исходно пораженными лимфоузлами.

**Таблица 28** – Ответ на дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию при тройном негативном раке молочной железы

Ответ на НАХТ	N (%)
RCB 0	171 (53,1)
RCB 1	45 (14,0)
RCB 2	80 (24,8)
RCB 3	23 (7,1)
Операбельность не достигнута	1 (0,3)
Системное прогрессирование	2 (0,6)

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

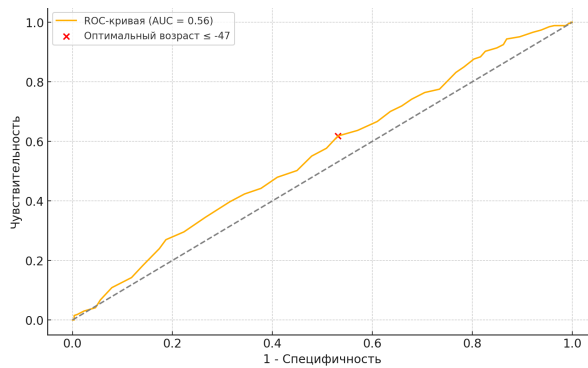


RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

**Рисунок 30** – Ответ на дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию при тройном негативном раке молочной железы

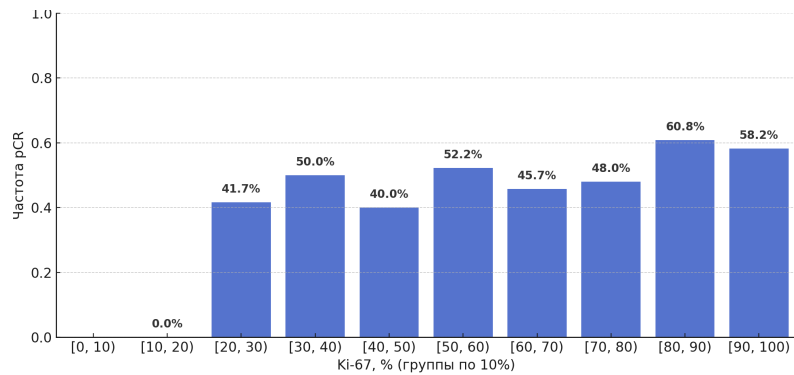
Для проведения подгруппового анализа по изучению влияния значения уровня *ki67*, возраста и дозоинтенсивности терапии на эффективность НАХТ был проведен ROC-анализ, в ходе которого не удалось найти значения, удовлетворяющего следующим условиям – чувствительность и специфичность выше 70%. Для стратификации пациентов по возрасту использован порог 47 лет, определённый на основании ROC-анализа всей когорты пациентов. В рамках этого анализа оценивалась прогностическая значимость возраста для достижения полного патоморфологического ответа (pCR) после неоадьювантной

химиотерапии. Оптимальный возрастной порог был определён по критерию Юдена, при этом возраст  $\leq 47$  лет продемонстрировал наибольшее сочетание чувствительности (61,8%) и специфичности (46,7%) при предсказании pCR (AUC = 0,58) (Рисунок 31).



**Рисунок 31** – ROC-анализ для оценки прогностической значимости возраста для достижения полного патоморфологического ответа

Проведённый ROC-анализ для Ki-67 как предиктора достижения полного патоморфологического ответа (pCR) выявил пороговое значение 78%, при котором сочетание чувствительности и специфичности было оптимальным (AUC = 0,57). Однако прогностическая ценность уровня экспрессии Ki-67 оказалась ограниченной. Частота pCR возрастала с увеличением Ki-67, но чётко выраженного порога, позволяющего достоверно стратифицировать вероятность ответа на лечение, не установлено. Анализ распределения pCR по диапазонам Ki-67 (с шагом 10%) показал, что полный ответ может наблюдаться даже при низком уровне пролиферации ( $< 30\%$ ), а при высоком Ki-67 ( $\geq 70\text{--}80\%$ ) частота pCR возрастает, но существенно не отличается от таковой при более низких его значениях (Рисунок 32). Таким образом, принято решение не стратифицировать пациентов по уровню Ki-67.



**Рисунок 32** – Частота полного патоморфологического ответа в подгруппах с различным уровнем ki67 (с шагом в 10%)

Разделение на группы в зависимости от дозоинтенсивности НАХТ проводилось по общепризнанным оптимальным показателям дозоинтенсивности – 85% и более.

Далее была определена частота достижения pCR (RCB 0) в зависимости от возраста, наличия или отсутствия мутации, распространенности болезни (операбельный против местно-распространенный), стадии заболевания, критериев T и N, G, дозоинтенсивности паклитаксела и карбоплатина (Таблица 29).

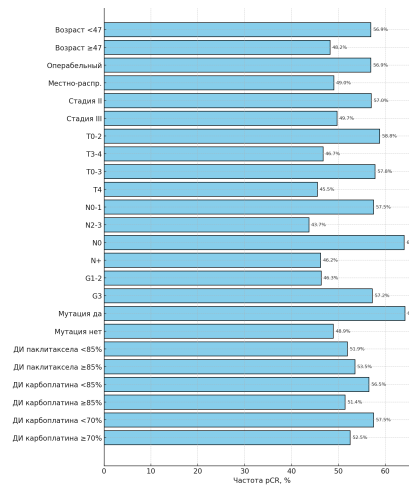
**Таблица 29** – Анализ связи клинико-патологических факторов с достижением полного патоморфологического ответа

Значение	Частота pCR, % (N/N)	p
<b>Возраст</b>		
<47	56,9 (103/181)	0,15
≥47	48,2 (68/141)	
<b>Распространенность</b>		
Операбельный	56,9 (95/167)	0,19
Местно-распространенный	49,0 (76/155)	
<b>Стадия</b>		
II	57,0 (86/151)	0,23
III	49,7 (85/171)	
<b>cT</b>		
T0-2	58,8 (100/170)	<b>0,04</b>
T3-4	46,7 (71/152)	
<b>cT</b>		
T0-3	57,8 (115/199)	<b>0,04</b>
T4	45,5 (56/123)	

<b>cN</b> N0-1 N2-3	57,5 (126/219) 43,7 (45/103)	<b>0,03</b>
<b>cN</b> N0 N+	64,0 (80/125) 46,2 (91/197)	<b>0,003</b>
<b>Grade</b> G1-2 G3	46,3 (56/121) 57,2 (115/201)	0,07
<b>Наличие мутации</b> Да Нет	64,2 (61/95) 48,9 (110/225)	<b>0,017</b>
<b>Дозоинтенсивность паклитаксела</b> <85% ≥85%	51,9 (41/79) 53,5 (130/243)	0,91
<b>Дозоинтенсивность карбоплатина</b> <85% ≥85%	56,5 (61/108) 51,4 (110/214)	0,45
<b>Дозоинтенсивность карбоплатина</b> < 70% ≥ 70%	57,5 (23/40) 52,5 (148/282)	0,67

pCR – полный патоморфологический ответ, cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, НСТ – неспецифического типа, Grade - степень злокачественности

При анализе связи между клинико-морфологическими характеристиками и достижением pCR с помощью критерия Хи-квадрат выявлено, что значимыми факторами являются: отсутствие поражения лимфоузлов (N0 против N+),  $p = 0,003$ , или меньший объем их поражения (N0-1 против N2-3),  $p = 0,03$ , а также меньшая распространенность первичной опухоли (T): T0-2 против T3-4,  $p=0,04$ ; T0-3 против T4,  $p=0,04$ . Наличие мутации ассоциировалось с более высокой частотой pCR (64,2% против 48,9%,  $p = 0,017$ ). Распространенность опухоли (операбельный против местнораспространенный), стадия II против III, степень злокачественности G также демонстрировали различия в частоте полных регрессий, однако различия не достигли статистической значимости (Рисунок 33).



**Рисунок 33** – Частота полного патоморфологического ответа в подгруппах в когорте дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии

Далее был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ с включением тех же предикторов (возраст, наличие или отсутствие мутации, распространенность болезни (операбельный против местно-распространенный), стадия заболевания, критерии T и N, G, дозоинтенсивность паклитаксела и карбоплатина) в модель.

Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель логистической регрессии с одной независимой переменной (Таблица 30).

**Таблица 30** – Однофакторный анализ достижения полного патоморфологического ответа в когорте дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии

Предиктор	Частота pCR, % (N/N)	ОШ	95%ДИ нижний	95%ДИ верхний	p
<b>Возраст</b> <47 ≥47	56,9 (103/181) 48,2 (68/141)	1,38	0,91	2,10	0,12
<b>Распространенность</b> Операбельный Местно-распространенный	56,9 (95/167) 49,0 (76/155)	1,36	0,88	2,13	0,16
<b>Стадия</b> II III	57,0 (86/151) 49,7 (85/171)	1,33	0,86	2,08	0,19

<b>cT</b> T0-2 T3-4	58,8 (100/170) 46,7 (71/152)	1,64	1,05	2,56	<b>0,03</b>
<b>cT</b> T0-3 T4	57,8 (115/199) 45,5 (56/123)	1,64	1,04	2,56	<b>0,03</b>
<b>cN</b> N0-1 N2-3	57,5 (126/219) 43,7 (45/103)	1,75	1,09	2,78	<b>0,02</b>
<b>cN</b> N0 N+	64,0 (80/125) 46,2 (91/197)	2,08	1,30	3,33	<b>0,002</b>
<b>Grade</b> G1-2 G3	46,3 (56/121) 57,2 (115/201)	1,55	0,99	2,44	0,06
<b>Наличие мутации</b> Да Нет	64,2 (61/95) 48,9 (110/225)	1,88	1,14	3,07	<b>0,013</b>
<b>Дозоинтенсивность паклитаксела</b> <85% ≥85%	51,9 (41/79) 53,5 (130/243)	1,07	0,64	1,77	0,80
<b>Дозоинтенсивность карбоплатина</b> <85% ≥85%	56,5 (61/108) 51,4 (110/214)	0,81	0,51	1,30	0,39
<b>Дозоинтенсивность карбоплатина</b> < 70% ≥ 70%	57,5 (23/40) 52,5 (148/282)	0,82	0,42	1,59	0,55

pCR – полный патоморфологический ответ, cTс- клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, НСТ – неспецифического типа, Grade – степень злокачественности, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В однофакторном логистическом анализе статистически значимыми факторами, ассоциированными с повышенной вероятностью достижения pCR, были следующие:

- отсутствие поражения лимфоузлов (N0 против N+): ОШ = 2,08; 95% ДИ 1,30–3,33; p= 0,002, или меньший объем поражения (N0-1 против N2-3): ОШ = 1,75, 95% ДИ 1,09–2,78; p = 0,02;
- меньшая распространенность первичной опухоли (T): T0-2 против T3-4: ОШ 1,64, 95%ДИ 1,05-2,25, p=0,03; T0-3 против T4: ОШ 1,64, 95%ДИ: 1,04-2,25, p=0,03;

- наличие мутации: ОШ = 1,88; 95% ДИ 1,14–3,07; p=0,013.

Не выявлено влияния дозоинтенсивности химиопрепаратов на частоту достижения pCR.

В многофакторную модель были включены переменные, имеющие клиническое значение и/или значимость в однофакторном анализе: T-категория (T0-2 против T3-4), N-статус (N0 против N+) и наличие мутации (Таблица 31).

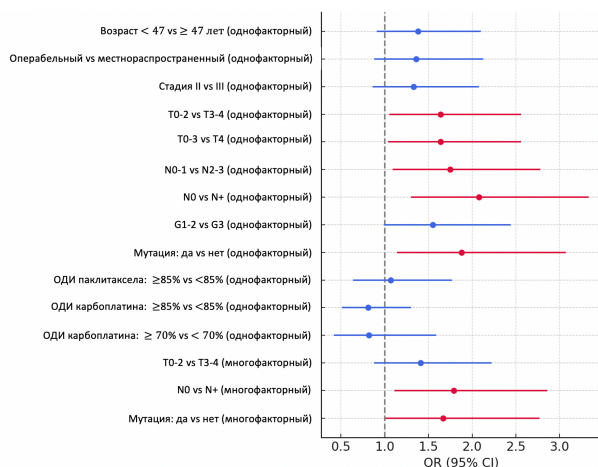
**Таблица 31** – Многофакторный анализ достижения полного патоморфологического ответа в когорте дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии

Предиктор	ОШ	95%ДИ нижний	95%ДИ верхний	p
cT T0-2 T3-4	1,41	0,88	2,22	0,15
cN N0 N+	1,79	1,11	2,86	<b>0,02</b>
Наличие мутации Да Нет	1,67	1,01	2,77	<b>0,047</b>

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

По результатам многофакторного анализа:

- отсутствие поражения лимфоузлов (N0) сохраняло независимую ассоциацию с повышенной вероятностью достижения pCR (ОШ 1,79; 95% ДИ 1,11-2,86; p=0,02),
- наличие мутации также оставалось значимым независимым фактором (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,01-2,77; p=0,047).
- Категория T не достигла уровня статистической значимости в многофакторной модели (ОШ = 0,71; 95% ДИ 0,45–1,13; p=0,147) (Рисунок 34).



T – клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, G - степень злокачественности, ОДИ – относительная дозоинтенсивность, OR (odds ratio) - отношение шансов, CI (confidence interval) – доверительный интервал

**Рисунок 34** – Одно- и многофакторный анализ достижения полного патоморфологического ответа в когорте дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии

#### 4.2.3 Нежелательные явления в расширенной когорте пациентов, больных тройным негативным раком молочной железы, получивших дозо-уплотненную неoadьювантную химиотерапию

Нежелательные явления ddAC будут проанализированы для всех пациентов с разными подтипами РМЖ. В данном разделе приведены сведения по нежелательным явлениям на фоне 2го блока НАХТ паклитаксел+карбоплатин (Таблица 32).

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести были: нейтропения - отмечена у 143 пациентов (44,4%), астения - у 135 (41,9%), полинейропатия - у 108 (33,5%), анемия - у 105 пациентов (32,6%). Среди токсичности 3–4 степени наиболее часто встречалась нейтропения - у 92 пациентов (28,6%), анемия - у 11 пациентов (3,4%), тромбоцитопения - у 10 (3,1%). Другие тяжёлые НЯ встречались редко ( $\leq 1,2\%$ ). Фебрильная нейтропения зафиксирована у 3 пациентов (0,6%).

**Таблица 32 – Нежелательные явления на фоне неoadьювантной химиотерапии Паклитаксел + карбоплатин**

<b>Нежелательное явление</b>	<b>Любая степень, N (%)</b>	<b>3-4 степень, N (%)</b>
Аллергическая реакция на карбоплатин	3 (0,9)	-
Анемия	105 (32,6)	11 (3,4)
Астения	135 (41,9)	4 (1,2)
Геморрагический цистит	2 (0,6)	-
Гепатотоксичность	78 (24,2)	4 (1,2)
Диарея	18 (5,6)	1 (0,3)
Запор	1 (0,3)	-
Ладонно-подошвенный синдром	16 (5,0)	-
Лихорадка	1 (0,3)	-
Миалгии/артралгии	28 (8,7)	1 (0,3)
Нейтропения	143 (44,4)	92 (28,6)
Онихолизис	46 (14,3)	-
Отеки	8 (2,5)	-
Полинейропатия	108 (33,5)	3 (0,9)
Рвота	9 (2,8)	-
Слезотечение	1 (0,3)	-
Стоматит	10 (3,1)	1 (0,3)
Сыпь	3 (0,9)	-
Тошнота	40 (12,4)	-
Тромбоцитопения	61 (18,9)	10 (3,1)
Фебрильная нейтропения	3 (0,6)	3 (0,6)
COVID-19	5 (1,6)	-

**4.2.4 Отдаленные результаты в расширенной когорте пациентов, больных тройным негативным раком молочной железы, получивших дозо-уплотненную неoadьювантную химиотерапию**

На период сбора данных об отдаленных результатах (март-апрель 2025) медиана наблюдения за пациентами составила 32,6 мес., (мин. - 5,8, макс. – 103,2 мес.). При анализе бессобытийной выживаемости (БСВ) отмечено, что основным

событием во всей когорте явилось отдаленное метастазирование, которое отмечалось более чем в 4 раза чаще у пациентов без pCR (Таблица 33).

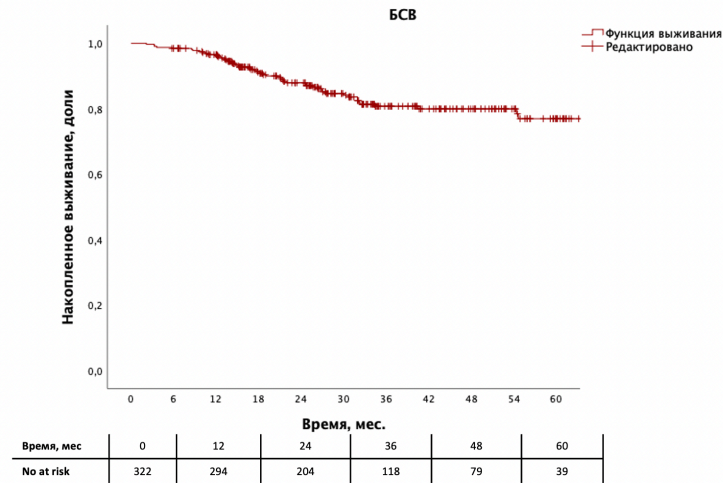
**Таблица 33** – События бессобытийной выживаемости в когорте пациентов тройным негативным раком молочной железы, получивших дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию

Событие БСВ	Вся когорта, N=322	Когорта с pCR, N=171	Когорта без pCR, N=151
	N (%)	N (%)	N (%)
Недостижение операбельности/ локальный рецидив/ПЗ	4 (1,2)	0	4 (2,6)
Локорегионарный рецидив	3 (0,9)	1 (0,6)	2 (1,3)
Отдаленные метастазы	41 (12,7)	9 (5,3)	32 (21,2)
Вторые злокачественные опухоли	5 (1,6)	1 (0,6)	4 (2,6)

БСВ – бессобытийная выживаемость, ПЗ – прогрессирование заболевания, pCR – полный патоморфологический ответ

Метастазы в головной мозг выявлены в 23 (7,1%) случаях, у пациенток с pCR – в 9/171 (5,2%), без pCR – в 14/151 (9,3%).

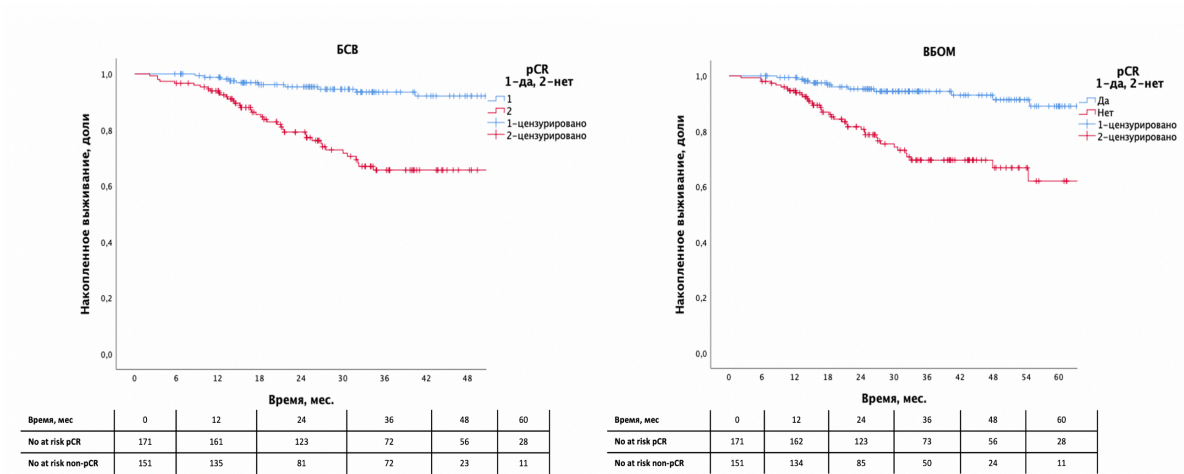
Медиана БСВ не достигнута. Трехлетняя БСВ составила 80,7%, 5-летняя – 77,0% (Рисунок 35).



No at risk – пациенты в группе риска, БСВ – бессобытийная выживаемость

**Рисунок 35** – Бессобытийная выживаемость пациентов тройным негативным раком молочной железы, получивших дозо-уплотненную неoadьювантную химиотерапию

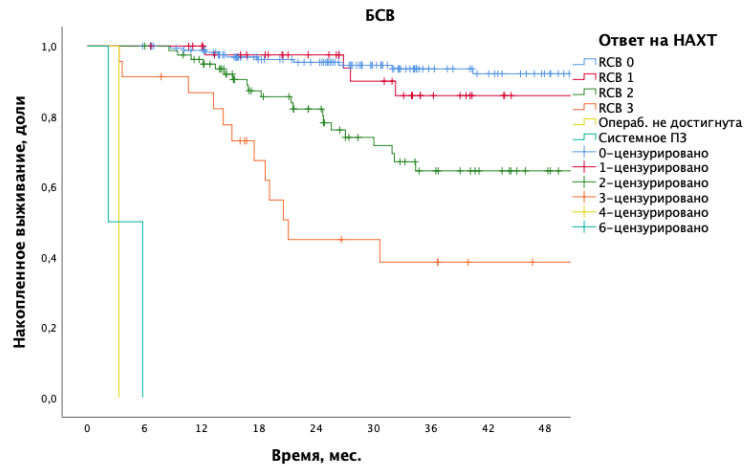
Достижение pCR было достоверно ассоциировано как со снижением риска прогрессирования заболевания (ОР 0,19, 95%ДИ 0,097-0,37,  $p < 0,001$ ), так и со снижением риска развития отдалённых метастазов (ОР 0,20, 95% ДИ 0,104-0,401,  $p < 0,001$ ). Это соответствует снижению вероятности как любого, так и системного прогрессирования на 80% у пациентов, достигших pCR (Рисунок 36). Трехлетние показатели БСВ у пациенток с и без pCR составили 93,5% и 65,6%, трехлетние показатели ВБОМ, соответственно – 94,4% и 69,6%.



No at risk – пациенты в группе риска, БСВ – бессобытийная выживаемость, ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, pCR - полный патоморфологический ответ, non-pCR – неполный патоморфологический ответ

**Рисунок 36** – Бессобытийная выживаемость и выживаемость без отдаленных метастазов пациентов тройным негативным раком молочной железы с и без полного патоморфологического ответа

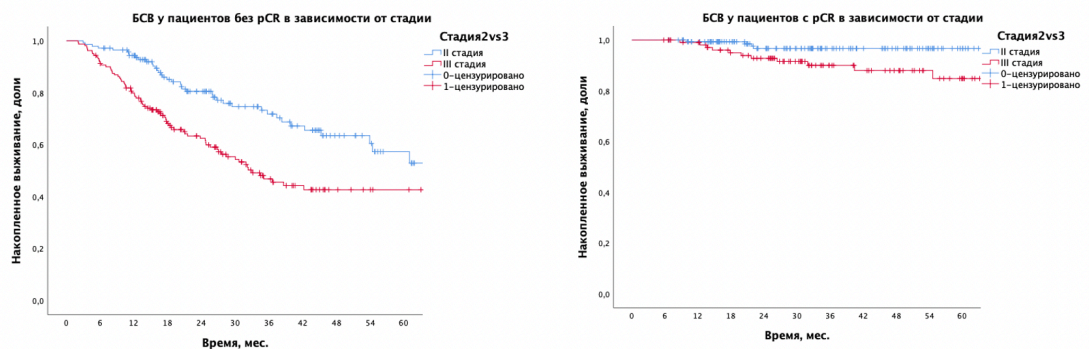
При анализе БСВ в зависимости от индекса RCB выявлено, что трехлетняя БСВ у пациенток с RCB 0 составила 93,5%, с RCB 1 – 85,9%, RCB 2 – 64,5%, RCB 3 – 38,5% (Рисунок 37). Примечательно, что после порога в 36 месяцев (3 года) показатели выживаемости стабилизировались и практически выходили на плато – пятилетняя БСВ при RCB 0 составила 89,7%, с RCB 1 – 85,9%, RCB 2 – 51,6%, RCB 3 – 38,5%. Это подтверждает известные данные, что большинство случаев прогрессирования при ТН РМЖ реализуется в первые 3 года после операции. Проведение НАХТ не меняет этот факт.



БСВ – бессобытийная выживаемость, НАХТ – неoadъювантная химиотерапия, RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ПЗ – прогрессирование заболевания

**Рисунок 37** – Бессобытийная выживаемость пациентов тройным негативным раком молочной железы в зависимости от индекса RCB

При анализе БСВ в зависимости от исходной стадии выявлено, что у пациентов с полным патоморфологическим ответом на лечение отмечались достоверные различия в БСВ в зависимости от исходной стадии заболевания – II или III ( $\log \text{rank } p=0,025$ ), так же, как и у пациентов без полного ответа на лечение ( $\log \text{rank } p<0,0001$ ) (Рисунок 38).



БСВ – бессобытийная выживаемость, pCR – полный патоморфологический ответ

**Рисунок 38** – Бессобытийная выживаемость пациентов тройным негативным раком молочной железы с и без полного патоморфологического ответа в зависимости от исходной стадии

Для оценки влияния клиничко-патологических факторов на БСВ был проведен однофакторный регрессионный анализ по модели пропорциональных рисков Кокса (Таблица 34).

**Таблица 34** – Подгрупповой анализ бессобытийной выживаемости пациентов тройным негативным раком молочной железы

Характеристика	ОР для БСВ	95%ДИ нижний	95% ДИ верхний	p
<b>Возраст</b> <47 ≥47	1 0,70	0,41	1,21	0,20
<b>Распространенность</b> Операбельный Местно-распространенный	0,26 1	0,14	0,50	<0,0001
<b>Стадия</b> II III	0,29 1	0,15	0,57	<0,0001
<b>cT</b> T0-2 T3-4	0,25 1	0,13	0,47	<0,0001
<b>cN</b> N0-1 N2-3	0,27 1	0,16	0,48	<0,0001
<b>cN</b> N0 N+	0,26 1	0,12	0,56	<0,0001
<b>Grade</b> G1-2 G3	1 1,03	0,59	1,79	0,92
<b>Наличие мутации</b> Да Нет	0,42 1	0,19	0,94	0,03
<b>pCR</b> Да Нет	0,19 1	0,10	0,37	<0,0001
<b>Axillary clearance при N+исх.</b> Да Нет	0,14 1	0,08	0,26	<0,0001

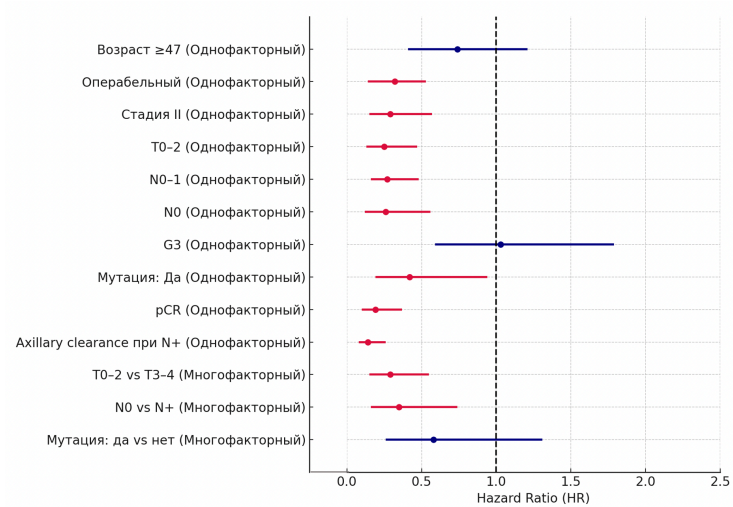
cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, НСТ – неспецифического типа, Grade – степень злокачественности, pCR – полный патоморфологический ответ, axillary clearance – клиренс аксиллярных лимфоузлов, ОР – отношение риском, ДИ – доверительный интервал, БСВ – бессобытийная выживаемость

В однофакторном логистическом анализе статистически значимыми факторами, ассоциированными со снижением риска прогрессирования заболевания, были следующие:

- pCR: ОР 0,19, 95%ДИ 0,10-0,37,  $p < 0,0001$ , axillary clearance у пациентов с исходно пораженными лимфоузлами: ОР 0,14, 95%ДИ: 0,08-0,26,  $p < 0,0001$ ;
- меньшая распространенность болезни (операбельный рак: ОР 0,26, 95%ДИ 0,14-0,50,  $p < 0,0001$ , стадия II: ОР 0,29, 95%ДИ: 0,15-0,57,  $p < 0,0001$ ), отсутствие поражения лимфоузлов (N0 против N+): ОР 0,26; 95% ДИ 0,12–0,56;  $p < 0,0001$ , или меньший объем их поражения (N0-1 против N2-3): ОР 0,27; 95% ДИ 0,16–0,48;  $p < 0,0001$ ;
- меньший размер первичной опухоли (T): T0-2 против T3-4: ОР 0,25, 95%ДИ 0,13-0,47,  $p < 0,0001$ ;
- наличие мутации: ОР 0,42, 95%ДИ 0,19-0,94,  $p = 0,03$ .

Следующим этапом был проведён многофакторный анализ. Для исключения мультиколлинеарности из модели были исключены перекрывающиеся переменные: в частности, стадия заболевания, являющаяся производной от T- и N-категорий. В итоговую модель были включены следующие переменные: размер первичной опухоли (T1–2 vs T3–4), поражение регионарных лимфатических узлов (N0 vs N+), статус мутации BRCA1/2.

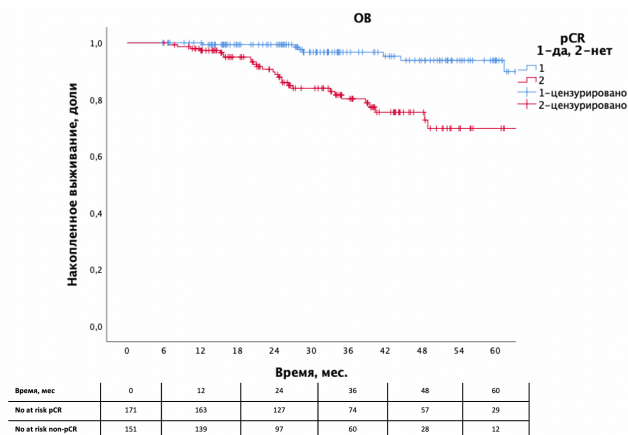
По результатам анализа, меньшая распространенность первичной опухоли - T0–2 против T3-4 (ОР 0,29; 95% ДИ 0,15–0,56;  $p < 0,001$ ) и отсутствие поражения лимфатических узлов (N0 против N+) (ОР 0,35; 95% ДИ 0,16–0,75;  $p = 0,007$ ) ассоциировались с достоверно более благоприятной БСВ. Наличие мутации BRCA1/2 не показало статистически значимого влияния на БСВ (ОР 0,58; 95% ДИ 0,25–1,31;  $p = 0,19$ ) и, что немаловажно, – не ухудшило выживаемость (Рисунок 39).



T – клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, G – степень злокачественности, pCR – полный патоморфологический ответ, axillary clearance – клиренс аксиллярных лимфоузлов, HR (hazard ratio) - отношение рисков

**Рисунок 39** – Одно- и многофакторный анализ бессобытийной выживаемости пациентов тройным негативным раком молочной железы

Что касается показателей ОВ, то pCR ассоциировался с 79% снижением риска смерти: ОР 0,19, 95%ДИ 0,082-0,435,  $p < 0,001$  (Рисунок 40). Трехлетние показатели ОВ у пациенток с и без pCR составили 96,7% и 93,8%, 5-летние – 80,3% и 69,8% соответственно.



No at risk – пациенты в группе риска, ОВ – общая выживаемость, pCR – полный патоморфологический ответ, non-pCR – неполный патоморфологический ответ

**Рисунок 40** – Общая выживаемость пациентов тройным негативным раком молочной железы с и без полного патоморфологического ответа

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают ключевую роль полной патоморфологической регрессии в прогнозировании отдаленных результатов у пациенток с ТН РМЖ.

### **4.3 Сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при тройном негативном раке молочной железы**

Следующим этапом для минимизации систематических различий между пациентами, получавшими дозо-уплотненную (ДД) и стандартную (НЕ ДД) НАХТ, была проведена псевдорандомизация методом Propensity Score Matching (PSM). В качестве ковариат при расчете propensity score использованы:

- возраст ( $\geq 47$  лет,  $< 47$  лет),
- стадия заболевания (II vs III),
- статус мутации (есть vs нет)

Сопоставление проводилось в соотношении 1:N с использованием метода ближайшего соседа (nearest neighbor matching) с последующей оптимизацией баланса ковариат. Финальная выборка включала 247 пациентов в группе ДД и 218 - в группе НЕДД, что даже превышает запланированную мощность согласно статистической гипотезе. Для оценки качества сопоставления был проверен баланс ковариат с использованием хи-квадрат теста. Баланс групп считался достигнутым при  $p > 0,05$ .

#### **4.3.1 Характеристика пациентов после псевдорандомизации**

Уравновешенные характеристики групп лечения после псевдорандомизации представлены в таблице 35.

**Таблица 35** – Характеристики групп лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии) после псевдорандомизации

Характеристика	ДД, N=247 N (%)	НЕДД, N=218 N (%)	p
<b>Возраст</b>			
<47	114 (46,2)	89 (40,8)	0,29
≥47	133 (53,8)	129 (59,2)	
<b>Распространенность</b>			
Операбельный	141 (57,1)	137 (62,8)	0,24
Местно-распространенный	106 (42,9)	81 (37,2)	
<b>Стадия</b>			
II	126 (51,0)	125 (57,3)	0,20
III	121 (49,0)	93 (42,7)	
<b>cT</b>			
T0-2	142 (57,5)	145 (66,5)	0,06
T3-4	105 (42,5)	73 (33,5)	
<b>cN</b>			
N0-1	170 (68,8)	163 (74,8)	0,19
N2-3	77 (31,2)	55 (25,2)	
<b>cN</b>			
N0	94 (38,1)	89 (40,8)	0,61
N+	153 (61,9)	129 (57,3)	
<b>Grade</b>			
G1-2	93 (37,7)	80 (36,7)	0,84
G3	154 (62,3)	138 (63,3)	
<b>Наличие мутации</b>			
Да	78 (31,6)	86 (39,4)	0,09
Нет	167 (67,6)	128 (58,7)	
Неизвестно	2 (0,8)	4 (1,8)	

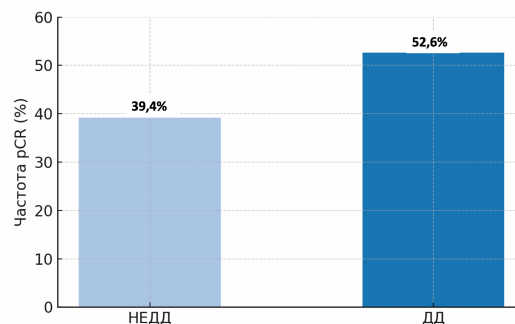
cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

Средний возраст в группах лечения был сопоставим и составил  $47,1 \pm 10,8$  лет (медиана 46 лет) и  $46,8 \pm 11,3$  (медиана – 45 лет). Среднее значение ki67 в группе ДД составило  $70,7 \pm 19,5\%$  (медиана 80), в группе НЕДД -  $69,3 \pm 19,9\%$  (медиана 75). Таким образом, группы были полностью сопоставимы по ключевым клинико-морфологическим характеристикам.

### 4.3.2 Сравнительный анализ непосредственной эффективности дозо-уплотненной и стандартной неоадьювантной химиотерапии при тройном негативном раке молочной железы

В группе ДД все пациенты получали НАХТ по схеме АС 1 раз в 2 недели, далее паклитаксел+карбоплатин еженедельно. В контрольной группе все пациенты получали 1й блок ХТ по схеме АС 1 раз в 3 недели, далее таксан+/-карбоплатин. В качестве таксанового этапа 49 (22,5%) пациентов получили доцетаксел 1 раз в 3 недели, 73 (33,5%) - паклитаксел еженедельно, 83 (38,1% - паклитаксел+карбоплатин еженедельно, 10 (4,6%) – паклитаксел 1 раз в 3 недели, 3 (1,4%) – доцетаксел+карбоплатин 1 раз в 3 недели. Таким образом, в контрольной группе 86 (39,4%) человек получили препараты платины.

В сопоставленных популяциях оценен ответ на НАХТ. Прогрессирование на фоне 1го блока ХТ отмечалось у 1 (0,4%) пациентки в группе ДД и у 10 (4,6%) в группе НЕДД. Хирургическое лечение получили 246/247 (99,6%) пациенток в группе ДД и 209/218 (95,9%) в контрольной группе. Частота pCR была достоверно выше в группе ДД: 52,6% (130/247) против 39,4% (86/218) в НЕДД ( $p = 0,0057$ ) (Рисунок 41). Дозо-уплотненная НАХТ ассоциировалась со значимо более высоким шансом достижения pCR (ОШ 1,73, 95%ДИ 1,19-2,50,  $p=0,004$ ).



pCR - полный патоморфологический ответ, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

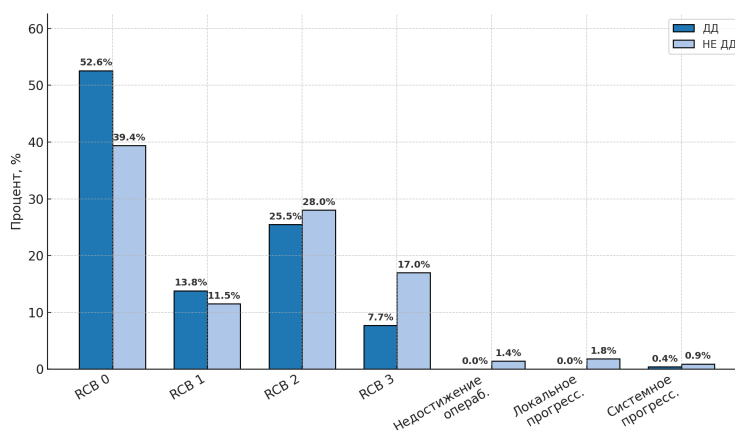
**Рисунок 41** – Частота полного патоморфологического ответа в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии)

Распределение ответа на НАХТ по критерию RCB представлено в таблице 36 и на рисунке 42. Недостижение операбельности, локальное прогрессирование отмечалось только в группе НЕДД, системное на фоне НАХТ – в обеих группах. Частота axillary clearance у пациентов с исходно пораженными лимфоузлами также была значимо выше в группе ДД: 98/153 (64,1%) против 63/129 (48,8%) в группе НЕДД,  $p=0,042$ .

**Таблица 36** – Ответ на неoadъювантную химиотерапию в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии)

Ответ на НАХТ	ДД, N (%)	НЕ ДД, N (%)	P
RCB 0	130 (52,6)	86 (39,4)	<b>0,001</b>
RCB 1	34 (13,8)	25 (11,5)	
RCB 2	63 (25,5)	61 (28,0)	
RCB 3	19 (7,7)	37 (17,0)	
Операбельность не достигнута	0	3 (1,4)	
Локальное прогрессирование	0	4 (1,8)	
Системное прогрессирование	1 (0,4)	2 (0,9)	

НАХТ – неoadъювантная химиотерапия, RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия



RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 42** – Ответ на неoadъювантную химиотерапию в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии)

Далее с помощью критерия Хи-квадрат были определены различия в частоте pCR в двух группах сравнения в зависимости от возраста, наличия или отсутствия мутации, распространенности болезни (операбельный против местно-распространенный), стадии заболевания, критериев T и N, G, наличия или отсутствия препаратов платины в схеме лечения (Таблица 37).

**Таблица 37** – Анализ эффективности неoadъювантной химиотерапии в двух группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии)

Характеристика	pCR в группе ДД, N=247 N/N (%)	pCR в группе НЕДД, N=218 N/N (%)	P (Chi <sup>2</sup> )
<b>Возраст</b>			
<47	57/114 (50,0)	29/89 (32,6)	<b>0,02</b>
≥47	73/133 (54,9)	56/129 (43,4)	0,09
<b>Распространенность</b>			
Операбельный	83/141 (58,9)	62/137 (45,3)	<b>0,04</b>
Местно-распространенный	47/106 (44,3)	23/81 (28,4)	<b>0,04</b>
<b>Стадия</b>			
II	75/126 (59,5)	62/125 (49,6)	0,15
III	55/121 (45,5)	23/93 (24,7)	<b>0,003</b>
<b>cT</b>			
T0-2	84/142 (59,2)	69/145 (47,6)	0,07
T3-4	46/105 (43,8)	16/73 (21,9)	<b>0,004</b>
<b>cN</b>			
N0-1	98/170 (57,6)	73/163 (44,8)	<b>0,025</b>
N2-3	32/77 (41,6)	12/55 (21,8)	<b>0,03</b>
<b>cN</b>			
N0	59/94 (62,8)	44/89 (49,4)	0,095
N+	71/153 (46,4)	41/129 (31,8)	<b>0,02</b>
<b>Grade</b>			
G1-2	41/93 (44,1)	30/80 (37,5)	0,60
G3	89/154 (57,8)	54/138 (39,1)	<b>0,003</b>
<b>Наличие мутации</b>			
Да	50/78 (64,1)	45/86 (52,4)	0,199
Нет	80/167 (47,9)	39/128 (30,5)	<b>0,004</b>
Неизвестно	0/2 (0)	1/4 (25,0)	-
<b>Платина</b>			
Да	130/247 (52,6)	48/87 (55,2)	0,70
Нет	-	37/131 (28,2)	

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, pCR – полный патоморфологический ответ, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

При анализе связи между предикторами и достижением pCR с помощью критерия Хи-квадрат выявлено, что значимое преимущество режима ДД над НЕДД отмечено в следующих подгруппах: возраст < 47 ( $p=0,02$ ), любая распространенность опухоли ( $p=0,04$  и для операбельного, и для местнораспространенного), III стадия ( $p=0,003$ ), стадия T3-4 ( $p=0,004$ ), любое поражение регионарных лимфоузлов – N+ (в том числе N1) ( $p=0,02$ ), G3 ( $p=0,003$ ), отсутствие мутации ( $p=0,004$ ). У пациенток 47 лет и старше отмечалось численное увеличение частоты pCR в группе ДД, но различия не достигли статистической значимости. При II стадии, T0-2, N0, G1-2, наличии мутации также отмечалось численное преимущество режима ДД в плане частоты pCR, но без статистически значимых отличий. У пациентов, получавших режимы с препаратами платины, достоверных различий в частоте pCR не выявлено. У пациентов из группы НЕДД, получавших препараты платины (N=87), частота pCR составила 55,2%, что сопоставимо с группой ДД (52,6%,  $p=0,70$ ). Среди этих пациентов 83 получали в качестве 2го блока паклитаксел+карбоплатин в еженедельном режиме. В этой подгруппе частота pCR составила 55,4% (46/83), что значимо не отличается от группы ДД ( $p=0,75$ ). Среди пациентов из группы НЕДД, не получавших препараты платины, частота pCR составила 28,2%, что почти в 2 раза ниже, чем у пациентов, получавших дозо-уплотненную платиносодержащую НАХТ (52,6%) ( $p<0,0001$ ).

Для оценки гетерогенности эффекта лечения в различных клинических подгруппах был проведён серийный подгрупповой анализ. Для каждой категории каждой переменной (возраст, T-категория, N-статус, стадия, мутационный статус и др.) строилась отдельная логистическая регрессионная модель с одной зависимой переменной - pCR и единственным предиктором - тип лечения (ДД против НЕДД). Для каждой подгруппы оценивалась ОШ эффективности ДД-схем по сравнению с НЕДД в достижении pCR, а также 95% доверительный интервал и значение p (Таблица 38).

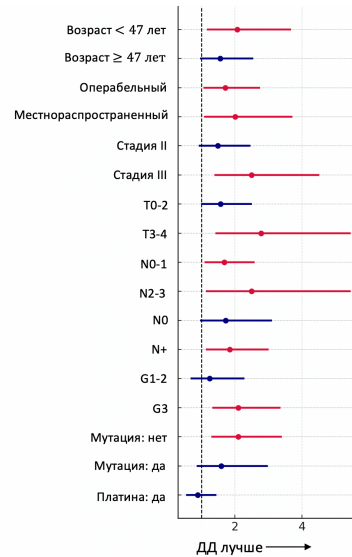
**Таблица 38** – Подгрупповой анализ эффективности дозо-уплотненной НАХТ против стандартной в отношении полного патоморфологического ответа

Характеристика	ОШ для pCR ДД/НЕДД	95%ДИ нижний	95% ДИ верхний	p
<b>Возраст</b>				
<47	2,07	1,16	3,68	<b>0,013</b>
≥47	1,56	0,96	2,55	0,072
<b>Распространенность</b>				
Операбельный	1,71	1,06	2,75	<b>0,027</b>
Местно-распространенный	2,01	1,08	3,72	<b>0,03</b>
<b>Стадия</b>				
II	1,49	0,91	2,46	0,11
III	2,5	1,38	4,52	<b>0,002</b>
<b>cT</b>				
T0-2	1,57	0,99	2,51	0,06
T3-4	2,78	1,41	5,46	<b>0,003</b>
<b>cN</b>				
N0-1	1,68	1,09	2,59	<b>0,02</b>
N2-3	2,49	1,13	5,46	<b>0,02</b>
<b>cN</b>				
N0	1,72	0,96	3,11	0,07
N+	1,84	1,13	3,00	<b>0,01</b>
<b>Grade</b>				
G1-2	1,24	0,67	2,28	0,5
G3	2,1	1,32	3,36	<b>0,002</b>
<b>Наличие мутации</b>				
Да	1,59	0,85	2,98	0,15
Нет	2,1	1,29	3,40	<b>0,003</b>
Неизвестно	-	-	-	-
<b>Платина</b>				
Да	0,88	0,54	1,44	0,61
Нет	2,79	1,77	4,40	<b>&lt; 0,0001</b>

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, pCR – полный патоморфологический ответ, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия, pCR – полный патоморфологический ответ, ОШ – отношение шансов, ДИ - доверительный интервал

Дозо-уплотненная НАХТ ассоциировалась со значимо большим шансом на достижение pCR по сравнению со стандартной в следующих подгруппах: возраст <47 (p=0,013), любая распространенность опухоли (p=0,03 и для операбельного, и для местнораспространенного), III стадия (p=0,002), стадия T3-4 (p=0,003), любое поражение регионарных лимфоузлов - N+ (в том числе N1) (p=0,01), G3 (p=0,002), отсутствие мутации (p=0,003). У пациенток старше 47 лет, при II стадии, T0-2, N0, G1-2, наличии мутации, а также у пациентов, получавших режимы с препаратами

платины, достоверных различий не выявлено. У пациентов, получавших стандартную НАХТ без препаратов платины шанс достижения полного ответа на лечение был более чем в 2,5 раза ниже по сравнению с дозо-уплотненной платиносодержащей ХТ ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 43).



T – клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, G – степень злокачественности, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 43** – Подгрупповой анализ эффективности дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии против стандартной

При наличии мутации дозо-уплотненная НАХТ ассоциировалась с большим шансом достижения pCR (ОШ 1,6), однако различия между ДД и НЕДД не достигли статистической значимости.

Для формальной оценки, различается ли эффект дозо-уплотненной НАХТ в зависимости от мутационного статуса опухоли, была проведена логистическая регрессия с включением взаимодействия между переменными лечения (ДД) и мутации (да/нет) (Таблица 39).

**Таблица 39** – Анализ взаимодействия между типом лечения (ДД), мутацией и достижением полного патоморфологического ответа

Признак	ОШ	р
Мутация: нет	1,93	0,006
Мутация: есть	1,69	0,028
Взаимодействие ДДхМутация	0,84	0,62

ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, ОШ – отношение шансов

При анализе взаимодействия ОШ взаимодействия=0,84, 95% ДИ 0,43–1,66,  $p = 0,62$ , что свидетельствует о сохранении эффективности ДД-схем как у пациентов с мутацией, так и без неё, и отсутствии достоверных различий между подгруппами. Также был проведен анализ взаимодействия для категории Возраст, Т, N, G (Таблица 40).

**Таблица 40** – Анализ взаимодействия между типом лечения, возрастом, статусом Т, N, G и достижением полного патоморфологического ответа

Признак	ОШ	р
Возраст	0,76	0,47
T0-2 vs 3-4	1,76	0,18
N0 vs N+	1,07	0,87
G1-2 vs G3	1,70	0,18

T – клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, G – степень злокачественности, ОШ – отношение шансов

Анализ взаимодействия показал, что ни один из предикторов не оказывает модифицирующего влияния на эффективность ДД НАХТ. Таким образом, можно сделать заключение о том, что дозо-уплотненная НАХТ эффективна независимо от возраста пациенток, стадии заболевания, категории Т (в том числе и при T0-2), категории N (в том числе при N0), мутационного статуса, степени злокачественности G. Для того, чтобы оценить преимущество дозо-уплотненной НАХТ над стандартной, но с включением препаратов платины, данному исследованию не хватает мощности. Однако, учитывая большую частоту локального прогрессирования на фоне ХТ АС 1 раз в 3 недели (4,6% против 0,4%), даже при планировании включения препаратов платины в схему лечения

целесообразно рассмотреть назначение АС в режиме 1 раз в 2 недели. Альтернатива в виде обратной последовательности (таксан+платина, далее АС) должна быть изучена в отдельном исследовании.

#### **4.3.3 Отдаленные результаты в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при тройном негативном раке молочной железы**

На период сбора данных об отдаленных результатах (март-апрель 2025) медиана наблюдения за пациентами в группе дозо-уплотненной ХТ составила 33,3 мес., (мин. - 5,8, макс. – 103,2 мес.), в группе стандартной – 33,7 мес. (мин – 5,2, макс. – 90,4 мес.). В обеих группах лечения большинство пациентов с резидуальной опухолью в пост-неoadьювантной терапии получали капецитабин (81,9% (95/116) в группе ДД, 80,4% (99/123) в группе НЕДД); кроме того, по 4 человека с BRCA-мутацией из каждой группы получали олапариб. При анализе бессобытийной выживаемости (БСВ) отмечено, что основным событием в обеих группах явилось отдаленное метастазирование, которое отмечалось в 1,5 раза чаще в когорте НЕДД. Кроме того, недостижение операбельности и локальные рецидивы отмечались в 9 раз чаще в группе НЕДД (Таблица 41).

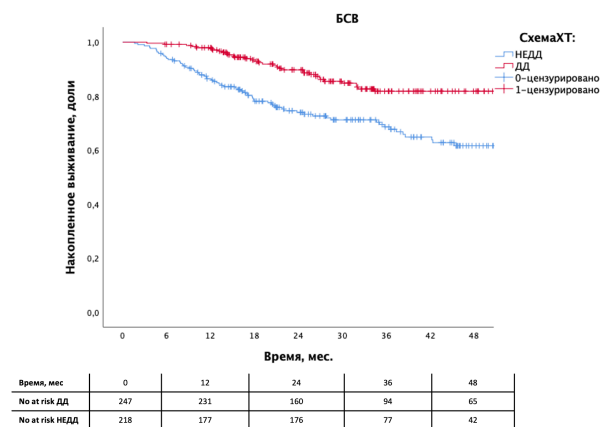
**Таблица 41** – События бессобытийной выживаемости в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии)

<b>Событие БСВ</b>	<b>ДД, N (%)</b>	<b>НЕДД, N (%)</b>
Недостижение операбельности / локальный рецидив/ПЗ	2 (0,8)	18 (8,3)
Локорегионарный рецидив	2 (0,8)	5 (2,3)
Отдаленные метастазы	28 (11,3)	39 (17,9)
Вторые злокачественные опухоли	5 (2,0)	6 (2,8)

БСВ – бессобытийная выживаемость, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

Медиана БСВ не достигнута ни в одной группе. При сравнении кривых выживаемости методом log rank отмечены статистически значимые различия между группами ( $p < 0,0001$ ) в пользу режима ДД (Рисунок 44).

Для определения влияния режима терапии на риск прогрессирования проведен регрессионный анализ Кокса. В группе ДД по сравнению с группой НЕДД отмечено снижение риска прогрессирования заболевания на 60% (ОР 0,40, 95% ДИ: 0,27–0,60,  $p < 0,0001$ ). Трехлетняя БСВ составила 81,8% в группе ДД и 69,5% в группе стандартного лечения, пятилетняя – 79,8% и 59,7% соответственно.



No at risk – пациенты в группе риска, БСВ – бессобытийная выживаемость, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 44** – Бессобытийная выживаемость в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии)

Для оценки влияния клинико-патологических факторов на БСВ в группах с дозо-уплотненной и стандартной НАХТ был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ.

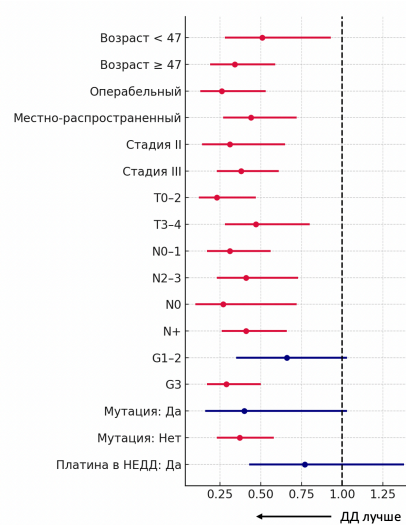
Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель логистической регрессии (Таблица 42).

**Таблица 42** – Подгрупповой анализ бессобытийной выживаемости в группе дозо-уплотненной против стандартной неoadьювантной химиотерапии

Характеристика	ОР для БСВ ДД/НЕДД	95%ДИ нижний	95% ДИ верхний	p
<b>Возраст</b>				
<47	0,51	0,28	0,93	<b>0,027</b>
≥47	0,34	0,19	0,59	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Распространенность</b>				
Операбельный	0,26	0,13	0,53	<b>&lt; 0,0001</b>
Местно-распространенный	0,44	0,27	0,72	<b>0,001</b>
<b>Стадия</b>				
II	0,31	0,14	0,65	<b>0,002</b>
III	0,38	0,23	0,61	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>cT</b>				
T0-2	0,23	0,12	0,47	<b>&lt; 0,0001</b>
T3-4	0,47	0,28	0,80	<b>0,005</b>
<b>cN</b>				
N0-1	0,31	0,17	0,56	<b>&lt; 0,0001</b>
N2-3	0,41	0,23	0,73	<b>0,002</b>
<b>cN</b>				
N0	0,27	0,10	0,72	<b>0,01</b>
N+	0,41	0,26	0,66	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Grade</b>				
G1-2	0,66	0,35	1,03	0,06
G3	0,29	0,17	0,50	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Наличие мутации</b>				
Да	0,40	0,16	1,03	0,056
Нет	0,37	0,23	0,58	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Платина в НЕДД</b>				
Да	0,77	0,43	1,38	0,38

cT- клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade - степень злокачественности, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия, БСВ – бессобытийная выживаемость, ОР – отношение рисков, ДИ - доверительный интервал

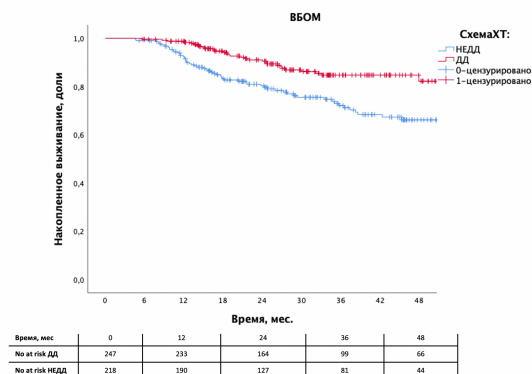
Значимое снижение риска прогрессирования заболевания в группе ДД отмечено практически во всех подгруппах, кроме когорты с G1-2, у пациентов с наличием мутации и при добавлении препаратов платины к стандартному режиму. Но и в этих подгруппах отмечена тенденция к снижению риска прогрессирования при назначении дозо-уплотненной НАХТ (Рисунок 45).



T – клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, G – степень злокачественности, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 45** – Подгрупповой анализ бессобытийной выживаемости в группе дозо-уплотненной против стандартной неoadъювантной химиотерапии

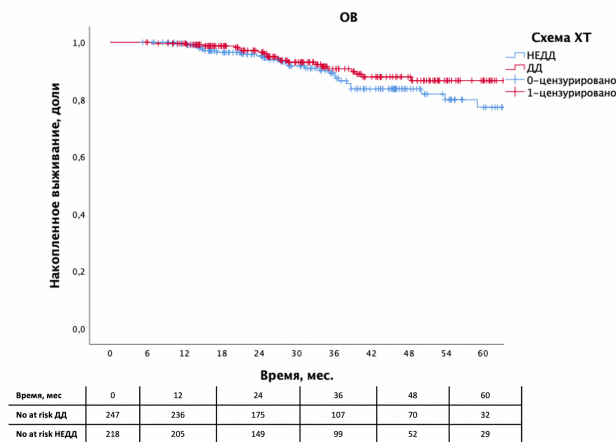
Дозо-уплотненная НАХТ по сравнению со стандартной ассоциировалась с улучшением выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) – log rank  $p=0,001$  и со снижением риска их развития на 52%, то есть в 2 раза (ОР 0,48, 95%ДИ 0,31-0,74,  $p=0,001$ ). Трехлетняя ВБОМ составила 84,7% в группе ДД и 72,1% в группе стандартного лечения, пятилетняя – 80,2% и 66,2% соответственно (Рисунок 46).



No at risk – пациенты в группе риска, ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 46** – Выживаемость без отдаленных метастазов в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии)

ОВ была выше в группе ДД, однако при имеющейся медиане наблюдения за пациентами (около трех лет) различия не достигли статистической значимости (log rank  $p=0,18$ ) (Рисунок 47). Трехлетняя ОВ составила 90,7% в группе ДД и 89,3% в группе стандартного лечения, пятилетняя – 86,6% и 77,3% соответственно. Дозо-уплотненная НАХТ ассоциировалась со снижением риска смерти (ОР 0,67, 95%ДИ 0,37-1,20,  $p=0,18$ ), однако различия пока недостоверны. Следует отметить, что не отмечено увеличения риска смерти в группе ДД в первые 3 года, то есть в ближайшие сроки после ХТ, что может свидетельствовать об отсутствии жизнеугрожающей токсичности данного вида терапии.



No at risk – пациенты в группе риска, ОВ – общая выживаемость, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 47** – Общая выживаемость в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии)

Таким образом, дозо-уплотненная платиносодержащая НАХТ при ТН РМЖ ассоциируется с увеличением частоты полных морфологических регрессий, что, в свою очередь, транслируется в улучшение отдаленных результатов (статистически значимое для БСВ и ВБОМ, тенденция – для ОВ) во всех подгруппах.

## ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ER-LOW РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хотя изучение эффективности дозо-уплотненной НАХТ при ER-low подтипе (с низкой экспрессией ЭР – 1-10%) изначально не входило в планы исследования, соответствующий анализ был проведён дополнительно в рамках работы с объединённой базой данных. В данной когорте проведена оценка лишь частоты полных патоморфологических регрессий.

### 5.1 Характеристика пациентов

В анализ включено 52 пациентки, получивших дозо-уплотнённую НАХТ – ddAC-12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатинаAUC2 в период с 2019 по 2024. Уровень РЭ составил от 2% до 10%, медиана – 4%, уровень ki67 – от 20 до 95% (медиана – 70%). Характеристика пациентов представлена в таблице 43.

**Таблица 43** – Характеристика пациентов ER-low подтипа

Характеристика	N = 52	Частота (%)
<b>Возраст</b>		
Средний 47,1 (29-70)		
Медиана 47		
<b>Распространенность</b>		
операбельный	26	50,0
местно-распространенный	26	50,0
<b>Стадии</b>		
II	25	48,1
III	27	51,9
<b>cN</b>		
N0	23	44,2
N+	29	55,8
1	12	23,1
2	11	21,2
3	6	11,5

<b>Гистологический подтип</b>		
НСТ	52	100
<b>Grade</b>		
1-2	15	28,8
3	37	71,2
<b>BRCA1/2-статус</b>		
BRCA1/2 wt	35	67,3
BRCA1 mut	17	32,7

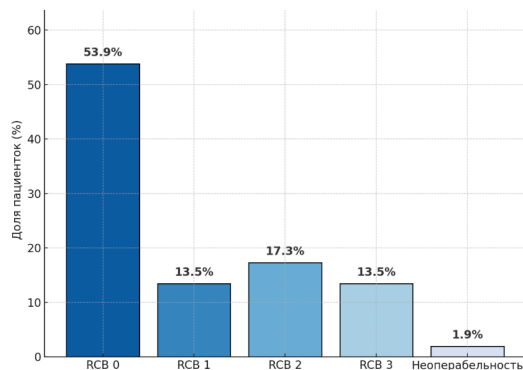
cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, NST – неспецифического типа, Grade – степень злокачественности, wt – wild type (дикий тип), mut – мутация

Среди включённых в исследование преобладали пациентки с III стадией заболевания (27/52; 51,9%). Поражение регионарных лимфатических узлов отмечено у 29 (55,8%) больных, категории N3 – у 6 (11,5%). Критериям местно-распространённого РМЖ соответствовали 26 пациенток (50,0%). Герминальные мутации BRCA1/2 обнаружены у 17 больных (32,7%), причём в большинстве случаев выявлялась мутация BRCA1 5382insC (70,5%; N=12).

## 5.2 Результаты лечения

Полный объем НАХТ завершили все пациентки. Хирургическое лечение выполнено 51 (98,1%) пациентке, 1 (1,9%) - не достигла операбельности. РМЭ выполнена в 36 (69,2%) случаях, резекция – в 16 (30,8%). В данной когорте проведена оценка лишь частоты полных патоморфологических регрессий.

Полный патоморфологический ответ (RCB 0) достигнут в 28 (53,9%) случаях (Рисунок 48). При операбельном процессе частота pCR составила (16/26) 61,5%, при местно-распространённом неоперабельном – 46,2% (12/26).



RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

**Рисунок 48** – Ответ на неoadъювантную химиотерапию при ER-low подтипе

Таким образом, проведенный анализ на небольшой когорте пациентов с данным подтипом свидетельствует о высокой частоте полных регрессий на фоне дозо-уплотненной платиносодержащей НАХТ, сопоставимой с ТН РМЖ.

## ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ HER2-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 6.1 Результаты первого этапа исследования (первичный анализ)

#### 6.1.1 Характеристика пациентов первого этапа исследования

На первом этапе с целью оценки эффективности и переносимости дозо-уплотненных режимов НАХТ при HER2+ РМЖ в исследование включено 86 пациенток, получивших НАХТ в период с 2016 по 2022г. Возраст пациенток варьировал от 26 до 74 лет, медиана – 45 лет. Морфологически в 96,5% наблюдений диагностирован инвазивный рак неспецифического типа, в 46 случаях (53,5%) – люминальный HER2+ подтип. Для исследуемой группы была характерна высокая распространённость опухолевого процесса: у 67,4% пациенток заболевание соответствовало критериям местно-распространённого РМЖ, а метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявлено в 80,2% случаев. Характеристики представлена в таблице 44.

**Таблица 44** – Характеристики пациентов первого этапа исследования

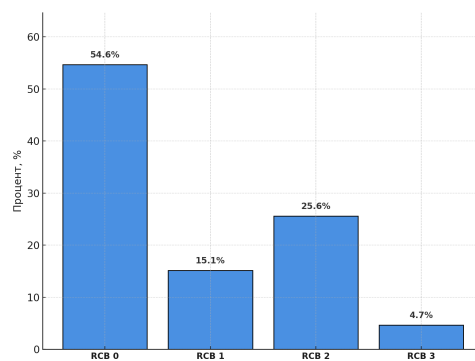
<b>Характеристика</b>	<b>N = 86</b>	<b>Частота (%)</b>
<b>Возраст</b>		
Средний 45 (26-74)		
<b>Распространенность</b>		
Операбельный	28	32,6
Местнораспространенный	58	67,4
<b>Стадии</b>		
II	22	25,6
III	64	74,4
<b>cN</b>		
N+	69	80,2
1	27	31,4
2	14	16,3
3	28	32,6

Гистологический подтип		
НСТ	83	96,5
Дольковый	2	2,3
Папиллярный	1	1,2
Grade		
2	63	73,3
3	23	26,7
Подтип		
ЭР+HER2+	46	53,5
ЭР-HER2+	40	46,5

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, НСТ – неспецифического типа, Grade – степень злокачественности, ЭР+HER2+ – люминальный HER2-позитивный, ЭР-HER2+ – нелюминальный HER2-позитивный

### 6.1.2 Предварительные результаты лечения

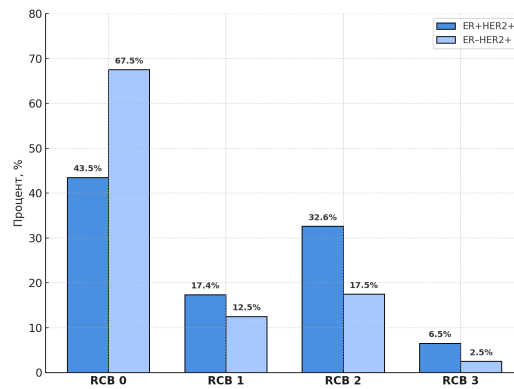
Все 86 пациенток завершили план лечения и были оперированы: радикальная мастэктомия выполнена 70 (81,4%) пациенткам, радикальная резекция – 16 (18,6%). Частота полных морфологических регрессий (pCR=RCB 0) во всей группе составила 54,7% (47/86) (рисунок 49). У 69,8% пациентов достигнут ответ на лечение RCB 0-1; RCB III класса отмечен у 4,7%.



RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

#### Рисунок 49 – Распределение морфологического ответа по системе RCB

При люминальном HER2+ подтипе частота полных морфологических регрессий была ниже, чем при нелюминальном – 43,5% против 67,5%, однако, различия статистически недостоверны ( $p=0,09$ ) (Рисунок 50).



RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ЭР+HER2+ – люминальный HER2-позитивный, ЭР-HER2+ – нелюминальный HER2-позитивный

**Рисунок 50** – Распределение морфологического ответа по системе RCB в группах люминального HER2-позитивного и нелюминального HER2-позитивного подтипов

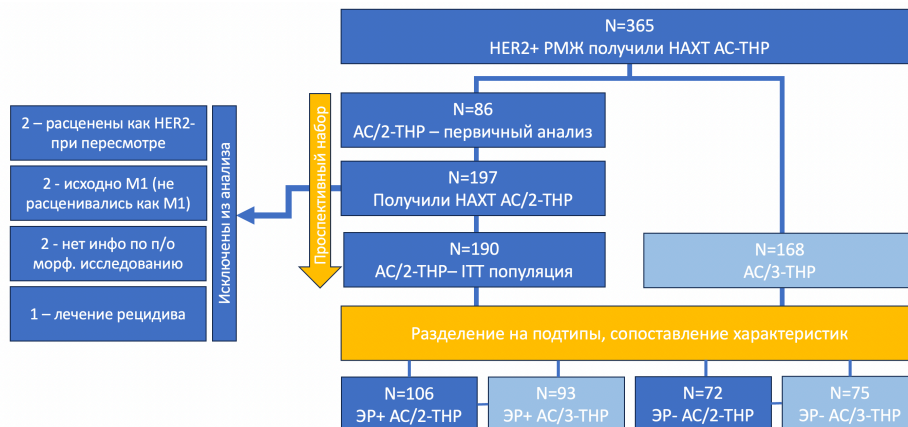
Средняя дозоинтенсивность этапа ddAC достигла 92,5%. У трёх пациенток сроки проведения очередных циклов были увеличены более чем на одну неделю: в двух случаях причиной стали нежелательные явления, ещё в одном – инфекция COVID-19. Дозоинтенсивность второго этапа лечения составила 97,1%.

### 6.1.2 Нежелательные явления

На этапе ddAC доминировала гематологическая токсичность. Нейтропения III–IV степени регистрировалась у 52 пациенток (60,5%), преимущественно в межкурсовые интервалы, однако не приводила к отсрочке очередных циклов терапии; фебрильная нейтропения отмечена у 1 пациентки (1,2%). Среди негематологических осложнений III-IV степени наиболее часто встречались тошнота и рвота, потребовавшие коррекции противорвотной терапии (3 случая; 3,4%), а также астения (2 случая; 2,3%). Признаков кардиотоксичности, включая и бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка, зарегистрировано не было. На этапе терапии доцетакселом в сочетании с трастузумабом и пертузумабом наиболее распространённым нежелательным явлением высокой

степени также оставалась нейтропения, выявленная у 47 пациенток (54,7%). Фебрильная нейтропения развилась в 3 случаях (3,5%). Среди негематологических осложнений III степени преобладала диарея, зарегистрированная у 6 пациенток (6,9%) после первого курса и ещё у 2 (2,3%) при последующих введениях. Стоматит III степени отмечен у 2 больных (2,3%), тогда как стоматит I–II степени наблюдался значительно чаще — у 39 пациенток (45,3%). Случаев кардиотоксичности на данном этапе также не выявлено.

Учитывая полученные удовлетворительные результаты по эффективности и переносимости продолжен проспективный в когорту ddAC, подобрана группа пациентов, получивших стандартный 1й этап НАХТ. Схема исследования представлена на рисунке 51.



HER2+ - HER2-позитивный, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, АС-ТНР – АС, далее таксан + трастузумаб + пертузумаб, АС/2-ТНР – АС 1 раз в 2 недели, далее таксан + трастузумаб + пертузумаб, АС/3-Т – АС 1 раз в 3 недели, далее таксан + трастузумаб + пертузумаб, ИТТ – intention-to-treat – подлежащая лечению (популяция), ЭР+ - люминальный (HER2-позитивный), ЭР- - нелюминальный (HER2-позитивный)

**Рисунок 51** – Схема исследования при HER2-позитивном раке молочной железы

## 6.2 Результаты основного этапа исследования.

### Эффективность и переносимость дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии в расширенной когорте HER2-позитивного рака молочной железы

#### 6.2.1 Характеристика пациентов расширенной когорты HER2-позитивного рака молочной железы

Следующим этапом в исследование включено 190 пациенток, получивших дозо-уплотненную НАХТ с включением двойном блокады во время второго блока. Их характеристика представлена в таблице 45.

**Таблица 45** – Характеристики пациентов расширенной когорты HER2-позитивного рака молочной железы

Характеристика	N = 190	Частота (%)
<b>Возраст</b>		
Средний 47,93 (26-70)		
Медиана 48		
<b>Распространенность</b>		
операбельный	50	26,3
местно-распространенный	140	73,7
<b>Стадии</b>		
IA	1	0,5
IIA	16	8,4
IIB	24	12,6
IIIA	22	11,6
IIIB	72	37,9
IIIC	55	29,9
<b>cT</b>		
T1	9	4,7
T2	50	26,3
T3	23	12,1
T4	108	56,8
<b>cN</b>		
0	27	14,2
1	69	36,3
2	39	20,5
3	55	28,9

<b>Гистологический подтип</b>		
НСТ	184	96,8
Дольковый	3	1,6
Муцинозный	1	0,5
Другие редкие	2	1,1
<b>Grade</b>		
1-2	132	69,5
3	58	30,5
<b>Подтип</b>		
ЭР+HER2+	106	55,8
ЭР-HER2+	84	44,2
<b>Экспрессия HER2</b>		
3+	139	73,2
2+	51	26,8
<b>Статус герминальных мутаций (определен у 152 пациентов)</b>		
wt	141	92,8
BRCA1 mut	1	0,7
BRCA2 mut	2	1,3
CHEK2	4	2,6
PALB2	2	1,3
ATM	2	1,3
Неизвестно/не протестировано	38	20,0

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, НСТ – неспецифического типа, Grade – степень злокачественности, ЭР+HER2+ – люминальный HER2-позитивный, ЭР-HER2+ – нелюминальный HER2-позитивный wt – wild type (дикий тип), mut – мутация

Средний возраст пациенток составил  $48,0 \pm 10,3$  лет, медиана – 48 лет (26-70). Большая часть – 149 (78,4%) пациенток имели III стадию заболевания, 85,3% (N=163) - поражение лимфоузлов (N+), уровня N2-3 – 94 (49,5%). Местно-распространенный неоперабельный процесс (cT4 при любом N или cN2-N3 при любом T) выявлен у 140 (73,7%) пациенток. Средний уровень ki67 составил  $52,3 \pm 20,1\%$  (10-95, медиана 52%). Люминальный подтип диагностирован у 106 (55,8%) пациенток, нелюминальный – у 84 (44,2%). На наличие герминальных мутаций протестировано 152 пациентки. Мутации в генах BRCA1/2 выявлены в 3 из 152 протестированных случаев (1,6% среди всей популяции, 2,0% среди протестированных), в 38 (20,0%) случаях информация о статусе мутаций отсутствует. Наиболее частой явилась мутация CHEK2, которая обнаружена у 4 пациенток (2,1% среди всей популяции, 2,6% среди протестированных). Также у 2 пациенток выявлена мутация PALB2, у 2 – ATM. Среди протестированных

пациенток ПЦР выполнено 103 (67,8%) пациентам, NGS – 49 (32,2%). С помощью ПЦР выявлено 9,1% всех мутаций (N=1), с помощью NGS – 90,9% (N=10), что свидетельствует о преобладании редких мутаций при данном подтипе РМЖ.

### **6.2.2 Эффективность дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии в расширенной когорте HER2-позитивного рака молочной железы**

Терапия по схеме ddAC была завершена у всех пациенток. Средняя дозоинтенсивность ddAC составила 93,9%, медиана - 97,7%. В качестве 2го блока в комбинации с трастузумабом и пертузумабом у 187 (98,4%) пациентов применялся доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, у 3 (1,6%) – паклитаксел 80мг/м<sup>2</sup> еженедельно.

Терапия таксаном была досрочно прекращена у 4 (2,1%) пациенток: 1 – по причине COVID-19, 3 – в связи с токсичностью: фебрильная нейтропения (2), астения (1) Дозоинтенсивность таксанов составила 94,5%, медиана – 96,0%. Среднее число курсов двойной анти-HER2-блокады составило 3,97 (минимум 3, максимум 4), медиана – 4.

Прогрессирование (системное) заболевания на фоне второго блока НАХТ с двойной блокадой отмечено у 1 (0,5%) пациентки. Хирургическое лечение выполнено 189 (99,5%) пациенткам, за исключением 1 пациентки с системным прогрессированием.

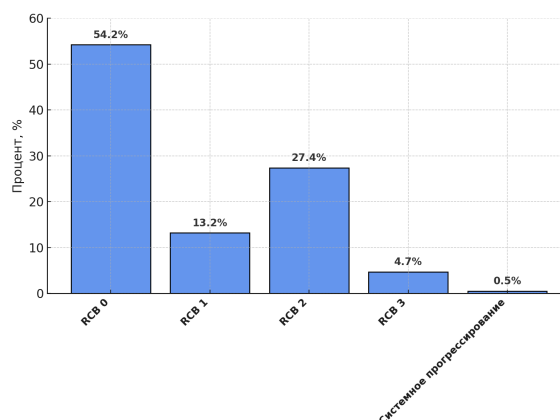
Полный патоморфологический ответ (pCR/RCB0) достигнут в 103 (54,2%) наблюдениях (Таблица 46, Рисунок 52), как и на предыдущем, предварительном этапе исследования. Axillary clearance (axillary pCR) выявлен у 130 из 163 (79,8%) пациентов с исходно пораженными лимфоузлами.

**Таблица 46** – Ответ на дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию при HER2-позитивном раке молочной железы

Ответ на НАХТ	Вся когорта (N=190), N (%)	ЭР+HER2+ (N=106), N (%)	ЭР-HER2+ (N=84), N (%)
RCB 0	103 (54,2)	47 (44,3)	56 (66,7)
RCB 1	25 (13,2)	19 (17,9)	6 (7,1)
RCB 2	52 (27,4)	34 (32,1)	18 (21,4)
RCB 3	9 (4,7)	6 (5,7)	3 (3,6)
Системное прогр.	1 (0,5)	-	1 (1,2)

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, ЭР+HER2+ – люминальный HER2-позитивный, ЭР-HER2+ – нелюминальный HER2-позитивный, RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

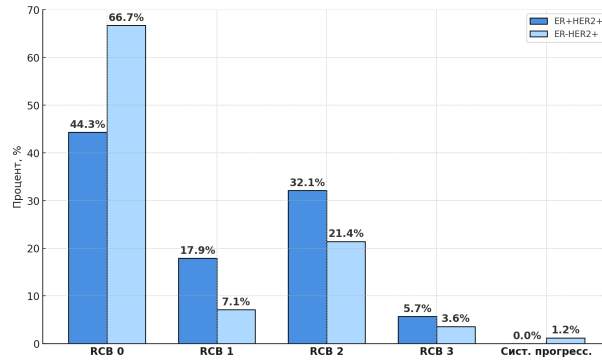
Таким образом, цель исследования – увеличить частоту pCR во всей когорте до 60% благодаря интенсификации первого этапа достигнута не была.



RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

**Рисунок 52** – Ответ на дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию при HER2-позитивном раке молочной железы.

При люминальном подтипе частота pCR составила 44,3%, при нелюминальном – 66,7% (Рисунок 53).



RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ER+HER+ - люминальный HER2-позитивный, ER-HER2+ – нелюминальный HER2-позитивный

**Рисунок 53** – Ответ на дозо-уплотненную неoadъювантную химиотерапию в группах люминального HER2-позитивного и нелюминального HER2-позитивного подтипов

Далее была определена частота достижения pCR (RCB 0) в зависимости от распространенности болезни (операбельный против местно-распространенный, стадии заболевания, критериев T и N, G, экспрессии ЭР и HER2) (Таблица 47). С помощью проведенного ROC-анализа не удалось определить возрастной порог, ассоциированный с достижением полного патоморфоза (AUC = 0,49), поэтому стратификации по возрасту в данной популяции нецелесообразна. Для анализа ассоциаций между категориальными переменными использовался  $\chi^2$ -критерий.

**Таблица 47** – Анализ связи клиничко-патологических факторов с достижением полного патоморфологического ответа при HER2-позитивном раке молочной железы

Значение	Частота pCR, % (N/N)	p
<b>Распространенность</b>		
Операбельный	40,0 (20/50)	<b>0,020</b>
Местно-распространенный	59,3 (83/140)	
<b>Стадия</b>		
II	37,5 (15/40)	<b>0,020</b>
III	58,4 (87/149)	
<b>cT</b>		
T1-2	54,2 (32/59)	1,00
T3-4	54,2 (71/131)	

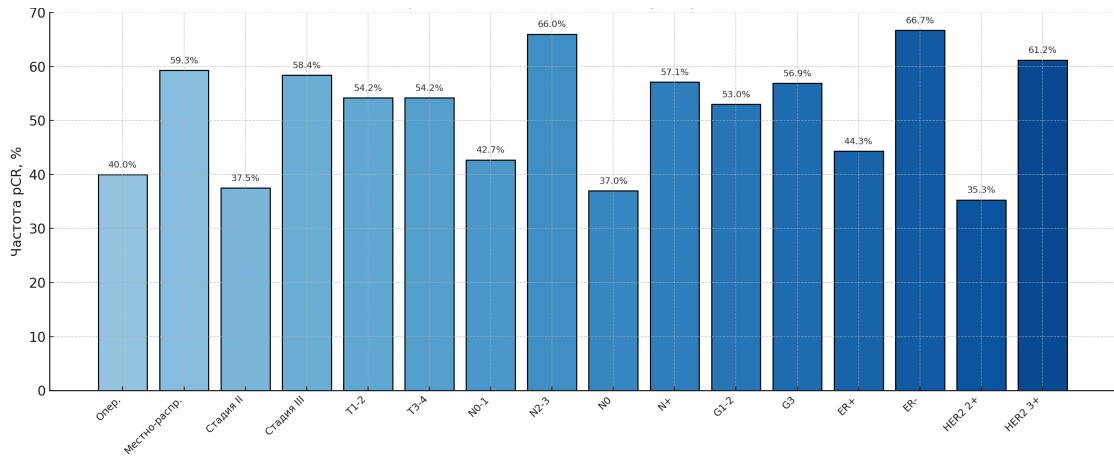
Продолжение таблицы 47

<b>cN</b> N0-1 N2-3	42,7 (41/96) 66,0 (62/94)	<b>0,001</b>
<b>cN</b> N0 N+	37,0 (10/27) 57,1 (93/163)	0,09
<b>Grade</b> G1-2 G3	53,0 (70/132) 56,9 (33/58)	0,752
<b>Экспрессия ЭР</b> ЭР+ ЭР-	44,3 (47/106) 66,7 (56/84)	<b>0,002</b>
<b>Экспрессия HER2</b> 2+ 3+	35,3 (18/51) 61,2 (85/139)	<b>0,003</b>

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, ЭР – эстрогеновые рецепторы, pCR – полный патоморфологический ответ

Более высокая частота pCR отмечена у пациенток с местно-распространённым процессом по сравнению с операбельным (59,3% против 40,0%,  $p = 0,020$ ), при III стадии по сравнению со II (58,4% против 37,5%,  $p = 0,020$ ), при более обширном поражении лимфоузлов - N2-3 (66,0% против 42,7%,  $p = 0,001$ ), при нелюминальном подтипе (66,7% против 44,3%,  $p = 0,002$ ), а также при экспрессии HER2 3+ (61,2% против 35,3%,  $p = 0,003$ ).

Такие характеристики, как размер опухоли (T), степень дифференцировки (G) и факт поражения лимфоузлов (N0/N+), не показали статистически значимого влияния на частоту pCR ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 54).



T – клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, G – степень злокачественности, ER+ – люминальный (HER2-позитивный), ER- – нелюминальный (HER2-позитивный)

**Рисунок 54** – Частота полного патоморфологического ответа в подгруппах в когорте дозо-уплотненной неoadъювантной химиотерапии

Далее был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ с включением тех же предикторов (операбельный против местно-распространенный, стадии заболевания, критериев T и N, G, экспрессии ЭР и HER2). Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель логистической регрессии с одной независимой переменной (Таблица 48).

**Таблица 48** – Однофакторный анализ предикторов полного патоморфологического ответа в когорте дозо-уплотненной неoadъювантной химиотерапии при HER2-позитивном раке молочной железы

Значение	ОШ для pCR	95%ДИ нижний	95%ДИ верхний	p
<b>Распространенность</b>				
Операбельный	1			
Местно-распространенный	2,22	1,15	4,35	<b>0,018</b>
<b>Стадия</b>				
II	1			
III	2,38	1,16	4,76	<b>0,018</b>

<b>cT</b> T1-2 T3-4	0,99 1	0,53	1,83	0,96
<b>cN</b> N0-1 N2-3	1 2,7	1,49	4,76	<b>0,001</b>
<b>cN</b> N0 N+	1 2,27	0,99	5,26	0,053
<b>Grade</b> G1-2 G3	0,87 1	0,47	1,62	0,66
<b>Экспрессия ЭР</b> ЭР+ ЭР-	1 2,61	1,43	4,74	<b>0,002</b>
<b>Экспрессия HER2</b> 2+ 3+	1 2,78	1,42	5,56	<b>0,003</b>

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, ЭР – эстрогеновые рецепторы, pCR – полный патоморфологический ответ, ОШ – отношение шансов, ДИ - доверительный интервал

В однофакторном анализе достоверными предикторами достижения полного патоморфоза явились: местно-распространённый процесс (ОШ = 2,22; 95% ДИ 1,15–4,35;  $p = 0,018$ ), стадия III по сравнению со стадией II (ОШ = 2,38; 95% ДИ 1,16–4,76;  $p = 0,018$ ), наличие метастазов в лимфоузлах (N2–3) (ОШ = 2,7; 95% ДИ 1,49–4,76;  $p = 0,001$ ), отрицательный статус по рецепторам эстрогенов (ОШ = 2,61; 95% ДИ 1,43–4,74;  $p = 0,002$ ) и экспрессия HER2 (3+) (ОШ = 2,78; 95% ДИ 1,42–5,56;  $p = 0,003$ ). При наличии экспрессии HER2 2+ шанс на достижение pCR снижался практически в 3 раза (на 64%): ОШ = 0,36; 95% ДИ 0,18–0,70;  $p = 0,003$ ).

Влияние размера опухоли (T), степени дифференцировки (G) и отсутствия поражения лимфоузлов (N0) не достигли статистической значимости.

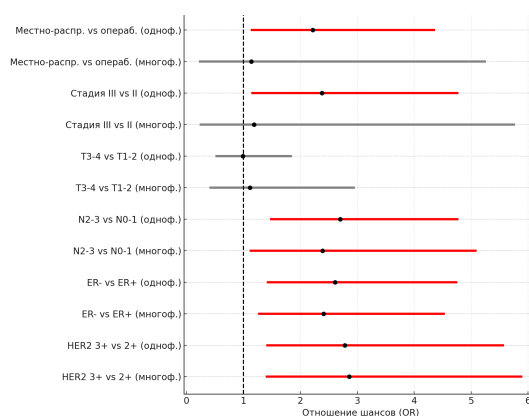
Факторы, показавшие значимость в однофакторном анализе, были включены в многофакторную модель (Таблица 49).

**Таблица 49** – Многофакторный анализ предикторов полного патоморфологического ответа в когорте дозо-уплотненной неoadъювантной химиотерапии при HER2-позитивном раке молочной железы

Значение	ОШ для pCR	95%ДИ нижний	95%ДИ верхний	p
<b>Распространенность</b>				
Операбельный	1			
Местно-распространенный	1,14	0,24	5,24	0,864
<b>Стадия</b>				
II	1			
III	1,19	0,25	5,75	0,830
<b>cN</b>				
N0-1	1			
N2-3	2,39	1,13	5,08	<b>0,022</b>
<b>Экспрессия ЭР</b>				
ЭР+	1			
ЭР-	2,41	1,28	4,52	<b>0,006</b>
<b>Экспрессия HER2</b>				
2+	0,35	0,17	0,71	<b>0,004</b>
3+	1			

cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ЭР – эстрогеновые рецепторы, pCR – полный патоморфологический ответ, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В многофакторной логистической регрессии статистически значимыми независимыми предикторами достижения pCR остались статус N2-3, подтип (люминальный/нелюминальный) и уровень экспрессии HER2. Пациентки с N2–3 по сравнению с N0–1 имели достоверно более высокие шансы достижения pCR (ОШ = 2,39; 95% ДИ 1,13–5,08; p = 0,022). Данная ассоциация, вероятно, отражает не истинную биологическую связь, а перераспределение прогностически значимых характеристик. В частности, в группе N2–3 отмечалась выше доля опухолей с ЭР-HER2+ фенотипом (51,1% против 37,5% при N0-1), лучше отвечающих на НАХТ. Это наблюдение требует весьма осторожной интерпретации. Отсутствие экспрессии ЭР также ожидаемо ассоциировалось с большей вероятностью pCR по сравнению с ЭР+ подтипом (ОШ = 2,41; 95% ДИ 1,28–4,52; p = 0,006). При этом экспрессия HER2 2+ по сравнению с 3+ достоверно снижала вероятность достижения pCR (ОШ = 0,35; 95% ДИ: 0,17–0,71; p = 0,004) (Рисунок 55).



T – клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ER+ – люминальный (HER2-позитивный), ER- – нелюминальный (HER2-позитивный)

**Рисунок 55** – Одно- и многофакторный анализ предикторов полного патоморфологического ответа в когорте дозо-уплотненной неoadъювантной химиотерапии при HER2-позитивном раке молочной железы

При анализе частоты достижения pCR (RCB 0) в подгруппе ЭР-HER2+ в зависимости от распространенности болезни (операбельный против местно-распространенный, стадии заболевания, критериев T и N, G, экспрессии ЭР и HER2) значимых различий не получено, в том числе при различной экспрессии HER2 (Таблица 50). Вследствие этого однофакторный анализ предикторов не проводился.

**Таблица 50** – Анализ связи клиничко-патологических факторов с достижением полного патоморфологического ответа в когорте нелюминального HER2-позитивного подтипа

Характеристика	Частота pCR, % (N/N)	P (Chi <sup>2</sup> )
<b>Распространенность</b>		
Операбельный	55,6 (10/18)	0,27
Местно-распространенный	69,7 (46/66)	
<b>Стадия</b>		
II	53,3 (8/15)	0,24
III	69,6 (48/69)	
<b>cT</b>		
T1-2	68,0 (17/25)	1,00
T3-4	66,1 (39/59)	

<b>cN</b> N0-1 N2-3	58,3 (21/36) 72,9 (35/48)	0,17
<b>cN</b> N0 N+	50,0 (5/10) 68,9 (51/74)	0,29
<b>Grade</b> G1-2 G3	70,9 (39/55) 58,6 (17/29)	0,33
<b>Экспрессия HER2</b> 2+ 3+	55,0 (11/20) 70,3 (45/64)	0,27

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, pCR – полный патоморфологический ответ

При анализе частоты достижения pCR (RCB 0) в подгруппе ЭР+HER2+ в зависимости от вышеперечисленных факторов, а также статуса менопаузы и уровня РЭ (<50% или ≥50%), выявлено, что более высокая частота pCR отмечена при поражении лимфоузлов уровня N2-3 (58,7% против 33,3% при N0-1,  $p = 0,01$ ), экспрессии HER2 3+ (53,3% против 22,2% при 2+,  $p=0,005$ ), и более низкой экспрессии РЭ (66,7% при РЭ < 50% против 36,1% при РЭ ≥ 50%,  $p = 0,04$ ). (Таблица 51).

**Таблица 51** – Анализ связи клинико-патологических факторов с достижением полного патоморфологического ответа в когорте люминального HER2-позитивного подтипа

Характеристика	Частота pCR, % (N/N)	P (Chi <sup>2</sup> )
<b>Распространенность</b> Операбельный Местно-распространенный	31,3 (10/32) 50,0 (37/74)	0,09
<b>Стадия</b> II III	28,0 (7/25) 48,8 (39/80)	0,11
<b>cT</b> T1-2 T3-4	44,1 (15/34) 44,4 (32/72)	1,00
<b>cN</b> N0-1 N2-3	33,3 (20/60) 58,7 (27/46)	<b>0,01</b>

<b>cN</b>		
N0	29,7 (5/17)	
N+	47,2 (42/89)	0,20
<b>Grade</b>		
G1-2	40,3 (31/77)	
G3	55,2 (16/29)	0,19
<b>Экспрессия HER2</b>		
2+	22,6 (7/31)	
3+	53,3 (40/75)	<b>0,005</b>
<b>Экспрессия РЭ</b>		
РЭ<50%	66,7 (10/15)	
РЭ≥50%	36,1 (30/83)	<b>0,04</b>
<b>Менопаузальный статус</b>		
Пременопауза	39,7 (27/68)	
Менопауза	52,6 (20/38)	0,23

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, РЭ – рецепторы эстрогенов, pCR – полный патоморфологический ответ

При проведении однофакторного анализа предикторов pCR выявлено, что следующие факторы увеличивали шансы pCR: статус лимфатических узлов N2-3 - более чем в 2,5 раза (ОШ 2,9, 95%ДИ 1,28-6,3,  $p = 0,01$ ), экспрессия РЭ<50% - в 3,5 раза (ОШ 3,5, 95%ДИ 1,-11,3,  $p=0,03$ ). Экспрессия HER2 2+ снижало вероятность достижения pCR на 74% (ОШ 0,26, 95%ДИ 0,1-0,7,  $p= 0,005$ ) (Таблица 52).

**Таблица 52** – Анализ предикторов достижения полного патоморфологического ответа в когорте люминального HER2-позитивного подтипа

Значение	ОШ для pCR	95%ДИ нижний	95%ДИ верхний	P
<b>cN</b>				
N0-1	1			
N2-3	2,8	1,28	6,3	<b>0,01</b>
<b>Экспрессия HER2</b>				
2+	0,26	0,10	0,7	<b>0,005</b>
3+	1			

Экспрессия РЭ				
РЭ<50%	3,5	1,1	11,3	<b>0,03</b>
РЭ≥50%	1			

cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, РЭ – рецепторы эстрогенов, pCR – полный патоморфологический ответ, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В многофакторной логистической регрессии статистически значимыми независимыми предикторами достижения pCR остались статус N2-3 (ОШ 3,7, 95%ДИ: 1,5-9,1, p= 0,005) и экспрессия HER2 (ОШ для HER2 2+ 0,23, 95%ДИ 0,08-0,7, p=0,009). Статус экспрессии РЭ утратил свою значимость (ОШ 3,3, 95%ДИ 0,97-11,1, p = 0,056).

Таким образом, более распространенная болезнь по лимфоузлам явилась предиктором pCR. Эти данные следует интерпретировать с осторожностью и валидировать в других выборках.

Что же касается экспрессии HER2 2+, то при люминальном HER2+ РМЖ данный фактор ассоциируется с низкими показателями pCR (22,6%), хотя популяция этих пациентов в данном исследовании небольшая (N=31).

### **6.2.3 Нежелательные явления в расширенной когорте пациентов HER2-позитивного рака молочной железы, получивших дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию**

Нежелательные явления (НЯ) ddAC будут проанализированы для всех пациентов с разными подтипами РМЖ. В данном разделе приведены сведения по нежелательным явлениям на фоне 2го блока НАХТ – Таксан (доцетаксел или паклитаксел + тастузумаб + пертузумаб) (Таблица 53).

**Таблица 53** – Нежелательные явления на фоне неoadъювантной химиотерапии таксанами в комбинации с двойной анти-HER2 блокадой

Нежелательное явление	Любая степень, N (%)	3-4 степень, N (%)
Аллергическая реакция на доцетаксел	4 (2,1)	-
Инфузионная реакция на трастузумаб	3 (1,6)	-
Анемия	14 (7,4)	2 (1,1)
Астения	63 (33,2)	-
Гепатотоксичность	16 (8,4)	-
Диарея	66 (34,7)	9 (4,8)
Запор	3 (1,6)	-
Кардиотоксичность	0	-
Кожная токсичность	19 (10,0)	2 (1,1)
Ладонно-подошвенный синдром	17 (8,9)	-
Лихорадка	1 (0,5)	-
Миалгии/артралгии	21 (11,1)	-
Нейтропения	27 (14,2)	20 (10,5)
Онихолизис	11 (5,8)	-
Отеки	3 (1,6)	-
Полинейропатия	10 (5,3)	-
Рвота	1 (0,5)	-
Слезотечение	1 (0,5)	-
Стоматит	41 (21,6)	-
Сыпь	4 (2,1)	-
Тошнота	12 (6,3)	-
Тромбоцитопения	1 (0,5)	-
Фебрильная нейтропения	13 (6,8)	7 (3,7)
COVID-19	3 (1,6)	-

Из наиболее частых НЯ любой степени тяжести обращает на себя высокая частота диареи – у 66 (34,7%) пациентов, астении – у 63 (33,2%) и стоматита – у 41 (21,6%). Нейтропения отмечена у 27 пациентов (14,2%), кожная токсичность – у 19 (10,0%), ладонно-подошвенный синдром – у 17 (8,9%), гепатотоксичность – у 16 (8,4%). Токсичность 3–4 степени наблюдалась наиболее часто при нейтропении – у 20 пациентов (10,6%) и диарее – у 9 (4,8%), другие тяжёлые НЯ встречались редко ( $\leq 1,1\%$ ). Фебрильная нейтропения зафиксирована у 13 пациентов (6,8%), из них у 7 (3,7%) – 3-4 степени. Аллергические инфузионные реакции на таксан отмечены у 4 (2,1%) пациенток, у 3 (1,6%) – на трастузумаб.

### 6.2.4 Отдаленные результаты в расширенной когорте пациентов HER2-позитивного рака молочной железы, получивших дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию

На период сбора данных об отдаленных результатах (май-июнь 2025) медиана наблюдения за пациентами составила 49,3 мес., (мин. - 4,9, макс. – 105,5 мес.). При анализе бессобытийной выживаемости (БСВ) отмечено, что основным событием во всей когорте явилось отдаленное метастазирование, которое отмечалось примерно с одинаковой частотой у пациентов с и без pCR (Таблица 54). Метастазы в головном мозге выявлены в 11 (5,8%) случаях, у пациенток с pCR – в 8/103 (7,8%), без pCR – в 3/87 (3,4%).

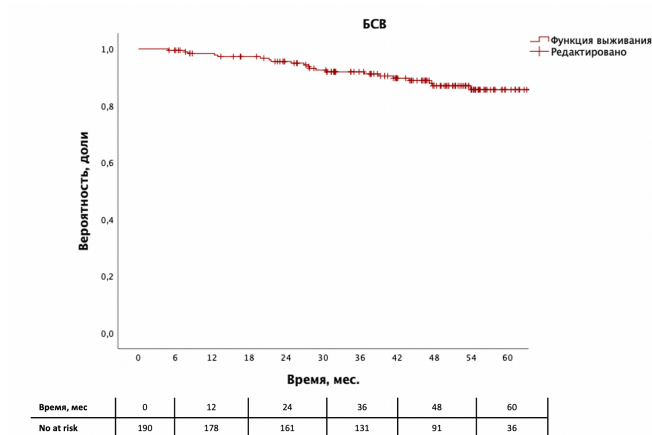
Таким образом, у пациенток с полным морфологическим ответом из 9 случаев отдаленного прогрессирования 8 (88,9%) пришлось на метастатическое поражение головного мозга. У 10/11 (90,9%) пациенток с поражением головного мозга исходно была диагностирована III стадия заболевания, в 6 (54,5%) случаях опухоль имела нелюминальный фенотип, и в 10 (90,9%) – экспрессию HER2 3+.

**Таблица 54** – События бессобытийной выживаемости в когорте пациентов HER2-позитивного рака молочной железы, получивших дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию

Событие БСВ	Вся когорта, N=190	Когорта с pCR, N=103	Когорта без pCR, N=87
	N (%)	N (%)	N (%)
Недостижение операбельности/ локальный рецидив/ПЗ	-	-	-
Локорегионарный рецидив	1 (0,5)	-	1 (1,1)
Отдаленные метастазы	17 (8,9)	9 (8,7)	8 (9,2)
Вторые злокачественные опухоли	3 (1,6)	2 (1,9)	1 (1,1)

БСВ – бессобытийная выживаемость, ПЗ – прогрессирование заболевания, pCR – полный патоморфологический ответ

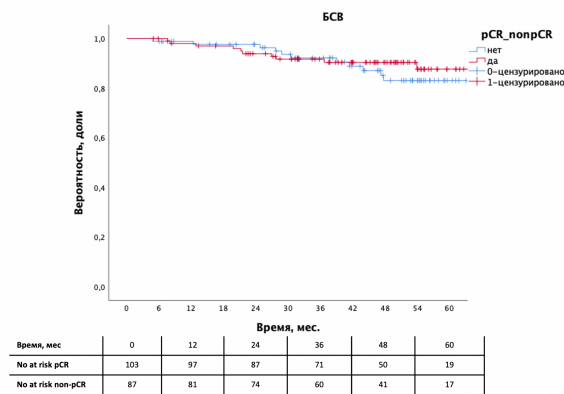
Трехлетняя БСВ составила 91,9%, 5-летняя – 85,6% (Рисунок 56).



БСВ – бессобытийная выживаемость, No at risk – пациенты в группе риска

**Рисунок 56** – Бессобытийная выживаемость пациентов HER2-позитивным раком молочной железы, получивших дозо-уплотненную неoadъювантную химиотерапию

При общем малом числе событий БСВ статистически значимых различий у пациенток с и без pCR получено не было (log rank  $p = 0,69$ ). Трехлетняя БСВ с и без pCR составила – 91,7% и 92,2%, пятилетняя – 87,7% и 83,1% соответственно (Рисунок 57). Ввиду малого числа событий проведение регрессионного анализа представляется нецелесообразным.

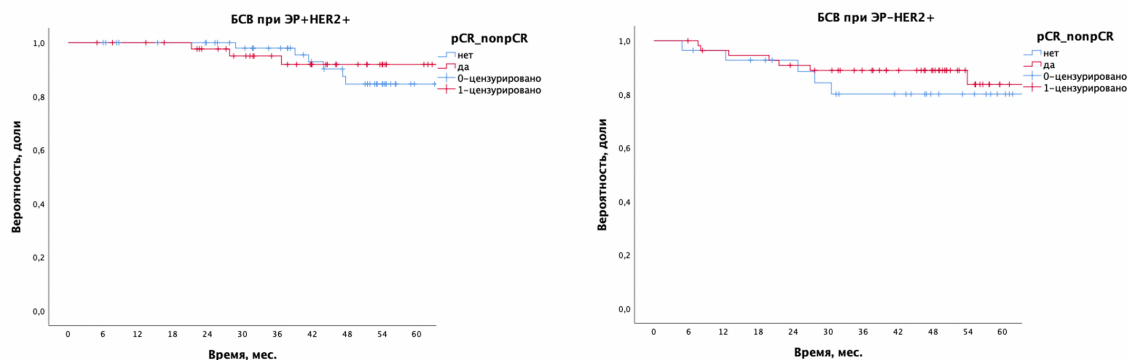


БСВ – бессобытийная выживаемость, No at risk – пациенты в группе риска, pCR – полный патоморфологический ответ, non-pCR – неполный патоморфологический ответ

**Рисунок 57** – Бессобытийная выживаемость пациентов HER2-позитивным раком молочной железы с и без полного патоморфологического ответа

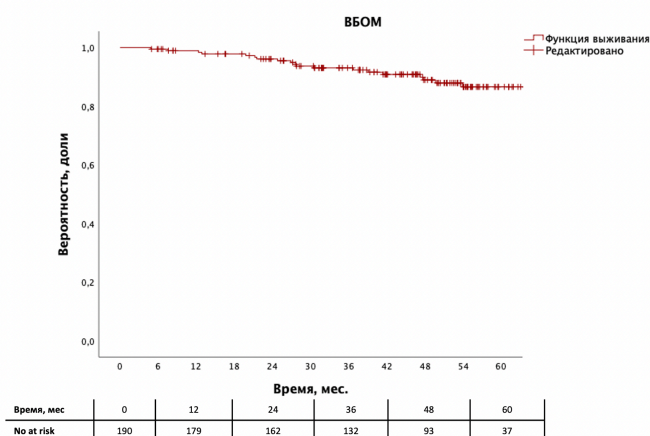
У пациентов с люминальным и нелюминальным подтипом значимых различий в БСВ в зависимости от pCR также не получено (log rank  $p = 0,62$  для ЭР+, log rank  $p = 0,65$  для ЭР-) (Рисунок 58).

Трехлетняя ВБОМ составила 93,1%, пятилетняя – 86,6% (Рисунок 59).



БСВ – бессобытийная выживаемость, pCR – полный патоморфологический ответ, non-pCR – неполный патоморфологический ответ, ЭР – эстрогеновые рецепторы

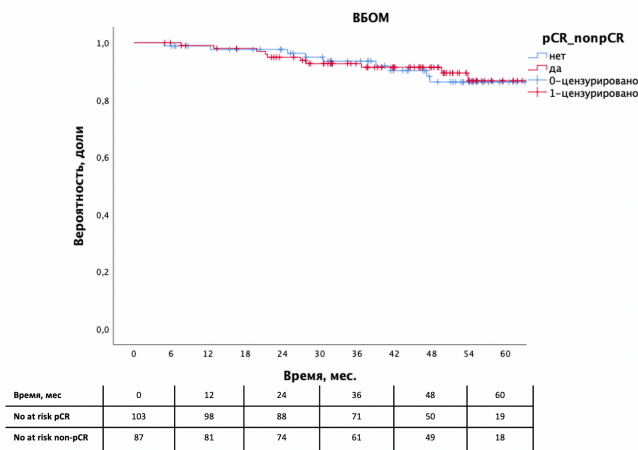
**Рисунок 58** – Бессобытийная выживаемость пациентов люминальным и нелюминальным HER2-позитивным раком молочной железы с и без полного патоморфологического ответа



ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, No at risk – пациенты в группе риска

**Рисунок 59** – Выживаемость без отдаленных метастазов пациентов HER2-позитивным раком молочной железы, получивших дозо-уплотненную неoadъювантную химиотерапию

Статистически значимых различий в ВБОМ у пациентов с и без pCR также получено не было (log rank  $p = 0,90$ ). Трехлетняя ВБОМ с и без pCR составила – 92,7% и 93,6%, пятилетняя – 86,7% и 86,3% соответственно. (Рисунок 60).

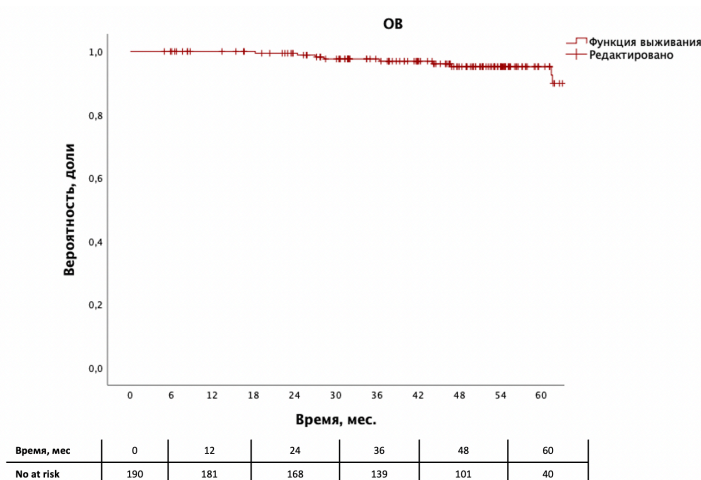


ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, No at risk – пациенты в группе риска, pCR – полный патоморфологический ответ, non-pCR – неполный патоморфологический ответ

**Рисунок 60** – Выживаемость без отдаленных метастазов пациентов HER2-позитивным раком молочной железы с и без полного патоморфологического ответа

Отсутствие статистически значимых различий в БСВ и ВБОМ у пациенток с и без pCR, вероятно, можно объяснить малым число событий в целом, то есть высокой излечиваемостью пациентов, высокой частотой метастазов в головной мозг у пациентов с pCR (8,7%), а также проводимой пост-неоадьювантной терапией Трастузумаб эмтанзином пациентов без полного ответа (РСВ II-III) на НАХТ (ее получили 41/87 (47,1%) пациентов).

Трехлетняя ОВ составила 97,6%, пятилетняя – 95,2% (Рисунок 61).



ОВ – общая выживаемость, No at risk – пациенты в группе риска

**Рисунок 61** – Общая выживаемость пациентов HER2-позитивным раком молочной железы, получивших дозо-уплотненную неoadьювантную химиотерапию

Таким образом, когорта дозо-уплотненной НАХТ характеризовалась общей частотой pCR 54,2% и высокими показателями БСВ, ВБОМ и ОВ. При общем малом числе событий и, относительно, наблюдений статистически значимых различий в выживаемости у пациентов с и без pCR получено не было.

### **6.3 Сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при HER2-позитивном раке молочной железы**

Следующим этапом для проведения сравнительного исследования между группами дозо-уплотненной и стандартной НАХТ пациенты с люминальным и нелюминальным подтипами были проанализированы отдельно во избежание дисбаланса при псевдорандомизации и из-за различной частоты полных морфологических регрессий при этих подтипах.

### 6.3.1 Сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при люминальном HER2-позитивном РМЖ

Первоначально планировалось проведение уравнивания групп по клинико-патологическим характеристикам. Однако сравнение исходных данных в когорте ЭР+ с использованием критерия  $\chi^2$  и U-критерия Манна–Уитни показало отсутствие статистически значимых различий между группами ДД и НЕДД. В связи с этим последующий анализ проводился на полной когорте без дополнительной балансировки. Выборка включала 106 пациенток в группе ДД и 93 - в группе НЕДД, что даже превышает запланированную мощность согласно статистической гипотезе (по 80 человек в каждую группу).

#### 6.3.1.1 Характеристика пациентов в группах лечения в когорте люминального HER2-позитивного рака молочной железы

Характеристика пациентов в группах лечения представлена в таблице 55.

**Таблица 55** – Сопоставимые характеристики между группами лечения в когорте люминального HER2-позитивного рака молочной железы

Характеристика	ДД, N=106 N (%)	НЕДД, N=93 N (%)	P ( $\chi^2$ )
Возраст, среднее	47,0	46,6	0,69
Распространенность			
Операбельный	32 (30,2)	37 (39,7)	0,19
Местно-распространенный	74 (69,8)	56 (60,2)	
Стадия			
II	26 (24,5)	30 (32,2)	0,20
III	80 (75,4)	63 (67,7)	
cT			
T1-2	34 (32,1)	42 (45,2)	0,08
T3-4	72(67,9)	51 (54,8)	

Продолжение таблицы 55

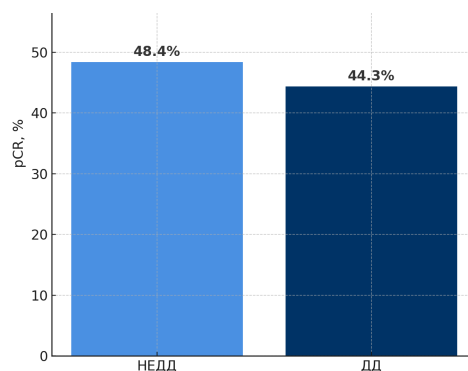
<b>cN</b>			
N0-1	60 (56,6)	56 (60,2)	
N2-3	46 (43,4)	37 (39,8)	0,67
<b>Grade</b>			
G1-2	77 (72,6)	67 (72,0)	
G3	29 (27,4)	26 (28,0)	1,00
<b>Экспрессия HER2</b>			
2+	31 (29,2)	27 (29,0)	
3+	75 (70,8)	66 (71,0)	1,00
<b>Экспрессия PЭ</b>			
PЭ<50%	15 (15,3)	11 (12,4)	
PЭ≥50%	83 (84,7)	78 (87,6)	0,67

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, PЭ – рецепторы эстрогенов, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

### **6.3.1.2 Сравнительный анализ непосредственной эффективности дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерпии при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы**

В популяциях оценен ответ на НАХТ. Прогрессирование на фоне 1го блока ХТ не отмечалось ни в одной группе, местное прогрессирование на фоне 2го блока – у 1 (1,1%) пациентки в группе НЕДД. Хирургическое лечение получили 100% пациенток в группе ДД и 92/93 (98,9%) в контрольной группе.

Частота pCR была в группе ДД составила 44,3% (47/106) против 48,4% (45/93) в НЕДД, статистически значимых различий не получено ( $p=0,57$ ) (Рисунок 62). Таким образом, дозо-уплотненная НАХТ не увеличивает частоту полных регрессий при ЭР+ HER2+ РМЖ.



pCR – полный патоморфологический ответ, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

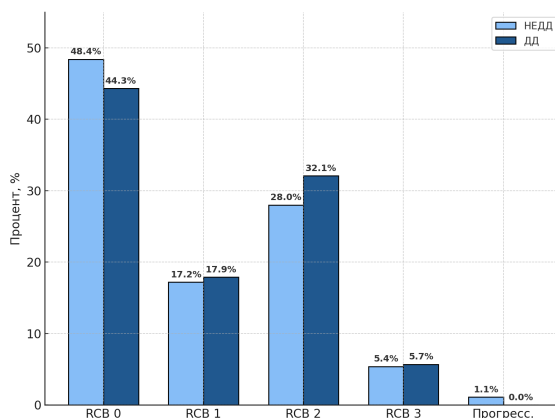
**Рисунок 62** – Частота полного патоморфологического ответа в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии) при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Частота ответа по системе RCB в двух группах лечения представлена в таблице 56 и на рисунке 63.

**Таблица 56** – Ответ на неоадьювантную химиотерапию в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии) при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Ответ на НАХТ	ДД, N (%)	НЕ ДД, N (%)	P
RCB 0	47 (44,3)	45 (48,4)	0,57
RCB 1	19 (17,9)	16 (17,2)	
RCB 2	34 (32,1)	26 (28,0)	
RCB 3	6 (5,7)	5 (5,4)	
Операбельность не достигнута	0	0	
Локальное прогрессирование	0	1 (1,1)	
Системное прогрессирование	0	0	

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия



RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 63** – Ответ на неoadъювантную химиотерапию в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии) при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы

При анализе частоты достижения pCR в подгруппах ДД и НЕДД в зависимости от стадии заболевания, критериев T и N, G, экспрессии ЭР (<50% или  $\geq 50\%$ ), и HER2 (2+ или 3+) статистически значимых различий не получено. (Таблица 57). Кроме того, в некоторых подгруппах отмечалось малое число событий. Вследствие этого однофакторный анализ предикторов не проводился. Таким образом, подгруппы, которая бы имела преимущество от назначения ДД при ЭР+HER2+ РМЖ, не выявлено.

**Таблица 57** – Анализ связи клиничко-патологических факторов с достижением полного патоморфологического ответа в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Характеристика	Частота pCR в ДД, %, (N/N)	Частота pCR в НЕДД, %, (N/N)	P (Chi <sup>2</sup> )
<b>Стадия</b>			
II	26,9 (7/26)	53,3 (16/30)	0,10
III	48,8 (39/80)	44,4 (28/63)	0,74
<b>cT</b>			
T1-2	44,1 (15/34)	52,4 (22/42)	0,50
T3-4	44,4 (32/72)	45,1 (23/51)	1,00

<b>cN</b>			
N0-1	33,3 (20/60)	50,0 (28/56)	0,09
N2-3	58,7 (27/46)	45,9 (17/37)	0,28
<b>Grade</b>			
G1-2	40,3 (31/77)	47,8 (32/67)	0,40
G3	55,2 (16/29)	50,0 (13/26)	0,70
<b>Экспрессия HER2</b>			
2+	22,6 (7/31)	25,9 (7/27)	1,00
3+	53,3 (40/75)	57,6 (38/66)	0,73
<b>Экспрессия РЭ</b>			
РЭ<50%	66,7 (10/15)	81,8 (10/11)	0,66
РЭ≥50%	36,1 (30/83)	43,6 (34/78)	0,42

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, РЭ – рецепторы эстрогенов, pCR – полный патоморфологический ответ, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

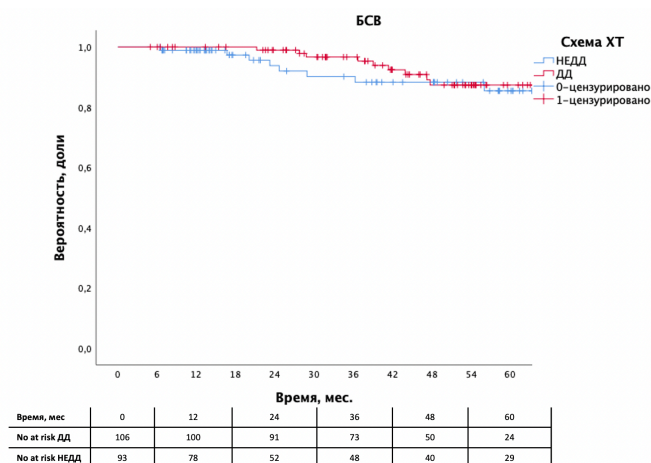
### **6.3.1.3 Отдаленные результаты в группах дозо-уплотненной и стандартной неоадьювантной химиотерапии при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы**

Медианы наблюдения за пациентами в обеих группах лечения были сопоставимы: в группе ДД - 49,3 мес., (мин. - 4,9, макс. – 105,5 мес.), в группе НЕДД - 40,3 мес (мин. - 6,4, макс. – 112,5 мес.). В когорте ДД 44,1% (26/59) пациенток с резидуальной опухолью получали трастузумаб эмтанзин в пост-неоадьюванте, а в когорте НЕДД – 42,5% (20/47), остальные получали трастузумаб до года. Кроме того, все пациентки получали адьювантную гормонотерапию. Основным событием БСВ явились отдаленные метастазы, которые с одинаковой частотой реализовались в обеих группах – 6,6% в когорте ДД и 6,5% в когорте НЕДД (Таблица 58). Значимых различий в БСВ в двух группах лечения не выявлено (log rank p = 0,56) (Рисунок 64). Трех- и пятилетняя БСВ в когорте ДД составила – 96,7% и 87,4%, в когорте НЕДД – 90,2% и 85,4% соответственно. Ввиду малого числа событий проведение регрессионного анализа БСВ представляется нецелесообразным.

**Таблица 58** – События бессобытийной выживаемости пациентов в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Событие БСВ	Когорта ДД, N=106	Когорта НЕДД, N=93
	N (%)	N (%)
Недостижение операбельности/ локальный рецидив/ПЗ	-	1 (1,1)
Локорегионарный рецидив	1 (0,9)	-
Отдаленные метастазы	7 (6,6)	6 (6,5)
Вторые злокачественные опухоли	1 (0,9)	1 (1,1)

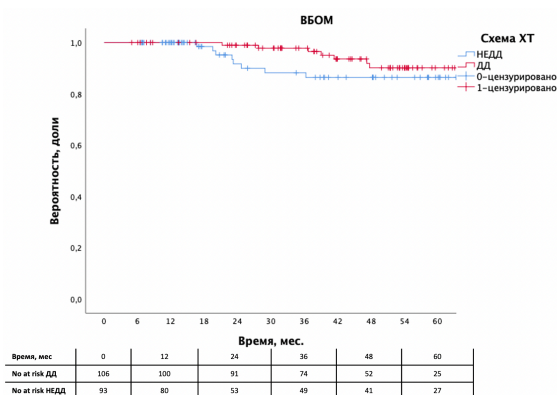
БСВ – бессобытийная выживаемость, ПЗ – прогрессирование заболевания, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия



БСВ – бессобытийная выживаемость, No at risk – пациенты в группе риска, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 64** – Бессобытийная выживаемость пациентов в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы

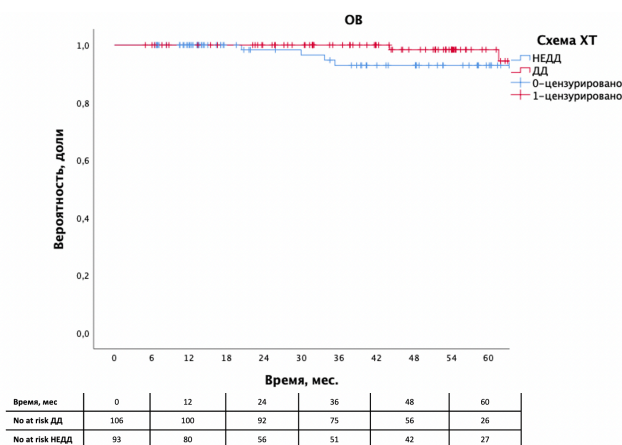
При сравнении групп по показателю ВБОМ статистически значимых различий не выявлено (log-rank  $p = 0,26$ ) (Рисунок 65). Трёхлетняя ВБОМ составила 97,8% в группе ДД и 88,2% в группе НЕДД, пятилетняя – 90,1% и 86,4% соответственно.



ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, No at risk – пациенты в группе риска, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 65** – Выживаемость без отдаленных метастазов пациентов в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Различий в ОВ между группами ДД и НЕДД выявлено не было (log-rank  $p = 0,21$ ) (Рисунок 66). Трёхлетняя ОВ составила 100% в группе ДД и 92,9% в группе НЕДД; пятилетняя – 98,4% и 92,9% соответственно.



ОВ – общая выживаемость, No at risk – пациенты в группе риска, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 66** – Общая выживаемость пациентов в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Таким образом, дозо-уплотнённая НАХТ при ЭР+ HER2+ РМЖ не продемонстрировала преимуществ по частоте достижения pCR, БСВ, ВБОМ и ОВ по сравнению со стандартным режимом. Подгруппы, имевшей бы преимущество от ДД, не выявлено.

### **6.3.2 Сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненной и стандартной неадьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы**

В исследование включено 159 пациенток с ЭР-HER2+ РМЖ: 84 получили дозо-уплотненную НАХТ, 75 – стандартную. Для минимизации искажения оценки эффекта терапии, связанного с неоднородностью групп, была проведена процедура сопоставления по ключевым клинико-морфологическим характеристикам, включающих стадию заболевания, критерии T и N, G, экспрессию HER2 (2+ или 3+).

В результате сформирована сбалансированная подвыборка, включающая 72 пациентки в группе ДД и 75 в группе НЕДД. Численность каждой группы превышает расчётную, определённую на этапе планирования исследования (не менее 60 пациенток в каждую группу).

#### **6.3.2.1 Характеристика пациентов в группах лечения в когорте нелюминального HER2-позитивного рака молочной железы**

Характеристика пациентов в сопоставимых подгруппах представлена в таблице 59.

**Таблица 59** – Сопоставимые характеристики между группами лечения в когорте нелюминального HER2-позитивного рака молочной железы

Характеристика	ДД, N=72 N (%)	НЕДД, N=75 N (%)	P (Chi <sup>2</sup> )
<b>Возраст, среднее</b>	49,0	50,7	0,40
<b>Распространенность</b>			
Операбельный	16 (22,2)	25 (33,3)	0,15
Местно-распространенный	56 (77,8)	50 (66,7)	
<b>Стадия</b>			
II	13 (18,1)	21 (28,0)	0,17
III	59 (81,9)	54 (72,0)	
<b>cT</b>			
T1-2	21 (29,2)	27 (36,0)	0,39
T3-4	51 (70,8)	48 (64,0)	
<b>cN</b>			
N0-1	30 (41,7)	40 (53,3)	0,19
N2-3	42 (58,3)	35 (46,7)	
<b>Grade</b>			
G1-2	46 (63,9)	37 (49,3)	0,10
G3	26 (36,1)	38 (50,7)	
<b>Экспрессия HER2</b>			
2+	13 (18,1)	8 (10,7)	0,24
3+	59 (81,9)	67 (89,3)	

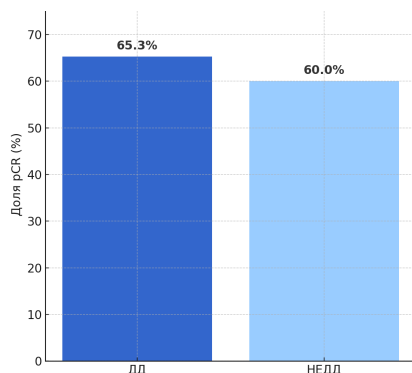
cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

### 6.3.2.2 Сравнительный анализ непосредственной эффективности дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

В популяциях оценен ответ на НАХТ. Местное прогрессирование на фоне 1го блока ХТ отмечено в группе НЕДД у 1 (1,4%) пациентки, системное прогрессирование на фоне 2го блока – у 1 (1,3%) пациентки в группе ДД. Хирургическое лечение получили 71/72 (98,6%) пациенток в группе ДД и 74/75 (98,7%) в контрольной группе.

Частота pCR в группе ДД составила 65,3% (47/72) против 60,0% (45/75) в НЕДД, статистически значимых различий не получено ( $p = 0,61$ ) (Рисунок 67).

Таким образом, дозо-уплотненная НАХТ не увеличивает частоту полных регрессий при ЭР- HER2+ РМЖ.



pCR – полный патоморфологический ответ, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

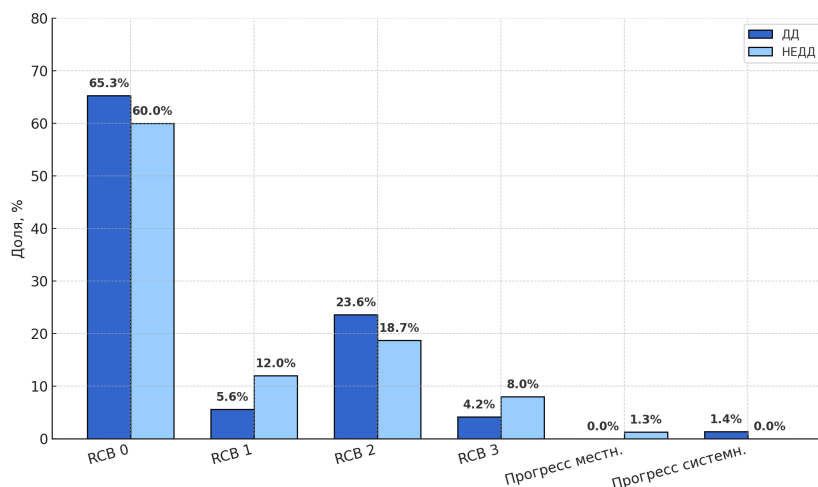
**Рисунок 67** – Частота полного патоморфологического ответа в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии) при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Частота ответа по системе RCB в двух группах лечения представлена в таблице 60 и на рисунке 68.

**Таблица 60** – Ответ на неoadъювантную химиотерапию в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии) при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Ответ на НАХТ	ДД, N (%)	НЕДД, N (%)	P
RCB 0	47 (65,3)	45 (60,0)	0,61
RCB 1	4 (5,6)	9 (12,0)	
RCB 2	17 (23,6)	14 (18,7)	
RCB 3	3 (4,2)	6 (8,0)	
Операбельность не достигнута	0	0	
Локальное прогрессирование	0	1 (1,3)	
Системное прогрессирование	1 (1,4)	0	

НАХТ – неoadъювантная химиотерапия, RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия



RCSB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 68** – Ответ на неoadъювантную химиотерапию в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии) при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

При анализе частоты достижения pCR в подгруппах ДД и НЕДД в зависимости от стадии заболевания, критериев Т и N, G, экспрессии HER2 (2+ или 3+) получены статистически значимые различия для статуса лимфатических узлов N2-3 (Таблица 61). В подгруппе ДД частота pCR при N2-3 составила 73,8%, в подгруппе НЕДД – 48,6% ( $p=0,033$ ). Других подгрупп, которые имели бы преимущество от назначения ДД, не выявлено.

**Таблица 61** – Анализ связи клиничко-патологических факторов с достижением полного патоморфологического ответа в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Характеристика	Частота pCR в ДД, %, (N/N)	Частота pCR в НЕДД, %, (N/N)	P ( $\chi^2$ )
<b>Стадия</b>			
II	53,8 (7/13)	76,2 (16/21)	0,26
III	67,8 (40/59)	53,7 (29/54)	0,18
<b>cT</b>			
T1-2	66,7 (14/21)	66,7 (18/27)	1,00
T3-4	64,7 (33/51)	56,3 (27/48)	0,42

<b>cN</b>			
N0-1	53,3 (16/30)	70,0 (28/40)	0,21
N2-3	73,8 (31/42)	48,6 (17/35)	<b>0,033</b>
<b>Grade</b>			
G1-2	71,7 (33/46)	59,5 (22/37)	0,25
G3	53,8 (14/26)	60,5 (23/38)	0,61
<b>Экспрессия HER2</b>			
2+	46,2 (6/13)	62,5 (5/8)	0,66
3+	69,5 (41/59)	59,7 (40/67)	0,27

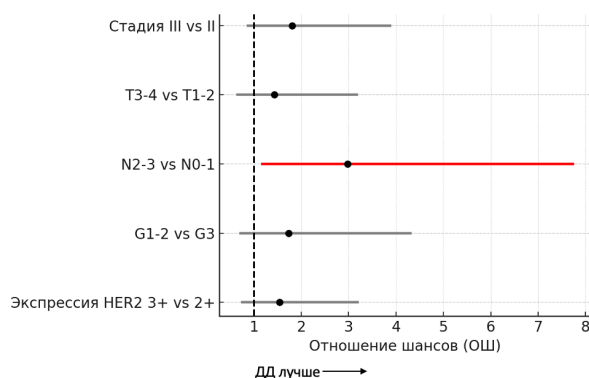
cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, pCR – полный патоморфологический ответ, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

При проведении однофакторного анализа статус N2-3 явился значимым предиктором pCR при применении схемы ДД по сравнению с НЕДД: отмечено более 2,5-кратное повышение шансов pCR на дозо-уплотненной НАХТ: ОШ 2,98, 95%ДИ 1,15-7,76,  $p=0,025$  (Таблица 62, Рисунок 69).

**Таблица 62** – Подгрупповой анализ связи предикторов с достижением полного патоморфологического ответа в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Характеристика	ОШ для pCR ДД/НЕДД	95%ДИ нижний	95%ДИ верхний	P
<b>Стадия</b>				
II	0,36	0,08	1,61	0,18
III	1,81	0,85	3,90	0,13
<b>cT</b>				
T1-2	1,0	0,30	3,35	1,00
T3-4	1,43	0,63	3,20	0,39
<b>cN</b>				
N0-1	0,49	0,18	1,31	0,15
N2-3	2,98	1,15	7,76	<b>0,025</b>
<b>Grade</b>				
G1-2	1,73	0,69	4,33	0,24
G3	0,76	0,28	2,09	0,60
<b>Экспрессия HER2</b>				
2+	0,51	0,09	3,11	0,47
3+	1,54	0,73	3,22	0,25

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade – степень злокачественности, pCR – полный патоморфологический ответ, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия, pCR – полный патоморфологический ответ, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал



T – клиническая стадия первичной опухоли, N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, G – степень злокачественности, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 69** – Однофакторный анализ достижения полного патоморфологического ответа в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Для оценки модификации эффекта лечения в зависимости от статуса N проведён многофакторный логистический анализ с включением переменных «ДД\_НЕДД», «статус N» и их взаимодействия «ДД × N2-3». Логистическая регрессия с термом взаимодействия между типом НАХТ (ДД vs НЕДД) и статусом N (N0–1 vs N2–3) выявила статистически значимое взаимодействие ( $p = 0,010$ ) (Таблица 63).

**Таблица 63** – Анализ связи предикторов с достижением pCR в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии

Характеристика	ОШ для pCR	95%ДИ нижний	95%ДИ нижний	P
Тип лечения ДД	2,04	0,76	5,47	0,16
N N2-3	2,47	0,96	6,37	0,06
Взаимодействие ДД x N2-3	6,10	1,54	23,8	<b>0,01</b>

N – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, pCR – полный патоморфологический ответ, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Таким образом, у пациенток с поражением  $\geq 4$  лимфоузлов (N2–3) вероятность достижения pCR на фоне дозо-уплотнённой НАХТ была выше, чем при стандартной, в отличие от группы с N0–1, где различий не наблюдалось.

Результаты анализа взаимодействия следует трактовать с осторожностью ввиду небольшого числа наблюдений в подгруппах (ДД – 45, НЕДД – 32), что обусловило широкие 95% доверительные интервалы, отражающие статистическую нестабильность оценок. Кроме того, в подгруппе с III стадией преимущества ДД не выявлено (ОШ 1,81, 95%ДИ 0,85-3,90,  $p=0,13$ ). В связи с этим данный анализ носит гипотезообразующий характер и требует подтверждения в более крупной когорте.

Таким образом, результат исследования в целом следует рассматривать как негативный – проведение дозо-уплотненной НАХТ при ЭР-HER2+ РМЖ не позволило увеличить частоту полных морфологических регрессий с 60 до 85%, различия в частоте pCR между группами не достигли статистической значимости.

### **6.3.2.3 Отдаленные результаты в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы**

Медианы наблюдения за пациентами в обеих группах лечения были сопоставимы: в группе ДД - 48,7 мес., (мин. - 6,9, макс. – 105,5 мес.), в группе НЕДД - 49,5 мес (мин. - 6,4, макс. – 120,8 мес.). Основным событием БСВ явилось отдаленное метастазирование, которое отмечено у 12,5% и 9,3% пациентов соответственно (Таблица 64).

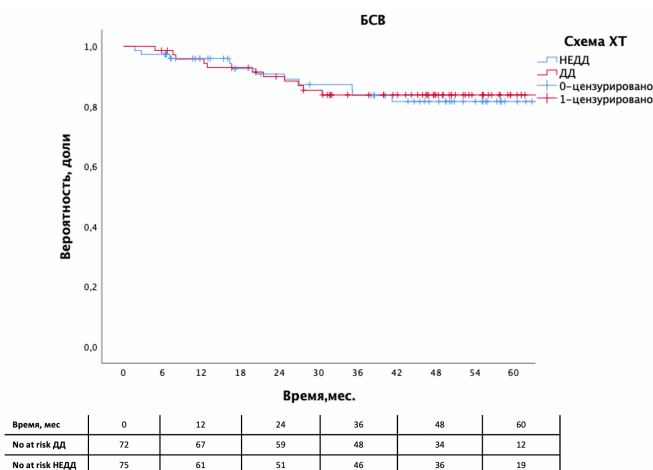
Значимых различий в БСВ в двух группах лечения не выявлено ( $\log \text{rank } p = 0,97$ ) (Рисунок 70). Трех- и пятилетняя БСВ в когорте ДД составила – 83,8% и 83,8%, в когорте НЕДД – 83,6% и 81,6% соответственно. Ввиду малого размера групп и числа событий проведение регрессионного анализа БСВ представляется нецелесообразным. В когорте ДД 54,2% (13/24) пациенток с резидуальной

опухолью получали трастузумаб эмтанзин в пост-неoadьюванте, в когорте НЕДД – 58,6% (17/29), остальные пациентки получали тарстузумаб.

**Таблица 64** – События бессобытийной выживаемости пациентов в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Событие БСВ	Когорта ДД, N=72	Когорта НЕДД, N=75
	N (%)	N (%)
Недостижение операбельности/ локальный рецидив/ПЗ	-	2 (2,7)
Локорегионарный рецидив	-	1 (1,3)
Отдаленные метастазы	9 (12,5)	7 (9,3)
Вторые злокачественные опухоли	2 (2,8)	2 (2,7)

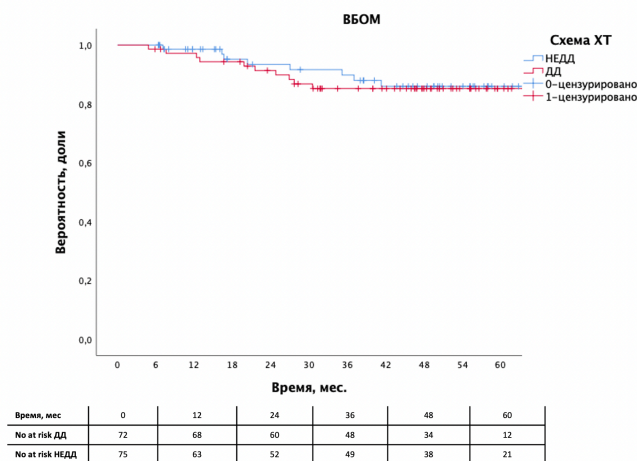
БСВ – бессобытийная выживаемость, ПЗ – прогрессирование заболевания, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия



БСВ – бессобытийная выживаемость, No at risk – пациенты в группе риска, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 70** – Бессобытийная выживаемость пациентов в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

При сравнении показателей ВБОМ статистически значимых различий не выявлено ( $\log \text{rank } p = 0,76$ ) (Рисунок 71).

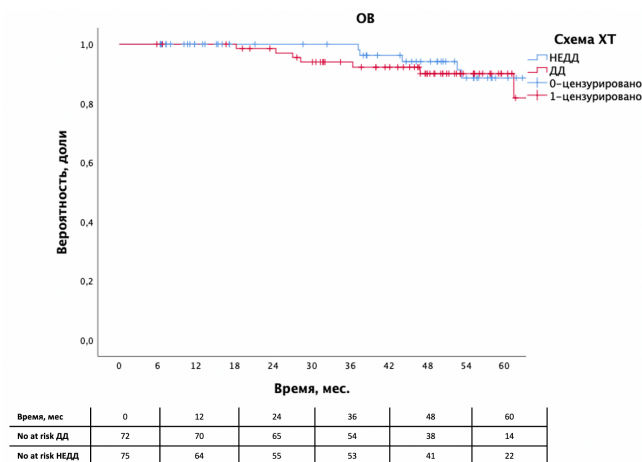


ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов, No at risk – пациенты в группе риска, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 71** – Выживаемость без отдаленных метастазов пациентов в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Трёхлетняя ВБОМ составила 85,2% в группе ДД и 89,8% в группе НЕДД, пятилетняя – 85,2% и 86,0% соответственно. Примечательно, что после отметки в 36 месяцев графики ВБОМ вышли на плато, что подтверждает известный факт, что прогрессирование нелюминального HER2+ РМЖ реализуется в первые 3 года после первичного лечения.

Различий в ОВ между группами ДД и НЕДД не отмечено ( $\log \text{rank } p = 0,52$ ). Трёхлетняя ОВ составила 94,0% в группе ДД и 100% в группе НЕДД; пятилетняя – 90,0% и 88,6% соответственно (Рисунок 72).



ОВ – общая выживаемость, No at risk – пациенты в группе риска, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

**Рисунок 72** – Общая выживаемость пациентов в группах дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Таким образом, дозо-уплотнённая НАХТ при ЭР-HER2+ РМЖ не продемонстрировала преимуществ по частоте достижения pCR во всей когорте, БСВ, ВБОМ и ОВ по сравнению со стандартным режимом. Подгруппой, имеющей преимущество от ДД в плане частоты pCR, стали пациенты с поражением лимфоузлов уровня N2-3, однако полученные данные следует трактовать с осторожностью ввиду небольшого числа наблюдений в подгруппах.

## ГЛАВА 7. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Нежелательные явления на фоне терапии ddAC оценены у 791 пациентки (из 792, получивших дозо-уплотненную НАХТ и включенных в данное исследование, у 1 пациентки данные по токсичности собрать не удалось) (Таблица 65).

**Таблица 65** – Нежелательные явления на фоне дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии

Нежелательное явление	Любая степень, N (%)	3-4 степень, N (%)	5 степень, N (%)
Анемия	59 (7,5)	1 (0,1)	
Астения	328 (41,5)	4 (0,5)	
Гепатотоксичность	37 (4,7)	5 (0,6)	
Диарея	29 (3,7)	1 (0,1)	
Запор	8 (1,0)	-	
Кардиотоксичность	1 (0,1)	-	
Кожная токсичность	4 (0,5)	-	
Ладонно-подошвенный синдром	9 (1,1)	1 (0,1)	
Лихорадка	4 (0,5)	-	
Миалгии/артралгии	14 (1,8)	-	
Нейтропения	281 (35,5)	192 (24,3)	
Онихолизис	12 (1,5)	-	
Отеки	6 (0,8)	-	
Полинейропатия	5 (0,6)	-	
Рвота	60 (7,6)	2 (0,3)	
Слезотечение	3 (0,4)	-	
Стоматит	64 (8,1)	1 (0,1)	
Сыпь	2 (0,3)	-	
Тошнота	333 (42,1)	6 (0,8)	
Тромбоцитопения	17 (2,1)	3 (0,4)	
Тромбоз вен н/к	1 (0,1)	-	

ТЭЛА	1 (0,1)	1 (0,1)	
Фебрильная нейтропения	18 (2,3)	4 (0,5)	
Смерть (кардиальная)	1 (0,1)		1 (0,1)
COVID-19	12 (1,5)	4 (0,5)	

Наиболее частые нежелательные явления при проведении терапии:

- Тошнота - наблюдалась у 42,1% пациенток, но тяжёлые случаи (3–4 степени) были редки (0,8%), рвота - встречалась в 7,6% случаев, из них в 0,3% - 3-4 степени.

- Наиболее частым видом гематологической токсичности была нейтропения - зарегистрирована у 35,5% пациентов, в том числе у 24,3% - 3-4 степени. Несмотря на это, фебрильная нейтропения развилась лишь у 2,3% пациенток, в 0,5% случаев – тяжелой степени.

- Анемия – выявлена у 7,5%, 3-4 степень - лишь в 0,1%. Частота тромбоцитопении была низкой – 2,1%, 3-4 степени – у 0,4% пациентов.

- У 41,5% пациенток отмечалась астения, в 0,5% - 3-4 степени.

- Стоматит регистрировался в 8,1% наблюдений, в 0,1% - тяжелой степени.

- У 1 (0,1%) пациентки во время лечения на фоне прогрессирования основного заболевания случилась тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) 4 степени.

- Кардиотоксичность (снижение функции левого желудочка по данным ЭхоКГ) отмечена в 1 (0,1%) наблюдении. Смерть от сердечно-сосудистых причин (вероятнее всего – инфаркт миокарда) после 3го курса НАХТ случилась у 1 (0,1%) пациентки.

- У 12 (1,5%) пациенток, получавших лечение в 2020-21гг, выявлены случаи инфекции COVID-19, у 4 (0,5%) – тяжелой степени.

В целом, спектр нежелательных явлений был характерен для антрациклин-содержащей ХТ.

**ГЛАВА 8. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ  
ИММУННОГО ИНФИЛЬТРАТА ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И  
ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗО-УПЛОТНЕННОЙ  
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

**8.1 Анализ субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих  
лимфоцитов при тройном негативном раке молочной железы**

В исследование включено 90 пациенток. Характеристика пациенток представлена в таблице 66. В целом, популяция, вошедшая в биомаркерное исследование, по своим характеристикам не отличалась от основной.

**Таблица 66** – Характеристика пациенток тройным негативным раком молочной железы, вошедших в анализ субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов

<b>Характеристика</b>	<b>N = 90</b>	<b>Частота (%)</b>
<b>Возраст</b>		
Средний 49,2 (29-71) Медиана - 49		
<b>Распространенность</b>		
Операбельный	35	38,9
Местно-распространенный	55	61,1
<b>Стадии</b>		
II	32	35,5
III	58	64,4
<b>cT</b>		
1-2	44	48,9
3-4	46	51,1
<b>cN</b>		
N+	59	65,6
1	23	25,6
2	18	20,0
3	18	20,0
<b>Гистологический подтип</b>		
НСТ	89	98,9
Метапластический	1	1,1

Grade		
1-2	46	51,1
3	44	48,9
BRCA1/2-статус		
BRCA1/2 wt	75	83,3
BRCA1 mut	15	16,7

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, НСТ – неспецифического типа Grade – степень злокачественности, wt – wild type (дикий тип), mut – мутация

Хирургическое лечение выполнено всем 90 пациенткам. Полный патоморфологический ответ (pCR/RCB 0) зарегистрирован у 46 (51,1%) больных, RCB 1 - у 13 (14,4%), RCB 2 - у 20 (22,2%), RCB 3 - у 11 (12,2%).

Исследование субпопуляционного состава ОИЛ включало оценку 31 субпопуляции, в том числе минорных, а также двух соотношений: иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) и отношения CD8+ лимфоцитов, экспрессирующих рецептор костимулирующего сигнала CD28, к CD8+CD28- клеткам. В связи с ограниченным количеством клеточного материала для ряда образцов анализ некоторых субпопуляций выполнить не удалось. Результаты представлены в виде медианных значений процентного содержания изучаемых субпопуляций ОИЛ в клеточной взвеси. В дальнейший анализ были включены только показатели, для которых число наблюдений превышало 10 (Таблица 67).

**Таблица 67** – Субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при тройном негативном раке молочной железы, анализируемый в исследовании

Субпопуляция	Me (квартили), %	N
CD3+CD4+	46,7 (37,8-51,6)	51
CD3+CD8+	40,5 (32,7-50,3)	55
CD8+	42,8 (34,4-52,8)	56
CD3+	88,9 (80,7-92,5)	59
CD4+CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>-low</sup>	13,2 (5,8-19,0)	33
CD3-CD19+	2,1 (0,8-4,6)	51
CD3-CD16+CD56+	4,5 (2,1-9,8)	55
CD3+CD16+CD56+	9,3 (5,7-12,7)	55

CD4+CD25+	9,9 (7,9-13,3)	37
CD4+CD279+	12,9 (10,3-22,7)	39
CD8+CD279+	14,2 (7,9-20,8)	39
CD3-CD8+	1,85 (1,1-3,2)	56
CD3+HLA-DR+	10,7 (2,4-29,3)	34
CD3-HLA-DR+	2,8 (0,7-5,5)	34
HLA-DR+	19,3 (3,2-34,6)	34
CD8+CD28+	11,5 (7,8-18,5)	37
CD8+CD28-	29,9 (25,3-38,1)	37
CD8+CD28+/CD8+CD28-	0,4 (0,2-0,7)	37
CD8+CD16+	3,4 (2,2-5,9)	16
CD16+Perforin+	1,0 (0,4-1,9)	16
CD16+	6,7 (3,5-10,6)	16
CD4+/CD8+	1,1 (0,8-1,5)	45
11b+28-	21,2 (13,5-28,5)	34
11b+28+	12,2 (8,5-18,2)	34
11b-28-	43,8 (35,5-57,6)	34
11b-28+	17,5 (8,4-27,1)	35
CD8+CD4+	3,5 (1,9-5,8)	50
PDL-2	0,01 (0,0-0,45)	9
PDL-1	0,3 (0,01-1,96)	9
CD4+CD152+	3,6 (1,4-21,5)	8
CD152+CD25+	1,15 (0,6-1,5)	6
CD4+CD278+	9,2 (6,4-25,2)	5
CD278+CD25+	4,5 (2,5-13,5)	5

Me – медиана

Общее процентное содержание ОИЛ в опухоли определено у 70 из 90 (77,7%) больных. Средний показатель составил 3%, при диапазоне значений от 0 до 27,6%; медиана была равна 0,8%.

Медиана общего содержания ОИЛ в когорте с полным и неполным патоморфозом не различалась – 1,1% и 0,8% соответственно ( $p=0,271$ ). Далее проведен анализ морфологического ответа на НАХТ (полный морфологический ответ – pCR, неполный – non-pCR) в зависимости от процентного содержания различных субпопуляций в первичной опухоли (Таблица 68).

**Таблица 68** – Субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов тройного негативного рака молочной железы при различном ответе на неoadьювантную химиотерапию

Субпопуляция	pCR		Non-pCR		p
	Me (квартили), %	N	Me (квартили), %	N	
CD3+CD4+	45,6 (34,7-50,9)	25	47,7 (41,7-52,7)	26	0,169
CD3+CD8+	42,4 (32,4-52,4)	28	40,5 (33,1-48,3)	27	0,485
CD3+	88,7 (80,9-92,9)	29	88,9 (80,0-92,6)	30	0,934
CD8+	45,8 (33,4-54,6)	28	42,6 (35,3-49,4)	28	0,363
CD4+CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>-low</sup>	12,7 (5,7-21,1)	15	14,4 (5,9-17,0)	18	0,901
CD3-CD19+	1,6 (0,9-4,5)	25	2,3 (0,7-7,1)	26	0,637
CD3-CD16+CD56+	4,7 (2,8-9,8)	27	3,9 (1,8-9,3)	28	0,341
CD3+CD16+CD56+	9,9 (7,1-16,9)	27	8,3 (4,7-11,9)	28	0,091
CD4+CD25+	10,9 (7,6-13,5)	18	9,7 (8,3-11,6)	19	0,730
CD4+CD279+	13,8 (10,7-27,1)	18	11,9 (10,2-16,9)	21	0,192
CD8+CD279+	18,6 (10,5-29,2)	18	12,4 (6,8-14,9)	21	<b>0,040</b>
CD3-CD8+	1,8 (1,2-3,4)	28	1,9 (1,0-2,9)	28	0,634
CD3+HLA-DR+	9,7 (2,4-29,6)	16	11,3 (2,8-29,4)	18	0,825
CD3-HLA-DR+	2,5 (0,2-4,9)	16	3,9 (0,8-7,1)	18	0,224
HLA-DR+	20,2 (2,8-36,5)	16	19,3 (3,5-34,6)	18	0,878
CD8+CD28+	13,4 (7,0-19,6)	18	11,5 (8,5-17,6)	19	0,964
CD8+CD28-	36,2 (28,4-47,8)	18	27,1 (20,4-33,3)	19	<b>0,003</b>
CD8+CD28+/CD8+CD28-	0,40 (0,2-0,6)	18	0,4 (0,3-0,8)	19	0,271
CD8+CD16+	3,7 (1,3-5,7)	7	3,0 (2,4-6,2)	9	1,000
CD16+Perforin+	1,0 (0,5-3,3)	7	0,8 (0,1-1,9)	9	0,252
CD16+	10,9 (5,1-17,4)	7	5,7 (2,8-7,9)	9	0,142
CD4+/CD8+	1,0 (0,6-1,4)	22	1,1 (0,9-1,6)	23	0,151
11b+28-	24,6 (12,8-29,7)	17	19,7 (14,6-28,2)	17	0,786
11b+28+	12,5 (9,6-20,4)	17	11,7 (8,1-16,4)	17	0,496
11b-28-	39,3 (33,3-57,3)	17	49,4 (39,8-58,0)	17	0,394
11b-28+	17,6 (8,4-28,6)	17	17,0 (8,0-28,7)	18	0,807
CD8+CD4+	3,3 (1,9-5,5)	24	3,7 (1,9-7,0)	26	0,756

Me – медиана, pCR – полный патоморфологический ответ, non-pCR – неполный патоморфологический ответ

Для двух субпопуляций - CD8+CD279+ и CD8+CD28- обнаружены статистически значимые различия в их представленности в первичной опухоли у пациенток с pCR и без него. Так, при достижении полного патоморфологического ответа медиана содержания CD8+CD279+ составила 18,6%, тогда как при наличии остаточной опухоли (RCB1-3) - 12,3% (p=0,040). Для популяции CD8+CD28-

частота pCR была выше у больных с уровнем данной субпопуляции выше медианы (57,9% против 35,0% при содержании CD8+CD28- ниже либо равном медиане). Несмотря на численное преимущество, различия не достигли статистической значимости ( $p=0,152$ ) (Таблица 69).

**Таблица 69** – Частота полного патоморфологического ответа в зависимости от уровня CD8+CD279+

	Уровень CD8+CD279+ N=39		p
	≤Me, N=20	>Me, N=19	
pCR, % (N/N)	35,0 (7/20)	57,9 (11/19)	0,152

Me – медиана, pCR – полный патоморфологический ответ

Медианное содержание субпопуляции CD8+CD28- у пациенток с pCR составило 36,2%, тогда как при наличии остаточной опухоли - 27,1% ( $p=0,033$ ). При значениях CD8+CD28- выше медианы pCR был достигнут в 72,2% случаев, тогда как при уровне данной популяции ниже либо равном медианному значению - в 26,3% случаев ( $p=0,005$ ). (Таблица 70).

**Таблица 70** – Частота полного патоморфологического ответа в зависимости от уровня CD8+CD28-

	Уровень CD8+CD28- N=37		p
	≤Me, n=19	>Me, n=18	
pCR, % (N/N)	26,3 (5/19)	72,2 (13/18)	0,005

Me – медиана, pCR – полный патоморфологический ответ

Для субпопуляций CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD8+, CD3+, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-low</sup>, CD3-CD19+, CD3-CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD4+CD25+, CD4+CD279+, CD3-CD8+, CD3+HLA-DR+, CD3-HLA-DR+, HLA-DR+, CD8+CD28+, CD8+CD28+/CD8+CD28-, CD8+CD16+, CD16+Perforin+, CD16+, CD4+/CD8+, 11b+28-, 11b+28+, 11b-28-, 11b-28+, CD8+CD4+ статистически значимой связи с достижением pCR не установлено.

Далее был проведен однофакторный анализ предикторов pCR с включением выявленных субпопуляций ОИЛ и ряда клинических факторов (Таблица 71).

**Таблица 71** – Однофакторный анализ предикторов полного ответа на неoadьювантную химиотерапию в когорте тройного негативного рака молочной железы

Предиктор	ОШ	95% ДИ		p
cT1-2	2,722	1,160	6,369	<b>0,021</b>
cT3-4	1			
cN0	2,308	0,941	5,662	0,068
cN+	1			
G1-2	0,913	0,399	2,088	0,829
G3	1			
≤ 47 лет	1,558	0,671	3,614	0,302
> 47 лет	1			
CD8+CD279+ > Me	0,392	0,107	1,428	0,156
CD8+CD279+ < Me	1			
CD8+CD28- ≤ Me	0,137	0,032	0,586	<b>0,007</b>
CD8+CD28- > Me	1			

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, G – степень злокачественности, Me – медиана, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В однофакторном анализе субпопуляция CD8+CD28- с уровнем более медианы явилась предикторами pCR, однако, при включении в многофакторную модель, значимость была утрачена (Таблица 72).

Таким образом, изучение субпопуляционного состава ОИЛ первичной опухоли при ТН РМЖ не позволило выявить значимой популяции, ассоциирующейся с более высокой вероятностью достижения pCR. Общее содержание ОИЛ в когорте с полным и неполным патоморфозом также не различалось.

**Таблица 72** – Многофакторный анализ предикторов полного ответа на неoadьювантную химиотерапию в когорте тройного негативного рака молочной железы

Предиктор	ОШ	95% ДИ		р
cT1-2	12,805	1,266	129,492	<b>0,031</b>
cT3-4	1			
CD8+CD28- ≤Me	0,185	0,029	1,196	0,076
CD8+CD28- >Me	1			

cT – клиническая стадия первичной опухоли, Me – медиана, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

## 8.2 Анализ субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при люминальном HER2-негативном раке молочной железы

В исследование включено 89 пациенток, получивших дозо-уплотненную НАХТ. Характеристика пациенток представлена в таблице 73. Популяция, вошедшая в биомаркерное исследование, по своим характеристикам не отличалась от основной.

**Таблица 73** – Характеристика пациенток люминальным HER2-негативным раком молочной железы, вошедших в анализ субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов

Характеристика	N	%
<b>Возраст</b>		
Среднее – 46,2 (25-70)		
Медиана - 46		
≤ 50	63	70,8
>50	26	29,2
<b>Статус менопаузы</b>		
постменопауза	64	71,9
пременопауза	25	28,1

<b>Распространенность</b>		
операбельный	13	14,6
местнораспространенный	76	85,4
<b>Стадия</b>		
II	9	10,1
III	80	89,9
<b>cT</b>		
T1-2	22	24,7
T3-4	67	75,3
<b>cN</b>		
N+	80	89,9
1	36	40,4
2	18	20,2
3	26	29,2
<b>Гистологический подтип</b>		
НСТ	82	92,1
Дольковый	5	5,6
Редкие	2	2,2
<b>Grade</b>		
1-2	73	82,0
3	16	18,0

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, НСТ – неспецифического типа Grade – степень злокачественности

Хирургическое лечение выполнено 87 пациенткам. В одном наблюдении операция не была проведена в связи со смертью пациентки, ещё в одном — вследствие прогрессирования РМЖ на фоне НАХТ, что соответствовало категории RCB 3. Полный патоморфологический ответ (RCB 0) зарегистрирован у 14 (15,7%) больных, а суммарная частота достижения RCB 0-1 составила 25,8% (23 из 89).

Субпопуляционный состав ОИЛ проанализирован в 31 субпопуляции (Таблица 74).

**Таблица 74** – Субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов люминального HER2-негативного рака молочной железы, анализируемый в исследовании

Субпопуляция	Ме (квартили), %	N
CD3+CD4+	45,1 (38,6-53,0)	56
CD3+CD8+	43,1 (35,9-49,3)	59
CD8+	45,1 (38,2-53,3)	59
CD3+	88,6 (83,5-93,1)	59
CD4+CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>-/low</sup>	10,1 (6,0-15,1)	41
CD3-CD19+	3,3 (1,5-5,8)	55
CD3-CD16+CD56+	3,8 (2,2-8,4)	59
CD3+CD16+CD56+	7,5 (5,9-10,2)	58
CD4+CD25+	8,4 (5,4-12,0)	46
CD4+CD279+	13,2 (8,4-19,7)	47
CD8+CD279+	11,6 (5,9-20,3)	52
CD3-CD8+	1,8 (1,0-3,5)	58
CD3+HLA-DR+	11,6 (6,0-19,4)	36
CD3-HLA-DR+	5,3 (2,2-8,5)	36
HLA-DR+	17,4 (9,8-24,6)	36
CD8+CD28+	15,4 (10,5-20,1)	39
CD8+CD28-	30,7 (20,8-36,4)	39
CD8+CD28+/CD8+CD28-	0,5 (0,3-0,8)	39
CD8+CD16+	2,6 (2,0-7,0)	22
CD16+Perforin+	2,9 (1,1-4,6)	20
CD16+	6,7 (3,8-10,7)	20
CD4+/CD8+	1,0 (0,7-1,4)	52
11b+28-	16,7 (12,7-27,8)	38
11b+28+	10,5 (6,8-14,4)	38
11b-28-	45,1 (30,6-56,1)	38
11b-28+	19,5 (13,6-29,3)	38
CD8+CD4+	3,1 (2,1-4,9)	51
PDL-2	0,1 (0,0-0,2)	14
PDL-1	0,2 (0,1-0,4)	14
CD4+CD152+	1,2 (0,8-2,6)	16
CD152+CD25+	0,5 (0,1-1,2)	14
CD4+CD278+	6,9 (3,9-11,8)	10
CD278+CD25+	1,9 (0,9-5,9)	10

Ме – медиана

Общее содержание ОИЛ в опухолевой ткани было определено у 72 (80,9%) пациенток. Средний уровень ОИЛ составил 2,6% (диапазон от 0 до 30,6%; медиана 0,9%). Статистически значимых различий по общему содержанию ОИЛ между группами RCB 0-1 и RCB 2-3 не выявлено: 3,9% и 2,1% соответственно ( $p=0,137$ ).

Далее проведен анализ морфологического ответа на НАХТ (RCB 0-1 против RCB 2-3) в зависимости от процентного содержания различных субпопуляций в первичной опухоли (Таблица 75).

**Таблица 75** – Субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при люминальном HER2-негативном раке молочной железы при различном ответе на неoadъювантную химиотерапию

Субпопуляция	RCB 0-1		RCB 2-3		p
	Me (квартили), %	N	Me (квартили), %	N	
CD3+CD4+	45,7 (42,9-51,1)	16	45,0 (36,4-53,5)	39	0,574
CD3+CD8+	39,9 (34,9-44,5)	17	44,6 (37,5-52,2)	41	0,093
CD3+	88,6 (85,5-92,8)	17	87,8 (83,3-93,5)	41	0,953
CD8+	42,9 (39,8-46,4)	17	45,5 (38,9-54,5)	41	0,225
CD4+CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>-/low</sup>	11,0 (7,8-19,0)	10	9,9 (5,1-12,4)	30	0,242
CD3-CD19+	4,5 (2,8-7,4)	17	2,2 (1,3-5,1)	37	0,087
CD3-CD16+CD56+	2,7 (1,8-5,9)	17	4,2 (2,6-9,2)	41	0,055
CD3+CD16+CD56+	7,8 (6,7-8,6)	17	7,4 (5,9-10,8)	40	0,626
CD4+CD25+	11,2 (8,9-12,3)	14	7,5 (3,7-10,8)	31	<b>0,013</b>
CD4+CD279+	12,4 (10,3-18,5)	12	14,6 (8,2-20,5)	34	0,990
CD8+CD279+	9,5 (5,5-11,2)	15	16,3 (6,5-23,3)	36	<b>0,041</b>
CD3-CD8+	1,4 (1,0-2,4)	17	1,8 (1,1-3,6)	40	0,397
CD3+HLA-DR+	15,4 (11,2-22,0)	11	9,6 (5,9-16,0)	25	0,110
CD3-HLA-DR+	5,9 (3,6-8,7)	11	4,1 (1,6-7,1)	25	0,204
HLA-DR+	23,2 (16,4-29,1)	11	13,7 (9,3-23,3)	25	0,110
CD8+CD28+	10,3 (7,8-15,4)	9	16,8 (11,4-20,1)	29	0,092
CD8+CD28-	30,5 (25,4-34,2)	9	30,8 (21,1-36,0)	29	0,934
CD8+CD28+/CD8+CD28-	0,3 (0,2-0,5)	9	0,6 (0,4-0,8)	29	0,114
CD8+CD16+	2,2 (2,1-7,6)	5	2,9 (2,0-4,5)	16	1,000
CD16+Perforin+	1,4 (1,3-4,8)	5	2,9 (1,1-3,7)	14	0,896
CD16+	6,1 (3,8-10,7)	5	6,7 (4,0-10,6)	14	0,827
CD4+/CD8+	1,1 (0,9-1,2)	14	0,9 (0,6-1,4)	37	0,203
11b+28-	21,2 (12,8-30,3)	9	16,2 (12,7-23,3)	28	0,680
11b+28+	9,5 (7,7-13,3)	9	11,0 (6,8-14,3)	28	0,784
11b-28-	47,0 (30,1-49,3)	9	44,1 (37,7-55,8)	28	1,000
11b-28+	14,4 (13,0-16,2)	9	23,3 (14,3-29,1)	28	0,257
CD8+CD4+	3,0 (1,4-3,6)	13	3,3 (2,3-5,1)	37	0,214
PD-L1	0,1 (0,0-0,1)	2	0,1 (0,0-0,2)	12	0,503
PD-L2	0,2 (0,1-0,4)	2	0,2 (0,1-0,4)	12	0,775
CD4+CD152+	8,9 (0,8-16,9)	4	1,2 (0,8-1,8)	12	0,466
CD152+CD25+	0,6 (0,4-0,7)	2	0,5 (0,1-1,2)	12	0,927
CD4+CD278+	2,1 (2,1-2,1)	1	7,0 (4,8-11,3)	9	0,400
CD278+CD25+	1,5 (1,5-1,5)	1	2,1 (1,2-5,0)	9	0,727

Me – медиана, RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

При сопоставлении субпопуляционного состава ОИЛ с выраженностью морфологического ответа на НАХТ достоверные различия между пациентками с RCB 0-1 и RCB 2-3 установлены для популяций CD4+CD25+ и CD8+CD279+ в ткани первичной опухоли. В отношении субпопуляции CD3-CD16+CD56+ наблюдалась тенденция к ассоциации с достижением RCB 0-1, не достигшая уровня статистической значимости ( $p=0,055$ ). Однако с учётом поискового дизайна исследования и сравнительно небольшого числа наблюдений данная популяция была сохранена для дальнейшего анализа. Для субпопуляций CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+, CD8+, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-low</sup>, CD3-CD19+, CD3+CD16+CD56+, CD4+CD279+, CD3-CD8+, CD3+HLA-DR+, CD3-HLA-DR+, HLA-DR+, CD8+CD28+, CD8+CD28-, CD8+CD28+/CD8+CD28-, CD8+CD16+, CD16+Perforin+, CD16+, CD4+/CD8+, 11b+28-, 11b+28+, 11b-28-, 11b-28+, CD8+CD4+, PD-L1, PD-L2, CD4+CD152+, CD152+CD25+, CD4+CD278+, CD278+CD25+ статистически значимого влияния на частоту RCB 0-1 не выявлено.

В группе RCB 0-1 медиана содержания CD3-CD16+CD56+ была ниже по сравнению с группой RCB 2-3 и составила 2,7 и 4,2 соответственно ( $p=0,055$ ). Анализ эффективности НАХТ показал, что повышение уровня данной субпопуляции выше медианного значения сопровождалось снижением частоты достижения RCB 0-1 (20,7% против 37,9% при уровне ниже медианы), однако статистически значимой связи выявлено не было ( $p=0,15$ ). (Таблица 76).

**Таблица 76** – Частота RCB 0-1 в зависимости от уровня CD3-CD16+CD56+

	Уровень CD3-CD16+CD56+		p
	N=57		
	≤Me, n=29	>Me, n=29	
<b>RCB 0-1, % (N/N)</b>	37,9 (11/29)	20,7 (6/29)	0,149

Me – медиана, RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

Медианное содержание активированных лимфоцитов CD4+CD25+ оказалось выше у пациенток, достигших RCB 0-1, по сравнению с группой RCB 2-3 (11,2% и 7,5% соответственно;  $p=0,013$ ). Дополнительный анализ показал, что повышение уровня данной субпопуляции выше медианы сопровождалось существенным

увеличением частоты достижения RCB 0-1 – до 57,1% против 8,3% при более низких значениях показателя (ниже медианы) ( $p=0,001$ ). (Таблица 77).

**Таблица 77** – Частота RCB0-1 в зависимости от уровня CD4+CD25+

	Уровень CD4+CD25+		p
	N=44		
	≤Me, n=24	>Me, n=21	
<b>RCB 0-1, % (N/N)</b>	8,3 (2/24)	57,1 (12/21)	<b>0,001</b>

Me – медиана, RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

У пациенток с RCB 2-3 уровень CD8+CD279+ лимфоцитов был достоверно выше и составлял 16,3%, тогда как в группе RCB 0-1 данный показатель равнялся 9,5% ( $p=0,041$ ). При анализе связи этой субпопуляции с эффективностью лечения установлено, что снижение содержания CD8+CD279+ ниже медианного значения ассоциировалось с более высокой частотой достижения RCB 0-1 – 46,2% против 12,0% при уровне выше медианы ( $p=0,007$ ). (Таблица 78).

**Таблица 78** – Частота RCB0-1 в зависимости от уровня CD8+CD279+

	Уровень CD8+CD279+		p
	N=51		
	≤Me, n=26	>Me, n=25	
<b>RCB 0-1, % (N/N)</b>	46,2 (12/26)	12,0 (3/25)	<b>0,007</b>

Me – медиана, RCB – residual cancer burden (объем остаточной опухоли)

Следующим этапом все три субпопуляции были включены в однофакторный анализ предикторов RCB 0-1 (Таблица 79).

**Таблица 79** – Однофакторный анализ предикторов RCB0-1 в когорте люминального HER2-негативного рака молочной железы

Предиктор	ОШ	95% ДИ		p
cT1-2	1,059	0,356	3,147	0,918
cT3-4	1			

cN0	4,167	1,011	17,175	<b>0,048</b>
cN +	1			
G1-2	0,161	0,049	0,527	<b>0,003</b>
G3	1			
≤ 50 лет	5,890	1,266	27,411	<b>0,024</b>
> 50 лет	1			
Ki67 ≤40	0,308	0,094	1,009	0,052
Ki67 >40	1			
CD8+CD279+ ≤Me	1,116	1,017	1,224	<b>0,020</b>
CD8+CD279+ >Me	1			
CD3-CD16+CD56+ ≤Me	1,191	0,999	1,420	0,052
CD3-CD16+CD56+ >Me	1			
CD4+CD25+ ≤Me	0,816	0,686	0,971	<b>0,022</b>
CD4+CD25+ >Me	1			

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, G – степень злокачественности, ki67 – индекс пролиферативной активности, Me – медиана, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

При проведении регрессионного однофакторного анализа было выявлено, что обе популяции – CD8+CD279+ ≤Me и CD4+CD25+ >Me явились значимыми предикторами достижения RCB 0-1. При включении данных популяций в многофакторную модель статистическая значимость была утрачена (Таблица 80)

**Таблица 80** – Многофакторный анализ предикторов RCB 0-1 в когорте люминального HER2-негативного рака молочной железы

Предиктор	ОШ	95% ДИ		p
cN0	-	0,000		0,999
cN +				
G1-2	0,000	0,000		0,999
G3				
≤ 50 лет	1,680	0,104	27,177	0,715
> 50 лет	1			
CD8+CD279+ ≤Me	1,181	0,962	1,450	0,113
CD8+CD279+ >Me	1			

CD4+CD25+ ≤Me	0,907	0,681	1,209	0,507
CD4+CD25+ >Me	1			

cT – клиническая стадия первичной опухоли, cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, G – степень злокачественности, Me – медиана, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Таким образом, изучение субпопуляционного состава ОИЛ первичной опухоли при ЭР+HER2- РМЖ не позволило выявить значимой популяции, ассоциирующейся с более высокой вероятностью достижения РСВ 0-1. Общее содержание ОИЛ в когорте с выраженным ответом на НАХТ (РСВ 0-1) и большей резидуальной опухолью (РСВ 2-3) также не различалось.

## ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе приведены результаты крупнейшего исследования по применению современных дозо-уплотнённых режимов НАХТ в сравнении с аналогичными схемами со стандартным трехнедельным дозированием. В общей сложности в исследование включено 1585 пациентов, из которых 865 получили дозо-уплотненные режимы, а 720 – стандартные. Особенностью настоящего исследования является оценка эффективности терапии в пределах каждого биологического подтипа РМЖ (ЭР+ HER2-, ТН, HER2+) с включением в схемы второго блока НАХТ препаратов, соответствующих подтипу. На первом этапе проводилась оценка эффективности и переносимости дозо-уплотненной терапии в проспективно набранной когорте с последующим ретроспективным сравнением с когортой, получавшей стандартное лечение. Во избежание систематических искажений группы сравнения были сбалансированы по ключевым клинико-морфологическим характеристикам.

### 9.1 Люминальный HER2-негативный рак молочной железы

В первый этап проспективного исследования, согласно статистической гипотезе, включено 138 пациенток, начавших/получивших дозо-уплотненную НАХТ. Предполагалось, что проведение дозо-уплотненного режима НАХТ увеличит частоту RCB 0-1 с 22 до 32%. Первичной конечной точкой была выбрана именно RCB 0-1, так как в крупном мета-анализе RCB 0 и 1 демонстрируют сопоставимые отдаленные результаты [15,16]. Частота pCR составила 18,8%, частота RCB 0-1 – 33,3%, что подтвердило статистическую гипотезу. Переносимость дозо-уплотненных режимов была в целом удовлетворительная, что позволило продолжить исследование. Вторым этапом продолжен проспективный набор в группу дозо-уплотненной НАХТ и далее проведено сравнение со стандартными режимами. При увеличении выборки до 280 пациенток в когорте дозо-уплотненной НАХТ выявлено, что частота достижения RCB 0–1 составила

24,3%, что ниже, чем в первичном анализе, но сопоставимо с мировыми данными. Частота RCB 0 составила 12,9%, что также сопоставимо с мировыми данными [15, 16]. Следует отметить, что наша когорта отличалась высокой долей пациенток с местнораспространённым процессом (87%) и люминальным В подтипом (95%), что определяет более высокий биологический риск и потенциальную химиочувствительность [189]. Также обращает на себя внимание высокий уровень герминальных мутаций (включая BRCA1/2, CHEK2, ATM, PALB2. Большинство пациентов в исследовании (N=233, 83,2%) были протестированы на наличие мутаций, при этом в 40% (N=112) выполнено NGS, что объясняет высокую частоту находок. Частота выявления хотя бы одной из мутаций составила 15,0% во всей популяции и 18,0% среди протестированных пациентов, наиболее частой была мутация в гене BRCA2 – у 21 (9%) протестированного пациента. Частота выявления мутаций при люминальном раке отличается в различных центрах, в некоторых не превышая 6,4% [190], а в других, особенно в когортах пациентов моложе 40 лет, достигает 21% [191].

Подгрупповой анализ достижения RCB0-1 не позволил выявить устойчивых клинических предикторов: несмотря на значимость в однофакторном анализе таких признаков, как возраст  $\leq 50$  лет, стадия T1-3 и операбельность опухоли, при включении в многофакторную модель они утратили свою значимость. Уровень Ki67 ( $< 40\%$  или  $\geq 40\%$ ) также не показал статистически значимых различий в частоте RCB 0-1 ( $p = 0,335$ ), хотя в некоторых работах уровень ki67  $> 50\%$  ассоциируется с большей частотой pCR [192]. С другой стороны, при введении в анализ показателя вероятности попадания в высокий геномный риск по модели Yamamoto и соавт. [164] выявлено, что более высокая Вероятность ( $\geq 50\%$ ) является значимым независимым фактором, ассоциированным с достижением RCB 0-1 как в одно-, так и в многофакторном анализе (ОШ 2,80,  $p = 0,0015$ ). Этот показатель оказался даже более значимым, чем уровень Ki67, что может быть связано с тем, что Вероятность учитывает сразу несколько биомаркеров (ЭР, ПР, HER2, Ki67). Кроме высокой Вероятности, наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2, CHEK2, ATM и др. демонстрировало значимую ассоциацию с

выраженным ответом на НАХТ (ОШ 2,32,  $p=0,025$ ). Этот результат подтверждает данные о повышенной чувствительности опухолей с нарушенным механизмом репарации ДНК к антрациклам и таксанам [193, 194]. В целом, наше исследование подчёркивает ключевую роль молекулярно-биологических параметров в прогнозировании ответа на НАХТ у пациенток с ЭР+ HER2- РМЖ. Кроме того, результаты перекликаются с данными о том, что высокий RS по Oncotype Dx ассоциируется с более высоким уровнем pCR [162, 163].

При медиане наблюдения 31,5 месяца 3-летняя БСВ составила 87,9%, а 5-летняя - 83,4%, что сопоставимо с данными других исследований для популяции с высоким клиническим риском [22, 45, 64]. Хотя различия в БСВ между пациентками с RCB 0–1 и RCB  $\geq 2$  не достигли статистической значимости при анализе по Каплан-Майеру ( $p=0,075$ ), отмечалась явная тенденция к улучшению выживаемости при хорошем морфологическом ответе (трёхлетняя БСВ 97,9% против 84,6%,  $p=0,0004$  при точечных сравнениях). Вполне вероятно, что более длительное наблюдение позволит достичь статистически значимого различия. Наличие мутации, высокая Вероятность, ассоциированные с более высокой частотой достижения RCB0+1, в данном анализе не явились значимыми предикторами БСВ. По всей видимости, это связано с тем, что сам факт достижения RCB0+1 пока статистически незначим для БСВ ввиду недостаточного периода наблюдения за пациентками. Трёхлетний показатель ВБОМ составил 91,3%, пятилетний – 85,4%, ОВ – 96,4% и 90,2% соответственно.

Переносимость режима ddAC была удовлетворительной: медианная дозоинтенсивность антрациклинов составила 97,7%. Среди НЯ на фоне ХТ таксанами отмечалась нейтропения (12,5% все степени, 6,4% – 3-4 степени, частота фебрильной нейтропении была низкой – 2,9%). Среди негематологических НЯ на фоне ХТ таксанами преобладали кожная токсичность, ладонно-подошвенный синдром и астения. Частота НЯ 3-4 степени (вне нейтропении) не превышала 2-3%. Данные по токсичности второго этапа НАХТ полностью соответствуют мировым [24, 48].

Следующим этапом для проведения сравнительной оценки эффективности дозо-уплотнённой (ДД) и стандартной (НЕДД) НАХТ группы ДД и НЕДД были сбалансированы по основным характеристикам (цель – включить, согласно статистической гипотезе, с учетом потери 5% в каждой группе, по 256 человек в каждую группу для демонстрации увеличения частоты РСВ 0-1 с 22% в группе НЕДД до 32% в группе ДД). После псевдорандомизации в каждую группу вошло по 243 пациентки, что допустимо с точки зрения мощности исследования (с учетом запланированной потери 5%). Результат исследования оказался негативным - статистически значимых различий в частоте достижения РСВ0+1 в двух группах лечения не выявлено (23,5% в группе ДД против 26,3% в группе НЕДД;  $p=0,53$ ). Частота полного патоморфологического ответа также не различалась (РСВ0: 12,8% в группе ДД против 16,9% в группе НЕДД;  $p=0,25$ ). Похожие данные об отсутствии различий в частоте РСВ0 и 1 при проведении ДД и НЕДД НАХТ были получены на относительно небольшой когорте пациентов (53 и 56 в каждой группе) А.А. Вахитовой и соавторами [195]. С другой стороны, в нашем исследовании были выявлены достоверные различия в частоте РСВ 2 в группе ДД ( $p=0,01$ ) и, как следствие, - более высокая частота совокупного индекса  $РСВ \leq 2$  ( $РСВ0+1+2$ ) (70,8% против 62,1%;  $p=0,044$ ).

Этим можно объяснить тот факт, что в группе ДД отмечалось статистически значимое улучшение как БСВ ( $\log$  rank  $p=0,040$ , 3-летняя БСВ составила 87,3% в группе ДД против 80,3% в группе НЕДД, 5-летняя – 82,6% против 67,7% соответственно), так и ВБОМ ( $\log$ -rank  $p=0,033$ , трехлетняя ВБОМ - 90,7% в группе ДД и 83,5% в группе контроля, пятилетняя – 85,4% и 71,8%). Различия в ОВ пока не достигли статистической значимости ( $\log$ -rank  $p = 0,058$ ), однако отмечается тенденция к улучшению ОВ в группе ДД: пятилетняя выживаемость составила 91,4% против 82,6% (OR = 0,5; 95% ДИ: 0,24–1,04;  $p=0,064$ ).

В пользу данной теории говорит проведенный анализ ВБОМ в зависимости от показателя  $РСВ \leq 2$  и  $РСВ3$  + другие варианты неблагоприятного ответа на лечение (недостижение операбельности/ локальное прогрессирование/системное прогрессирование на фоне НАХТ) ( $РСВ > 2$ ). Выявлено, что пациенты с меньшей

остаточной опухолью имеют лучшие показатели ВБОМ, (log-rank  $p < 0,001$ ). В регрессионном анализе Кокса  $RCB \leq 2$  по сравнению с  $RCB > 2$  продемонстрировало 60% снижение риска отдаленного метастазирования (OR = 0,4, 95% ДИ 0,25–0,64).

Несмотря на отсутствие значимых различий между группами лечения по частоте  $RCB 0+1$ , подгрупповой анализ показал вариабельность эффективности ДД в зависимости от клинико-патологических характеристик. Так, в подгруппе с Вероятностью  $\geq 50\%$  дозо-уплотнённая НАХТ обеспечивала двукратное повышение шансов на достижение  $RCB 0+1$  по сравнению с НЕДД (34,1% против 18,8%, ОШ 2,23; 95% ДИ 1,10–4,52;  $p = 0,04$ ). Аналогичный эффект наблюдался и при многофакторной корректировке (ОШ 2,12; 95% ДИ 1,08–4,32;  $p = 0,03$ ), что подчёркивает устойчивость данной ассоциации. При этом во всех остальных клинико-патологических подгруппах различия между ДД и НЕДД по  $RCB 0+1$  не достигали статистической значимости ( $p > 0,05$ ), несмотря на отдельные тренды в пользу ДД. Расширение критерия оценки эффективности до  $RCB \leq 2$  позволило выявить дополнительные подгруппы, потенциально выигрывающие от ДД. В многофакторной модели с терминами взаимодействия только два признака сохраняли статистически значимую модификацию эффекта ДД: высокая Вероятность (ОШ 3,02, 95%ДИ: 1,51–6,05,  $p = 0,01$ ) и статус  $cN2-3$  (ОШ 1,81, 95%ДИ: 1,1–2,98,  $p = 0,04$ ). Это позволяет говорить о вероятной роли этих характеристик как предикторов пользы от ДД, в отличие от остальных признаков, где различия могли быть обусловлены фоновыми ковариатами. Интересен тот факт, что наличие мутации не явилось предиктором эффективности ДД ни по критерию  $RCB 0-1$ , ни  $RCB \leq 2$ : их частота была сопоставима в обеих группах лечения. Вероятно, это связано с более высокой чувствительностью в целом этих опухолей к любому режиму ХТ.

Показатель Вероятность также явился стойким предиктором БСВ в когорте ДД: в подгруппе с Вероятностью  $\geq 50\%$  различия в выживаемости между группами лечения были особенно выражены: log-rank  $p < 0,001$ . Взаимодействие между типом терапии и Вероятностью оказалось статистически значимым (OR взаимодействия 0,22; 95% ДИ: 0,09–0,57;  $p = 0,002$ ). Напротив, в подгруппе с вероятностью  $< 50\%$  БСВ практически не различалась между группами (log-rank  $p = 0,52$ ), что говорит об

отсутствии эффекта ДД в этой популяции. Кроме высокой Вероятности, анализ подгрупп показал, что возраст  $\leq 50$  лет и степень злокачественности G3 могут модифицировать эффект ДД в отношении БСВ. Для обеих категорий было выявлено статистически значимое взаимодействие (возраст  $\times$  ДД: ОР 0,37;  $p=0,032$ ; G3  $\times$  ДД: ОР 0,27;  $p=0,010$ ) несмотря на то, что сами по себе эти признаки не являлись независимыми прогностическими факторами.

Таким образом, единственным стойким маркером преимущества ДД над стандартными режимами (как в плане морфологического ответа, так и в плане БСВ) явился показатель высокой Вероятности попадания в высокий геномный риск ( $\geq 50\%$ ). Доля таких пациентов в исследовании составила 36,8%. В целом, на основании только клинико-морфологических характеристик когорты пациентов с высокой Вероятностью мало чем отличалась от общей, обращал на себя внимание более высокий средний уровень ki67 – 59,8% (разброс – 16-93%) и более низкий – ПР – 27,8% (разброс – 0 - 95%). В настоящее время эксперты Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют использование геномных сигнатур при принятии решения о назначении ХТ, в том числе и в неоадьюванте [12], однако в Российской Федерации такой возможности для их рутинного использования нет. Модель Yamamoto и соавт. [164] оценивающая вероятность попадания в высокий геномный риск по Oncotype, была валидирована авторами на японской популяции пациентов. В нашем исследовании высокая Вероятность ( $\geq 50\%$ ) попадания в высокий геномный риск ассоциировалась не только с лучшим морфологическим ответом на дозо-уплотненную НАХТ, но и с преимуществом в отдаленных результатах в когорте ДД, что подтверждает возможность ее применения и на российской популяции пациентов.

Таким образом, высокая Вероятность может быть использована как инструмент стратификации при выборе стратегии НАХТ в клинической практике, однако данный подход требует валидации в отдельном исследовании. Кроме того, режим ДД следует рассматривать у более молодых пациенток ( $\leq 50$  лет), при опухолях высокой степени злокачественности G3 и при большем объеме поражения регионарных лимфоузлов (N2-3). В остальных случаях проведение ДД

режима в качестве НАХТ нецелесообразно, так не приводит к увеличению эффективности и улучшению отдаленных результатов при данном периоде наблюдения.

## 9.2 Тройной негативный рак молочной железы

Предварительный анализ эффективности и переносимости дозо-уплотненной платиносодержащей НАХТ при ТН РМЖ был осуществлен на 154 пациентках, получены данные о частоте pCR 53,3%, медиане дозоинтенсивности ddAC 97,7%, паклитаксела и карбоплатина - 90,7% и 91,7% соответственно. Первичная цель исследования - увеличить частоту pCR с 36,5 до 50%, для чего необходимо включить 90 пациентов - на данном этапе была достигнута. Вторым этапом продолжен проспективный набор в группу дозо-уплотненной НАХТ и проведено сравнение со стандартными режимами. При увеличении выборки до 322 пациенток в когорте дозо-уплотненной НАХТ выявлено, что частота pCR осталась прежней - 53,1%, что сопоставимо или даже превышает значения, сообщаемые в ряде международных исследований, где в схемы лечения включались платиносодержащие препараты. Так, в мета-анализе Spring et al.[18], включившем более 2000 пациенток, средняя частота pCR при ТН РМЖ составила 47%, в исследовании GeparSixto - 53,2% [115], CALGB 40603 – 54% [116], а в BrighTNess - 58% [17]. Таким образом, полученные нами данные подтверждают высокую эффективность дозо-уплотненной терапии в данной подгруппе. При этом важно отметить, что в нашей когорте почти половина пациенток имела местно-распространённый неоперабельный процесс (48,1%), а 38,2% - опухоли категории Т4. Обогащенная местно-распространенным РМЖ когорта заведомо будет демонстрировать более низкие цифры pCR, так как частота его разнится в зависимости от распространенности болезни. Так, в исследовании CALGB 40603 частота pCR при применении платиносодержащей НАХТ при II стадии составила 57%, а при III – снизилась до 49% [116]. В исследовании KEYNOTE-522 в когорте плацебо+ХТ в подгруппе с поражением лимфоузлов (N+) полные

патоморфологические регрессии достигнуты в 44,1% против 58,6% при N0. Категория T также влияла на частоту pCR: 56,4% при опухолях T1-2 и 36,5% при T3-4 [125]. Те же результаты получены и в нашем исследовании: частота pCR составила 56,9% при операбельном и 49,0% при местно-распространенном процессе; 57% при II стадии и 49,7% при III; 64% при N0 и 46,2% при N+: 58,8% при T1-2 и 46,7% при T3-4. В работе Фроловой М.А. частота pCR при TN PMЖ T1-2N0-1 при применении антрациклин-, таксан- и платиносодержащей ХТ составила 57%[199].

Несмотря на большую долю пациенток с распространенной болезнью, хирургическое лечение удалось выполнить в 99,1% случаев, а pCR достигнут в более чем половине наблюдений, включая 49,0% пациенток с изначально неоперабельной опухолью. Полный патоморфологический ответ продемонстрировал высокую прогностическую значимость в отношении отдалённых результатов. Частота развития отдалённых метастазов у пациенток без pCR была более чем в 4 раза выше, чем у достигших полного ответа (21,2% против 5,3%), трёхлетняя БСВ у пациенток с pCR составила 93,5%, а без pCR - 65,6%. Достижение pCR ассоциировалось как со снижением риска прогрессирования заболевания (ОР 0,19; 95%ДИ 0,097-0,37;  $p < 0,001$ ), так и со снижением риска развития отдалённых метастазов (ОР 0,20; 95% ДИ 0,104–0,401;  $p < 0,001$ ) и смерти (ОР 0,19; 95%ДИ 0,082-0,435;  $p < 0,001$ ). Эти данные полностью согласуются с результатами ряда исследований (в том числе CTNeoBC, в котором pCR ассоциировался с 76% снижением риска прогрессирования и 84% - смерти у пациенток с TN PMЖ), и подчёркивают его значение как суррогатного маркера отдалённого прогноза [14–16, 18].

Анализ предикторов эффективности показал, что наибольшая вероятность достижения pCR наблюдалась при отсутствии поражения лимфатических узлов (N0: ОШ 2,08,  $p = 0,002$ ), меньшей T-категории (T0-2: ОШ 1,64,  $p = 0,03$ ), а также при наличии мутаций в генах BRCA1/2 (ОШ 1,88,  $p = 0,013$ ). В многофакторной модели сохраняли статистическую значимость два из этих факторов: N0 (ОШ 1,79,  $p = 0,02$ ) и наличие BRCA-мутации (ОШ 1,67,  $p = 0,047$ , частота pCR 64,2% vs 48,9%

при BRCAwt). Аналогичные предикторы были выявлены и в других исследованиях, где отсутствие поражения лимфоузлов и наличие BRCA1-мутации ассоциировались с более высокой частотой pCR [125, 197].

Следует отметить, что наша когорта была обогащена пациентками с мутациями BRCA1/2 - частота обнаружения мутаций составила 28,4%, что выше, чем в ряде исследований - 15-25% [89–91]; наиболее частой явилась мутация BRCA1 5382insC - 60,4%. Важно подчеркнуть, что наличие мутации не ухудшало отдалённые исходы: напротив, в однофакторном анализе БСВ наличие BRCA-мутации ассоциировалось с более благоприятным прогнозом (ОР 0,42,  $p = 0,03$ ), что, вероятно, связано с высокой частотой pCR и низкой - ПМЗО. Полученные данные согласуются с результатами некоторых современных исследований, которые свидетельствуют о сопоставимом прогнозе (в том числе риске развития отдаленных метастазов) со спорадическим РМЖ [98–100], и даже о лучшей выживаемости в первые годы после постановки диагноза [101, 102].

Анализ дозоинтенсивности показал, что у большинства пациенток удавалось сохранить оптимальный уровень интенсивности терапии: средняя дозоинтенсивность ddAC составила 92,3%, медиана - 97,6%; дозоинтенсивность  $\geq 85\%$  для паклитаксела достигнута у 75,2%, карбоплатина - у 65,5%. При этом не было выявлено статистически значимой связи между снижением дозоинтенсивности карбоплатина и достижением pCR, что может свидетельствовать об определённой "плато"-зависимости эффекта, достигнутого уже при 70% интенсивности. Это позволяет шире применять модификацию дозы карбоплатина, а именно исходно редуцировать ее до AUC1,5, что поможет снизить частоту гематологических НЯ. Частота их была довольно высокой: нейтропения любой степени отмечена в 44,4% наблюдений, в 28,6% - 3–4 степени; анемия - в 32,6%, в том числе тяжёлая - в 3,4%; тромбоцитопения - в 18,9% (3–4 ст. - в 3,1%). Из негематологических НЯ наиболее часто наблюдались полинейропатия (33,5%) и астения (41,9%). Тяжёлая токсичность, не связанная с костным мозгом, встречалась редко ( $\leq 1,2\%$ ). Частота фебрильной нейтропении составила 0,6%. Доля пациентов, у которых терапия была досрочно прекращена по причине токсичности,

составила 20%. При имеющейся медиане наблюдения (32,6 мес., макс – 103 мес.) – случаев миелодисплазии, лейкозов не зарегистрировано.

Таким образом, дозо-уплотнённая НАХТ с включением платины продемонстрировала высокий уровень эффективности и приемлемый профиль токсичности у пациенток с ТН РМЖ. Перспективным направлением дальнейших исследований может стать оптимизация режима применения карбоплатина и подбор индивидуальных стратегий деэскалации/эскалации лечения на основе предикторов ответа.

Следующим этапом проведён прямой сравнительный анализ эффективности дозо-уплотнённой (ДД) и стандартной (НЕДД) неоадьювантной химиотерапии после сопоставления по propensity score. Финальная выборка включала 247 пациентов в группе ДД и 218 - в группе НЕДД, что даже превышает запланированную мощность согласно статистической гипотезе (предполагалось, что ДД НАХТ увеличит частоту pCR с 36,5 до 50%, для этого необходимо было включить в каждую группу по 175 пациенток). Несмотря на ретроспективный характер, применение PSM обеспечило высокую степень баланса между группами по ключевым характеристикам, что делает результаты достоверными.

Дозо-уплотнённая НАХТ была ассоциирована с достоверно более высокой частотой pCR: 52,6% против 39,4% в группе НЕДД ( $p=0,0057$ ), что транслировалось в улучшение отдаленных результатов. Трёхлетняя БСВ в группе ДД составила 81,8% против 69,5% в группе НЕДД, пятилетняя – 79,8% против 59,7%, с достоверным снижением риска прогрессирования (ОР 0,40; 95% ДИ 0,27–0,60;  $p<0,0001$ ). Аналогичным образом, ВБОМ была выше в группе ДД (трёхлетняя - 84,7% vs 72,1%; пятилетняя - 80,2% vs 66,2%; ОР 0,48;  $p=0,001$ ), а различия в ОБ, хотя пока и не достигли статистической значимости ( $p=0,18$ ), также демонстрировали клинически значимое снижение смертности (ОР 0,67). Полученные данные об улучшении выживаемости в когорте ДД противоречат другим исследованиям, в которых не удалось продемонстрировать улучшение отдаленных результатов, что было обусловлено, по всей видимости, субоптимальным режимом таксанового этапа (доцетаксел или паклитаксел 1 раз в

2 недели вместо еженедельного паклитаксела) или недостаточной мощностью [64, 113, 114].

Наши результаты свидетельствуют о том, что преимущество ДД НАХТ выходит за рамки повышения частоты pCR и транслируется в улучшение выживаемости, особенно за счёт снижения риска отдаленного метастазирования. Таким образом, цель исследования была достигнута.

Подгрупповой и регрессионный анализ подтвердил преимущество ДД НАХТ в следующих категориях: у пациенток младше 47 лет, с III стадией, T3–4, поражением регионарных лимфоузлов (в том числе N1), G3 и отсутствием мутаций в генах BRCA1/2. Однако ни один из предикторов не оказал достоверного модифицирующего влияния на эффект ДД НАХТ, включая возраст, стадию T/N, степень злокачественности и мутационный статус, что свидетельствует об универсальности подхода: ДД НАХТ эффективна независимо от возраста пациенток, стадии заболевания, категории T (в том числе и при T0-2), категории N (в том числе при N0), мутационного статуса, степени злокачественности G. Анализ взаимодействия между типом лечения и наличием мутации не выявил статистически значимого взаимодействия (OR взаимодействия = 0,84; p=0,62), а следовательно, эффективность ДД НАХТ сохраняется как у носителей мутации, так и при диком типе BRCA. Важно отметить, что различия в частоте pCR между ДД и НЕДД нивелировались в подгруппе пациенток, получавших препараты платины в составе стандартной НАХТ (p=0,70). Частота pCR у таких пациенток составила 55,2%, что практически идентично группе ДД. Для того, чтобы оценить преимущество дозо-уплотненной НАХТ над стандартной, но с включением препаратов платины, данному исследованию не хватает мощности. Однако в группе НЕДД частота локального прогрессирования до операции составила 4,6% против 0,4% в ДД, что может быть обусловлено более редким режимом введения антрациклинов и менее интенсивным контролем над опухолевым процессом. Таким образом, применение режима ДД может иметь дополнительное преимущество с точки зрения раннего контроля заболевания и даже при

планировании включения препаратов платины в схему лечения целесообразно рассмотреть назначение АС в режиме 1 раз в 2 недели.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают высокую эффективность дозо-уплотнённой НАХТ при ТН РМЖ, превосходящую стандартные режимы не только по частоте полных регрессий, но и улучшающую отдаленные результаты.

### **9.3 ER-low рак молочной железы**

Краткий анализ небольшой подгруппы пациентов с данным подтипом, получивших дозо-уплотненную платиносодержащую НАХТ, продемонстрировал частоту pCR, сопоставимую с нашей когортой ТН РМЖ – 53,9%, что соответствует данным других исследований [146, 147]. Данный факт, а также высокая частота мутаций BRCA1 (32,7%), сопоставимая с частотой и в нашей когорте ТН РМЖ, и в других работах [143], в очередной раз подтверждает то, что по своей «внутренней» сути подтип является нелюминальным, базальным. Действительно, при определении «внутреннего» молекулярно-генетического подтипа с помощью теста PAM50 в 82,6% эти опухоли являются базальными [142]. С учетом вышеизложенного НАХТ при данном подтипе должна планироваться как при ТН РМЖ.

Сравнительный анализ со стандартными режимами НАХТ не проводился, так как исследование является поисковым и требует продолжения.

### **9.4 HER2-позитивный рак молочной железы**

На первом этапе в исследование включено 86 пациенток, получены предварительные данные об удовлетворительной переносимости режима лечения и частоте pCR 54,6%, далее продолжен проспективный набор в исследование до включения 190 пациенток (предполагалось, что проведение дозоуплотненного режима с двойной анти-HER2-блокадой увеличит частоту RCB 0 с 50 до 60%;

согласно статистической гипотезе, в группу ДД необходимо было включить 161 пациентку). Общая частота достижения pCR составила 54,2%, что сопоставимо с результатами крупных исследований, в которых применялась последовательная антрациклин-таксановая НАХТ с включением двойной блокады: TRYPHAENA (54,7%), TRAIN-2 (67%), BERENICE (61,8-60,7%) [59–61] и исследованиям из клинической практики: DBCG (56%) [62]. Следует подчеркнуть, что когорта нашего исследования включала высокую долю пациенток с местно-распространённым процессом (73,7%) и поражением лимфоузлов N2-3 (49,5%).

Основная цель исследования – увеличить частоту pCR во всей когорте до 60% благодаря интенсификации первого этапа - достигнута не была.

Частота pCR оказалась значительно выше при нелюминальном подтипе (66,7% против 44,3% при ЭР+), что согласуется с данными других исследований [15, 16, 66]. Анализ клинико-патологических факторов показал, что при наличии местно-распространённого процесса и III стадии заболевания, а также поражения лимфоузлов уровня N2-3 частота pCR была статистически значимо выше (59,3%, 58,4% и 66,0% соответственно), чем при операбельном процессе, II стадии и N0-1 (40,0%, 37,5% и 42,7% соответственно). Эти результаты, скорее всего, отражают эффект отбора: пациентки с более распространенной болезнью и выраженным поражением лимфоузлов чаще имели ЭР-HER2+ подтип, который в целом демонстрирует более высокие показатели pCR. Многофакторный логистический анализ подтвердил независимую прогностическую значимость только трёх признаков: поражения лимфоузлов N2-3 (ОШ = 2,39; 95% ДИ: 1,13–5,08;  $p = 0,022$ ), нелюминального подтипа (ОШ = 2,41; 95% ДИ: 1,28–4,52;  $p = 0,006$ ) и экспрессии HER2 3+. Особенно интересным представляется выявление экспрессии HER2 2+ как отрицательного предиктора достижения pCR. При этом уровень экспрессии HER2 не учитывается в стандартных подходах к выбору терапии, если статус HER2 подтверждён. Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о снижении вероятности pCR почти в 3 раза у пациенток с HER2 2+ по сравнению с 3+ (ОШ = 0,35; 95% ДИ 0,17–0,71;  $p = 0,004$ ), особенно выраженном в подгруппе ЭР+HER2+ (ОШ 0,23, 95%ДИ 0,08-0,7,  $p=0,009$ ). При люминальном подтипе статус

HER2 2+ ассоциировался с низкими показателями pCR (22,6%), хотя популяция этих пациентов в данном исследовании небольшая (N=31). Это наблюдение подчёркивает необходимость дальнейшей стратификации по данному фактору при планировании исследований. Кроме уровня экспрессии HER2 при ЭР+HER2+ РМЖ достоверные различия в частоте pCR отмечены при поражении лимфоузлов N2-3 и уровне рецепторной экспрессии (РЭ <50%). Однако в многофакторной модели статистическую значимость сохранили только статус N2-3 (ОШ 3,7, 95%ДИ 1,5-9,1, p=0,005) и HER2 3+, тогда как уровень РЭ не достиг порога значимости. В подгрупповом анализе у пациенток с ЭР-HER2+ РМЖ ни один из клинико-патологических признаков не был ассоциирован с различиями в pCR.

Средняя дозоинтенсивность ddAC составила 93,9%, медиана - 97,7%. Из наиболее частых НЯ любой степени тяжести на втором этапе НАХТ обращает на себя высокая частота диареи (34,7%), астении (33,2%) и стоматита (21,6%). Частота данных осложнений существенно превосходила таковую при применении только таксана (в основном, доцетаксела) при люминальном РМЖ (5,7%, 22,5%, 11,8% соответственно), что говорит о потенцирующем влиянии двойной антиHER2-блокады. При этом частота нейтропении (14,2%), кожной токсичности (10,0%), ладонно-подошвенного синдрома (8,9%), гепатотоксичности (8,4%) была примерно сопоставима с монотерапией таксанами (12,5%, 16,1%, 9,3%, 8,9% соответственно). Токсичность 3–4 степени наблюдалась наиболее часто при нейтропении (10,6%) и диарее (4,8%), другие тяжёлые НЯ встречались редко ( $\leq 1,1\%$ ). Фебрильная нейтропения зафиксирована в 6,8% случаях, из них в 3,7% – 3-4 степени.

Отдалённые результаты свидетельствуют о высокой эффективности лечения и соответствуют данным других исследований. Так, пятилетняя БСВ составила 85,6%, ВБОМ – 86,6%, ОВ – 95,2%. В исследовании BERENICE пятилетняя БСВ в когортах А (ddAC) и В (FEC 1 раз в 3 недели) составила 90,8% и 89,2% соответственно, пятилетняя ОВ - 96,1% и 93,8% [67], в TRYRNAENA в рукаве 3FEC-3TNP – трехлетняя БРВ составила 88% [59,60]. Различий в выживаемости между пациентками с и без pCR не получено, что идет в разрез с устоявшимся

знанием, что при HER2+ РМЖ достижение полного патоморфоза ассоциируется с улучшением отдаленных результатов [15,16,55,60]. Отсутствие различий в выживаемости, вероятно, обусловлено низким общим числом событий, а также проводимой пост-неoadьювантной терапией трастузумаб-эмантаном у пациентов без полного ответа (RCB2-3). Кроме того, обращает на себя внимание высокая доля метастазов в головной мозг (7,8%) у пациенток с достигнутым pCR, особенно в подгруппе HER2 3+ и III стадии, что диктует необходимость особого мониторинга этой категории при планировании НАХТ.

Далее проведён сравнительный анализ эффективности дозо-уплотнённой и стандартной НАХТ в подгруппах ЭР+HER2+ и ЭР-HER2+ РМЖ. Разделение на подтипы по статусу рецепторов эстрогенов было обосновано значимыми биологическими различиями между этими группами, включая различную частоту достижения pCR.

В когорте ЭР+HER2+ РМЖ группы ДД и НЕДД были сопоставимы по всем основным клинико-патологическим характеристикам, что позволило провести прямое сравнение без необходимости дополнительного уравнивания. Выборка включала 106 пациенток в группе ДД и 93 - в группе НЕДД, что даже превысило запланированную мощность согласно статистической гипотезе (по 80 человек в каждую группу, планировалось увеличить частоту pCR с 45 до 65%). Результаты анализа показали отсутствие статистически значимых различий в частоте достижения pCR между режимами терапии (44,3% для ДД и 48,4% для НЕДД,  $p = 0,57$ ). Аналогично, при сравнении распределения ответов по системе RCB и частоты прогрессирования значимых различий не выявлено. Дополнительно был проведён анализ частоты pCR в подгруппах в зависимости от стадии заболевания, размера опухоли, статуса лимфатических узлов, степени дифференцировки опухоли, экспрессии HER2 и уровня рецепторов эстрогенов. Ни в одной из подгрупп преимущества дозо-уплотнённого режима не наблюдалось. Учитывая также отсутствие различий по отдалённым результатам (БСВ, ВБОМ, ОВ), применение дозо-уплотненного режима у пациенток с ЭР+HER2+ РМЖ не

продемонстрировало клинического выигрыша по сравнению со стандартной НАХТ.

Для когорты ЭР-HER2+ РМЖ был реализован подход сопоставления групп по ключевым прогностическим признакам с формированием сбалансированной подвыборки, включающей 72 пациентки в группе ДД и 75 в группе НЕДД. Численность каждой группы превышала расчётную, определённую на этапе планирования исследования (не менее 60 пациенток в каждую группу, предполагалось увеличить частоту pCR с 65 до 85%). Несмотря на более высокую частоту достижения pCR в группе ДД (65,3%) по сравнению с НЕДД (60,0%), статистическая значимость не достигнута ( $p = 0,61$ ), равно как и не удалось достичь запланированной частоты pCR 85%. Распределение по степеням РСВ и частота прогрессирования также были сопоставимы в обеих группах. Анализ частоты pCR в клинико-патологических подгруппах выявил преимущество дозо-уплотнённой НАХТ в подгруппе пациенток с N2-3: при ДД pCR достигнут в 73,8% случаев, тогда как при НЕДД – в 48,6% ( $p = 0,033$ ). В однофакторном логистическом анализе наличие поражения  $\geq 4$  лимфоузлов было связано с 2,98-кратным увеличением шансов достижения pCR при использовании ДД (95% ДИ: 1,15–7,76,  $p = 0,025$ ). Более того, модель множественной логистической регрессии с включением термина взаимодействия между типом НАХТ и статусом N показала статистически значимую модификацию эффекта (ОШ взаимодействия: 6,10, 95% ДИ 1,54–23,8,  $p=0,010$ ). Однако результаты следует интерпретировать с осторожностью ввиду ограниченного размера подгрупп (ДД - 45, НЕДД - 32), широких доверительных интервалов, что отражает нестабильность оценки, и того факта, что при III стадии преимущества ДД не наблюдалось (ОШ 1,81, 95%ДИ: 0,85-3,90,  $p=0,13$ ). Отдалённые результаты также не продемонстрировали статистически значимых различий между группами. Трёх- и пятилетняя БСВ, ВБОМ и ОВ оказались сопоставимыми между ДД и НЕДД.

Тем самым, несмотря на потенциальное преимущество ДД в подгруппе пациенток с N2-3, общие результаты исследования не подтверждают значимого клинического превосходства дозо-уплотнённого режима при ЭР-HER2+ РМЖ.

### 9.5 Нежелательные явления

Профиль токсичности дозо-уплотнённой НАХТ оказался ожидаемым и в целом приемлемым. Наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота (42,1%), астения (41,5%) и нейтропения (35,5%). Однако выраженные формы токсичности (3–4 степени) наблюдались значительно реже: в 0,8%, 0,5% и 24,3% соответственно. Анемия и тромбоцитопения у 7,5% и 2,1% пациенток соответственно, при этом тяжёлые формы этих осложнений были единичными (0,1% и 0,4%). Рвота отмечена в 7,6% случаев, что потребовало усиления антиэметической терапии. При сопоставлении с данными других исследований по дозо-уплотнённой ХТ обращает на себя внимание одинаковый спектр токсичности с теми же или меньшими цифрами частоты развития астении (3-4 степени: 9,5% в PANTHER, 1,5% в HE10/10), анемии (3-4 степени: 1,4% в GYM2, 3,7% в PANTHER, 0,7% в HE10/10), тромбоцитопении (3-4 степени: 4,1% в PANTHER) [23,24,43,48]. При этом частота нейтропении 3-4 степени (24,3%) превышает репортируемую в крупных исследованиях (14,9-6,7%) [23,24,43,48], что может быть связано с локальными особенностями обеспечения Г-КСФ. Несмотря на высокую частоту нейтропении, фебрильная нейтропения регистрировалась лишь у 2,3% пациенток, ее частота сопоставима с другими данными (2,0% в исследовании HE10/10) [48].

Кардиотоксичность и тромбоэмболические осложнения наблюдались в 0,1% случаев. Единственный летальный исход, обусловленный сердечно-сосудистыми причинами, произошёл после третьего курса терапии в межкурсовом интервале. При текущих сроках наблюдения за пациентками случаев миелодисплазии/острых лейкозов не зафиксировано.

Анализируя спектр нежелательных явлений, можно сделать вывод, что применение дозо-уплотнённой НАХТ не сопровождалось резким увеличением

частоты тяжёлых осложнений и не приводило к существенным рискам для жизни пациентов. Полученные данные подтверждают допустимость данного режима терапии с точки зрения профиля переносимости.

### **9.6 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и ответ на неоадьювантную химиотерапию**

Субпопуляционный состав иммунного инфильтрата первичной опухоли и его влияние на эффективность дозо-уплотненной НАХТ оценено при двух подтипах – ТН и ЭР+.

При ТН РМЖ медиана общего содержания ОИЛ в когорте с полным и неполным патоморфозом не различалась ( $p=0,271$ ), что противоречит мировым данным о том, что высокий уровень ОИЛ при данном подтипе ассоциируется с большей вероятностью достижения pCR, улучшением БВР и ОВ [30, 168, 198]. В однофакторном анализе субпопуляция CD8+CD28- с уровнем более медианы явилась предикторами pCR, однако, при включении в многофакторную модель значимость была утрачена. Данный результат не вызывает сомнений, так как CD8+CD28- Т-лимфоциты относятся к «сенесцентным», то есть стареющим, которые, тем не менее, являются важными медиаторами и усилителями иммуносупрессии, опосредованной Т-регуляторными клетками [199] и в некоторых работах именно их пониженный (а не повышенный) уровень ассоциируется с более благоприятным прогнозом [200]. Таким образом, выявить значимую популяцию, ассоциирующейся с более высокой вероятностью достижения pCR, не удалось. Отрицательный результат в данной когорте пациентов, вероятно связан с особенностями самой методики проведения оценки ОИЛ в клеточной взвеси с помощью цитофлуориметрии.

При ЭР+ РМЖ значимых различий в общем содержании ОИЛ в группах с RCB 0-1 и RCB2-3 не выявлено ( $p=0,137$ ). В однофакторном анализе две популяции - CD8+CD279+ $\leq$ Me и CD4+CD25+ $>$ Me явились значимыми предикторами достижения RCB 0-1, однако, при включении данных популяций в

многофакторную модель статистическая значимость была утрачена; популяции, ассоциирующейся с более высокой вероятностью достижения RCB0-1, выделить не удалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование позволило очертить круг пациентов, имеющих преимущество от дозо-уплотненной НАХТ. Прежде всего, это ТН подтип, независимо от распространенности болезни и мутационного статуса. При люминальном HER2-негативном подтипе – это подгруппа пациентов с высокой вероятностью ( $\geq 50\%$ ) попадания в высокий геномный риск – примерно 1/3 пациентов, являющихся кандидатами на НАХТ, также дозо-уплотненный режим можно рассмотреть у пациентов моложе  $\leq 50$  лет, с опухолями G3 и с поражением лимфоузлов уровня N2-3. Пациенты с вероятностью менее 50% не выигрывают от интенсификации антрациклинового этапа, так же, как и пациенты с HER2-позитивным подтипом: в условиях применения двойной анти-HER2 блокады интенсификация лечения нецелесообразна.

В настоящее время при имеющихся данных применение методики определения субпопуляционного состава ОИЛ в опухоли методом цитофлуориметрии в клинической практике с целью прогнозирования ответа на НАХТ нецелесообразно и нуждается в дальнейшем изучении.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ частота RCB0-1 на фоне проведения дозо-уплотненной НАХТ составила 24,3%. В сопоставимых популяциях частота RCB0-1 между группами дозо-уплотненной и стандартной НАХТ не различалась (23,5 vs 26,3%,  $p=0,53$ ). В группе дозо-уплотненной НАХТ отмечена более высокая частота  $RCB \leq 2$  (70,8 vs 62,1%,  $p=0,044$ ).

2. Предикторами достижения RCB 0-1 у пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ, получивших дозо-уплотненные режимы НАХТ, явились: наличие герминальных мутаций (ОШ 2,32,  $p=0,025$ ) и вероятность  $\geq 50\%$  попадания в высокий геномный риск (ОШ 2,80,  $p = 0,0015$ ). Преимущество дозо-уплотненной НАХТ по сравнению со стандартной по частоте RCB 0-1 отмечено в подгруппе с высокой Вероятностью ( $\geq 50\%$ ): (34,1% против 18,8%, ОШ 2,12,  $p$  взаимодействия = 0,03).

3. У пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ в группе дозо-уплотненной НАХТ по сравнению со стандартной отмечалось статистически значимое улучшение БСВ (log rank  $p=0,040$ , трехлетняя БСВ: 87,3 vs 80,3%, пятилетняя – 82,6 vs 67,7%) и ВБОМ (log-rank  $p=0,033$ , трехлетняя ВБОМ - 90,7 vs 83,5%, пятилетняя – 85,4 vs 71,8%). Различия в ОВ не достигли статистической значимости (log rank  $p = 0,058$ , пятилетняя ОВ - 91,4 vs 82,6%). Предиктором преимущества БСВ в когорте ДД явился показатель вероятности  $\geq 50\%$  попадания в высокий геномный риск: в подгруппе со значением  $\geq 50\%$  различия в БСВ между группами лечения были статистически значимы (log rank  $p < 0,001$ ), при вероятности  $< 50\%$  БСВ не различалась (log rank  $p=0,52$ ).

4. У пациентов с ТН РМЖ частота pCR (RCB0) на фоне проведения дозо-уплотненной НАХТ составила 53,1%. Дозо-уплотненная НАХТ была ассоциирована с достоверно более высокой частотой pCR по сравнению со стандартными режимами (52,6% vs 39,4%,  $p=0,0057$ ) в сопоставимых популяциях.

5. Предикторами достижения pCR у пациентов с ТН РМЖ, получивших дозо-уплотненные режимы НАХТ, явились: наличие герминальных мутаций BRCA1/2 (ОШ 1,67,  $p = 0,047$ ) и N0 (ОШ 1,79,  $p = 0,02$ ). Преимущество дозо-

уплотненной НАХТ над стандартной отмечено во всех подгруппах независимо от возраста, стадии заболевания, категории Т, категории N, мутационного статуса, степени злокачественности G, за исключением подгруппы, получившей препараты платины в составе стандартной НАХТ.

6. У пациентов с ТН РМЖ в группе дозо-уплотненной НАХТ по сравнению со стандартной отмечалось статистически значимое улучшение БСВ (log rank  $p < 0,0001$ , трехлетняя БСВ: 81,8 vs 69,5%, пятилетняя – 79,8 vs 59,7%) и ВБОМ (log rank  $p = 0,001$ , трехлетняя ВБОМ - 84,7 vs 72,1%, пятилетняя – 80,2 vs 66,2%). Различия в ОВ при данном периоде наблюдения не достигли статистической значимости (log rank  $p = 0,18$ , пятилетняя ОВ - 86,6 vs 77,3%).

7. У пациентов с HER2+ РМЖ частота pCR (RCB0) на фоне проведения дозо-уплотненной НАХТ составила 54,2%. В сопоставимых популяциях ЭР+HER2+ РМЖ частота pCR между группами дозо-уплотненной и стандартной НАХТ не различалась (44,3 vs 48,4%,  $p = 0,57$ ). В сопоставимых популяциях ЭР-HER2+ РМЖ частота pCR между группами дозо-уплотненной и стандартной НАХТ не различалась (65,3 vs 60,0%,  $p = 0,61$ ). Подгруппы пациентов с HER2+ РМЖ, имеющей явное преимущество от дозо-уплотненной НАХТ, не выявлено.

8. У пациентов с ЭР+HER2+ РМЖ в группе дозо-уплотненной НАХТ по сравнению со стандартной отмечены сопоставимые результаты БСВ (log rank  $p = 0,56$ , трехлетняя БСВ: 96,7 vs 90,2%, пятилетняя – 87,4 vs 85,4%) ВБОМ (log-rank  $p = 0,26$ , трехлетняя ВБОМ - 97,8 vs 88,2%, пятилетняя – 90,1 vs 86,4%) и ОВ (log-rank  $p = 0,21$ , пятилетняя ОВ - 98,4 vs 92,9%). У пациентов с ЭР-HER2+ РМЖ в группе дозо-уплотненной НАХТ по сравнению со стандартной отмечены сопоставимые результаты БСВ (log rank  $p = 0,97$ , трехлетняя БСВ: 83,8 vs 83,3%, пятилетняя – 83,8 vs 81,6%) ВБОМ (log-rank  $p = 0,76$ , трехлетняя ВБОМ - 85,2 vs 89,8%, пятилетняя – 85,2 vs 86,0%) и ОВ (log-rank  $p = 0,52$ , пятилетняя ОВ - 90,0 vs 88,6%).

9. Медиана относительной дозоинтенсивности режима ddAC составила 97-98%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота (42,1%, 3-4

степени – 0,8%), астения (41,5%, 3-4 степени – 0,5%) и нейтропения (35,5%, 3-4 степени 24,3%). Частота фебрильной нейтропении составила 2,3%.

10. Изучение субпопуляционного состава ОИЛ методом проточной цитофлуориметрии при ЭР+HER2- и ТН РМЖ не позволило выделить популяции, ассоциирующиеся с ответом на НАХТ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ЭР+HER2- РМЖ при планировании НАХТ у пациентов с высокой вероятностью ( $\geq 50\%$ ) попадания в высокий геномный риск следует рассмотреть проведение дозо-уплотненной НАХТ, так как это ассоциируется с лучшим морфологическим ответом и отдаленными результатами. Вероятность определяется по формуле:

$$p = 1 / \{1 + \exp [-(4.611 + 1.2342 \times \text{HER2} - 0.0813 \times \text{ЭР} - 0.0489 \times \text{ПР} + 0.0857 \times \text{Ki67})]\},$$

где HER2 – значение в баллах от 0 до 2, ЭР, ПР, ki67 – процент окрашенных ядер. Для удобства разработан телеграм-бот.

2. При ТН РМЖ при планировании НАХТ у всех пациентов следует рассмотреть проведение дозо-уплотненной НАХТ, независимо от распространенности болезни и мутационного статуса. При невозможности проведения дозо-уплотненной НАХТ во второй этап необходимо включать препараты платины. С учетом высокой гематологической токсичности на фоне 2го блока ХТ, отсутствием статистически значимой связи между снижением дозоинтенсивности карбоплатина и достижением pCR, следует рассмотреть исходную модификацию дозы карбоплатина до AUC1,5.

3. При ER-low РМЖ НАХТ следует проводить как при ТН РМЖ.

4. При HER2+ РМЖ при планировании НАХТ с двойной анти-HER2 блокадой у всех пациентов можно ограничиться стандартным режимом применения антрациклинов.

5. Применение метода определения ОИЛ с помощью цитофлуориметрии в клинической практике с целью прогнозирования ответа на НАХТ в настоящее время нецелесообразно.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВБОМ – выживаемость без отдалённых метастазов

ДД – дозо– уплотнённый режим

ДИ – доверительный интервал

ЛА – люминальный А подтип

ЛВ – люминальный В подтип

Me – медиана

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия

НЕДД – стандартный (не дозо– уплотнённый) режим

НСТ – рак неспецифического типа

ОВ – общая выживаемость

ОИЛ – опухоль инфильтрирующие лимфоциты

ОШ – отношение шансов

ОР – отношение рисков

ТН РМЖ – тройной негативный рак молочной железы

ПР – прогестероновые рецепторы

ЭР – эстрогеновые рецепторы

ЭР+HER2– РМЖ – люминальный HER2– негативный рак молочной железы

ЭР+HER2+ РМЖ – люминальный HER2– позитивный рак молочной железы

ЭР– HER2+ РМЖ – нелюминальный HER2– позитивный рак молочной железы

ХТ – химиотерапия

BRCA1/2 – гены предрасположенности к раку молочной железы и яичников

HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста 2– го типа)

HER2+ РМЖ – HER2– позитивный рак молочной железы

G – степень злокачественности

Ki67 – индекс пролиферативной активности

mut – мутация

cN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов

pCR – полный патоморфологический ответ

non-pCR – неполный патоморфологический ответ

RCB – residual cancer burden (остаточная опухолевая нагрузка)

cT – клиническая стадия первичной опухоли

wt – wild type (дикий тип)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Global Cancer Observatory: Cancer Today / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. – URL: <https://gco.iarc.who.int/today/> (дата обращения: 01.03.2025). – Текст: электронный.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году: заболеваемость и смертность / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 256 с.
3. SEER Cancer Statistics / National Cancer Institute. – URL: <https://seer.cancer.gov/statistics/> (дата обращения: 05.03.2025). – Текст: электронный.
4. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status / N. Howlader, A. Noone, M. Krapcho [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2014. – Vol. 106. – № 5. – dju086.
5. 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 / G. Curigliano, D. Fabbri, F. Rotmensz [et al.] // Annals of Oncology. – 2017. – Vol. 28. – № 8. – С. 1700–1712.
6. Рак молочной железы : руководство для врачей / Д. А. Рябчиков, А. В. Петровский, И. В. Поддубная [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 400 с.
7. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials / C. Dowson, J. Cuzick, M. Ingleby [et al.] // The Lancet. – 2015. – Vol. 386. – № 10001. – С. 1341–1352.
8. Real-World observational study of incidence and outcomes in an HR+/HER2– early breast cancer population with high-risk of recurrence in Finland / R. Singh, M. Koskenvuo, P. Heikkilä [et al.] // Oncology and Therapy. – 2025. – Vol. 13. – № 1. – С. 185–200.
9. 20-Year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years / H. Pan, R. Gray, J. Braybrooke [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377. – № 19. – С. 1836–1846.

10. Prognostic and clinical impact of the endocrine resistance/sensitivity classification according to international consensus guidelines for advanced breast cancer: an individual patient-level analysis from the Mammella InterGruppo (MIG) and Gruppo Italiano Mammella (GIM) studies / M. Lambertini, L. Maltoni, S. Paluch-Shimon [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 59. – 101931.
11. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications / T. Sørlie, C. Perou, R. Tibshirani [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – Vol. 98. – № 19. – С. 10869–10874.
12. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / S. Loibl, F. Cardoso, M. Poortmans [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2024. – Vol. 35. – № 2. – С. 159–182.
13. Рак молочной железы / С. А. Тюляндин, Н. И. Переводчикова, В. М. Моисеенко [и др.] // *Malignant Tumours*. – 2024. – Vol. 14. – № 3s2-2. – С. 32–81.
14. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar, Z. Zhang, M. Untch [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – № 9938. – С. 164–172.
15. Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients / C. Yau, J. Hylton, I. Francis [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – С. 149–160.
16. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial / S. Loibl, J. O’Shaughnessy, L. Untch [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – С. 497–509.
17. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis / L. M. Spring, G. Austin, A. Hart [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2020. – Vol. 26. – № 12. – С. 2838–2848.
18. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis / F. Poggio, M. Tagliamento, G. Viale [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – № 7. – С. 1497–1508.

19. Long term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: 4 year follow up data from BrighTNess, a randomized phase III trial / C. E. Geyer, S. Loibl, A. von Minckwitz [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – № 4. – C. 384–394.

20. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial / C. E. Geyer, S. Loibl, A. von Minckwitz [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – № 4. – C. 384–394.

21. 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 / M. Burnell, J. Bartlett, H. Ritchie [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 1. – C. 77–82.

22. 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 / M. L. Catron, L. Berry, D. Cirrincione [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21. – № 8. – C. 1431–1439.

23. 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 / L. Del Mastro, S. De Placido, G. Buonadonna [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – № 9980. – C. 1863–1872.

24. 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 / T. Foukakis, G. Von Minckwitz, I. Falkenback [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 316. – № 18. – C. 1888–1896.

25. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: 15-year results of the Phase 3 Mammella InterGruppo (MIG)-1 study / E. Blondeaux, M. Tagliamento, S. D'Amico [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 122. – № 11. – C. 1611.

26. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials / R. Gray, K. Rea, K. Durrant [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 393. – № 10179. – С. 1440–1452.

27. Does dose-dense neoadjuvant chemotherapy have clinically significant prognostic value in breast cancer? A meta-analysis of 3 724 patients / Y. Ding, X. Wang, L. Zhang [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 5. – e0234058.

28. Weekly carboplatin plus neoadjuvant anthracycline-taxane-based regimen in early triple-negative breast cancer: a prospective phase II trial by the Breast Cancer Task Force of the Belgian Society of Medical Oncology (BSMO) / C. Fontaine, C. Desmedt, M. Focant [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2019. – Vol. 176. – № 3. – С. 607–615.

29. Patterns of human tumor-infiltrating lymphocytes in 120 human cancers / C. M. Balch // *Archives of Surgery*. – 1990. – Vol. 125. – № 2. – С. 200.

30. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3 771 patients treated with neoadjuvant therapy / C. Denkert, G. von Minckwitz, A. Brase [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – С. 40–50.

31. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols B-18 and B-27 / P. Rastogi, S. Anderson, S. Bear [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – № 5. – С. 778–785.

32. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях / А. А. Лисаева, И. В. Поддубная, Н. И. Переводчикова [и др.] // *Опухоли репродуктивной системы*. – 2011. – № 4. – С. 19–23.

33. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy / W. F. Symmans, F. Bauer, E. Suciú [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 28. – С. 4414–4422.

34. Assessment of residual cancer burden and event-free survival in neoadjuvant treatment for high-risk breast cancer: an analysis of data from the I-SPY2 randomised clinical trial / W. F. Symmans, A. Goncalves, C. Cristofanilli [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2021. – Vol. 7. – № 11. – C. 1654–1663.
35. Dose-dense chemotherapy: principles, clinical results and future perspectives / M. L. Catron // *Breast Care*. – 2008. – Vol. 3. – № 4. – C. 251–255.
36. Neoadjuvant dose-dense and dose-intensified chemotherapy in breast cancer – review of the literature / M. Reinisch, B. Ataseven, S. Kümmel // *Breast Care*. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – C. 13–20.
37. The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens / R. Simon, L. Norton // *Nature Clinical Practice Oncology*. – 2006. – Vol. 3. – № 8. – C. 406–407.
38. Dose-dense (DD) AC followed by paclitaxel is associated with moderate, frequent anemia compared to sequential (S) and/or less DD treatment: update by CALGB on Breast Cancer Intergroup Trial C9741 with ECOG, SWOG, & NCCTG / M. L. Citron, D. A. Berry, C. Cirincione [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – C. 620–620.
39. Randomised trial: survival benefit and safety of adjuvant dose-dense chemotherapy for node-positive breast cancer / S. Kümmel, M. Reinisch, B. Ataseven [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 94. – № 9. – C. 1237.
40. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study / V. Moebus, M. Loibl, S. Kümmel [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 17. – C. 2874–2888.
41. Dose-dense chemotherapy in non-metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. Bonilla, J. Cortazar, Z. Zhang [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2010. – Vol. 102. – № 24. – C. 1845–1854.

42. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / F. Petrelli, G. Viale, S. Barni [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2015. – Vol. 151. – № 2. – C. 251–259.

43. Fluorouracil and dose-dense adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer (GIM2): end-of-study results from a randomised, phase 3 trial / L. Del Mastro, S. De Placido, G. Buonadonna [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2022. – Vol. 23. – № 12. – C. 1571–1582.

44. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer patients: end-of-study results from a randomised, phase III trial of the Gruppo Italiano Mammella (GIM) / L. Del Mastro, F. Poggio, M. Tagliamento [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – № 7. – C. 55–84.

45. Effect of dose-dense adjuvant chemotherapy in hormone receptor positive/HER2-negative early breast cancer patients according to immunohistochemically defined luminal subtype: an exploratory analysis of the GIM2 trial / B. Conte, L. Del Mastro, M. Maltoni [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 136. – C. 43–51.

46. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer / J. A. Sparano, H. Wang, M. Martino [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33. – № 21. – C. 2353–2360.

47. Tailored dose-dense versus standard adjuvant chemotherapy for high-risk early breast cancer: end-of-study results of the randomized PANTHER trial / A. Matikas, T. Foukakis, J. Hylton [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42. – № 26. – C. 3077–3082.

48. Ten-year clinical outcome, toxicity and compliance of dose-dense sequential adjuvant administration of cyclophosphamide & epirubicin followed by docetaxel in patients with early breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group observational study (HE 10/10) with concurrent investigation of significance of tumor infiltrating lymphocytes / F. I. Dimitrakopoulos, P. Kosmidis, G. Pentheroudakis [et al.] // *The Breast: Official Journal of the European Society of Mastology*. – 2024. – Vol. 73.

49. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer / M. Untch, S. Loibl, A. von Minckwitz [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – № 18. – C. 2938–2945.

50. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group / G. von Minckwitz, M. Untch, J. Zabransky [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 12. – C. 2676–2685.

51. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin–cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer – outcome on prognosis / M. Untch, S. Loibl, A. Bischoff [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol. 22. – № 9. – C. 1999–2006.

52. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study / P. Therasse, J. Van der Hage, C. Van de Velde [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21. – № 5. – C. 843–850.

53. Accelerated versus standard cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil: a randomized phase III trial in locally advanced breast cancer / E. Baldini, M. Rossi, F. Puglisi [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2003. – Vol. 14. – № 2. – C. 227–232.

54. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update / A. C. Wolff, M. Hammond, D. Hicks [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 20. – C. 2105–2122.

55. Association of event-free and distant recurrence-free survival with individual-level pathologic complete response in neoadjuvant treatment of stages 2 and

3 breast cancer / D. Yee, J. Cortazar, Z. Zhang [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2020. – Vol. 6. – № 9. – C. 1355.

56. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression / M. C. U. Cheang, S. Chia, D. Voduc [et al.] // *The Oncologist*. – 2015. – Vol. 20. – № 5. – C. 474–482.

57. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort / L. Gianni, W. Eiermann, V. Semiglazov [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – № 9712. – C. 377–384.

58. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial / L. Gianni, T. Pienkowski, Y. H. Im [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2012. – Vol. 13. – № 1. – C. 25–32.

59. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) / A. Schneeweiss, S. Loibl, A. Hornyak [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – № 9. – C. 2278–2284.

60. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer / A. Schneeweiss, M. van Ramshorst, T. van der Wall [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 89. – C. 27–35.

61. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial / M. S. van Ramshorst, A. Hollestelle, J. van der Voort [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – № 12. – C. 1630–1640.

62. Neoadjuvant chemotherapy and HER2 dual blockade including biosimilar trastuzumab (SB3) for HER2-positive early breast cancer: population based real world data from the Danish Breast Cancer Group (DBCG) / T. Berg, M. K. Jensen, N. K. Vejlgard [et al.] // *The Breast*. – 2020. – Vol. 54. – C. 242–247.

63. Dose-dense adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer patients before and after the introduction of trastuzumab: exploratory analysis of the GIM2 trial / M. Lambertini, L. Del Mastro, M. Maltoni [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 147. – № 1. – C. 160–169.

64. Benefit from dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: subgroup analyses from the randomised phase 3 PANTHER trial / A. Matikas, T. Foukakis, J. Hylton [et al.] // *The Lancet Regional Health – Europe*. – 2025. – Vol. 49. – C. 101162.

65. Impact of dose-dense neoadjuvant chemotherapy on pathologic response and survival for HER2-positive breast cancer patients who receive trastuzumab / L. Wang, X. Zhang, Y. Li [et al.] // *NPJ Breast Cancer*. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – C. 75.

66. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study / S. M. Swain, M. Baselga, C. E. Geyer [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – № 3. – C. 646–653.

67. BERENICE final analysis: cardiac safety study of neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy followed by adjuvant pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer / C. Dang, S. Swain, A. Schneeweiss [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14. – № 11. – C. 2596.

68. Triple-negative breast cancer: pitfalls and progress / P. Zagami, L. A. Carey // *NPJ Breast Cancer*. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – C. 95.

69. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence / R. Dent, M. Hanna, H. Krischer [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2007. – Vol. 13. – № 15. – C. 4429–4434.

70. Long-term survival outcomes of triple-receptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity / S. M. Reddy, J. Cortazar, Z. Zhang [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 118. – № 1. – C. 17–23.
71. The spectrum of triple-negative breast disease / F. C. Geyer, A. Weigelt, J. S. Reis-Filho [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2017. – Vol. 187. – № 10. – C. 2139–2151.
72. Triple-negative breast cancer: the importance of molecular and histologic subtyping, and recognition of low-grade variants / F. Pareja, D. Ferrando, D. Gao [et al.] // *NPJ Breast Cancer*. – 2016. – Vol. 2. – № 1. – C. 16036.
73. A comprehensive overview of metaplastic breast cancer: clinical features and molecular aberrations / T. P. Reddy, S. V. Varga, M. E. Robson [et al.] // *Breast Cancer Research*. – 2020. – Vol. 22. – № 1. – C. 121.
74. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies / B. D. Lehmann, J. Bauer, X. Chen [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2011. – Vol. 121. – № 7. – C. 2750–2767.
75. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection / B. D. Lehmann, D. Jovanović, X. Chen [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – № 6. – C. e0157368.
76. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes / B. D. Lehmann, J. A. Pietenpol // *Journal of Pathology*. – 2014. – Vol. 232. – № 2. – C. 142–150.
77. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer / M. D. Burstein, A. Tsimelzon, G. M. Poage [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2015. – Vol. 21. – № 7. – C. 1688–1698.
78. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response / P. Jézéquel, L. Gouraud, L. Charbord [et al.] // *Breast Cancer Research*. – 2015. – Vol. 17. – № 1. – C. 43.

79. Molecular classification of triple-negative breast cancer / S. G. Ahn, S. J. Kim, J. H. Yu [et al.] // *Journal of Breast Cancer*. – 2016. – Vol. 19. – № 3. – C. 223.
80. Prognostic markers in triple-negative breast cancer / E. A. Rakha, M. El-Sayed, A. R. Green [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109. – № 1. – C. 25–32.
81. Molecular subtyping of triple-negative breast cancers by immunohistochemistry: molecular basis and clinical relevance / S. Zhao, Y. Li, X. Wang [et al.] // *The Oncologist*. – 2020. – Vol. 25. – № 10. – C. 1481–1491.
82. Non-basal subtype defined by FOXC1 expression as an independent predictor of capecitabine efficacy in the triple negative breast cancer GEICAM/2003-11\_CIBOMA/2004-01 trial / F. G. Rojo Todo, M. González-González, L. M. Antón-Aparicio [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42. – № 16\_suppl. – C. 516–516.
83. Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: the future of immune targeting / P. García-Tejido, M. López-López, Y. Palacio-Cabezas [et al.] // *Clinical Medicine Insights: Oncology*. – 2016. – Vol. 10s1.
84. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis / Y. Mao, S. Qu, K. Zhang [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – № 4. – C. e0152500.
85. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes / S. E. Stanton, S. Adams, M. L. Disis // *JAMA Oncology*. – 2016. – Vol. 2. – № 10. – C. 1354.
86. Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer / E. García-Martínez, G. Gil-Gil, A. González-Neira [et al.] // *Breast Cancer Research*. – 2014. – Vol. 16. – № 6. – C. 488.
87. The role of BRCA1 in DNA damage response / J. Wu, L.-Y. Lu, X. Yu // *Protein & Cell*. – 2010. – Vol. 1. – № 2. – C. 117–123.
88. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer / M. J. Hall, S. Reid, J. P. Daly [et al.] // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115. – № 10. – C. 2222–2233.

89. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer / A. Hartman, K. Kalinsky, J. Goldberg [et al.] // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118. – № 11. – C. 2787–2795.

90. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing / P. Sharma, S. Fletcher, R. K. Schmidt [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2014. – Vol. 145. – № 3. – C. 707–714.

91. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort / R. Greenup, A. Buchanan, E. Ryland [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 20. – № 10. – C. 3254–3258.

92. Classifications within molecular subtypes enables identification of BRCA1/BRCA2 mutation carriers by RNA tumor profiling / M. J. Larsen, A. Kruse, T. A. Nielsen [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 5. – C. e64268.

93. Hallmarks of «BRCAness» in sporadic cancers / N. Turner, A. Tutt, A. Ashworth // *Nature Reviews Cancer*. – 2004. – Vol. 4. – № 10. – C. 814–819.

94. Basal-like breast cancer DNA copy number losses identify genes involved in genomic instability, response to therapy, and patient survival / V. J. Weigman, S. Fan, D. S. Shabason [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2012. – Vol. 133. – № 3. – C. 865–880.

95. BRCA1 promoter methylation in sporadic breast cancer is associated with reduced BRCA1 copy number and chromosome 17 aneusomy / M. Wei, S. Balch, J. Paige [et al.] // *Cancer Research*. – 2005. – Vol. 65. – № 23. – C. 10692–10699.

96. Second primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: 10-year cumulative incidence in the Breast Cancer Family Registry / T. S. Menes, J. Milne, D. M. Levine [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2015. – Vol. 151. – № 3. – C. 653–660.

97. Second primary cancer risks after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 pathogenic variant carriers / I. Allen, K. Metcalfe, J. Lynch [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024.

98. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment / M. E. Robson, K. Offit, D. Abramson [et al.] // *Breast Cancer Research*. – 2003. – Vol. 6. – № 1. – C. R8.

99. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international prospective breast cancer family registry population-based cohort study / P. J. Goodwin, S. Phillips, J. Milne [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 1. – C. 19–26.

100. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations / G. Rennert, S. Bisland-Nguyen, S. Rose-Briss [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357. – № 2. – C. 115–123.

101. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study / E. R. Copson, T. Maishman, W. Tappenden [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – № 2. – C. 169–180.

102. Outcome of triple-negative breast cancer in patients with or without deleterious BRCA mutations / S. Bayraktar, G. Muddukrishnaiah, B. Liu [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2011. – Vol. 130. – № 1. – C. 145–153.

103. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes / L. A. Carey, E. Dees, L. Sawyer [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2007. – Vol. 13. – № 8. – C. 2329–2334.

104. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer / C. Liedtke, C. Mazouni, K. Hess [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – № 8. – C. 1275–1281.

105. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy / R. Rouzier, C. Perou, W. Symmans [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2005. – Vol. 11. – № 16. – C. 5678–5685.

106. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes / G. von Minckwitz, M. Untch, J. Blohmer [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 15. – C. 1796–1804.

107. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019 / H. J. Burstein, A. Sorin, A. R. Sammons [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30. – № 10. – C. 1541–1557.

108. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30. – № 8. – C. 1194–1220.

109. St. Gallen/Vienna 2019: a brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment / M. Balic, N. Zwahlen, F. Würlstlin [et al.] // *Breast Care*. – 2019. – Vol. 14. – № 2. – C. 103–110.

110. The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple-negative breast cancer / T. Biswas, S. Banerjee, A. Chatterjee [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – № 68. – C. 112712–112719.

111. Pathologic response after neoadjuvant chemotherapy predicts locoregional control in patients with triple negative breast cancer / V. E. Chen, A. Freedman, S. Hwang [et al.] // *Advances in Radiation Oncology*. – 2017. – Vol. 2. – № 2. – C. 105–109.

112. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto –GBG 69): a randomised, phase 3 trial / M. Untch, G. von Minckwitz, W. Bauerfeind [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2016. – Vol. 17. – № 3. – C. 345–356.

113. Observation effectiveness of dose-dense neoadjuvant anthracycline sequential weekly paclitaxel for triple-negative breast cancer patients / X. Wang, Y. Li, J. Zhang [et al.] // *Clinical Breast Cancer*. – 2023. – Vol. 23. – № 4. – C. 423–430.

114. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: real-world data from a developing country / R. K. Sharma, S. Gupta, A. Agarwal [et al.] // *Indian Journal of Cancer*. – 2023. – Vol. 60. – № 4. – C. 505–511.

115. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial /

G. von Minckwitz, A. Schneeweiss, S. Loibl [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15. – № 7. – C. 747–756.

116. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) / W. M. Sikov, D. Anders, D. Winer [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33. – № 1. – C. 13–21.

117. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer / E. Hahnen, B. Brandes, C. Lehmann [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2017. – Vol. 3. – № 10. – C. 1378.

118. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response – final results from GeparSixto / S. Loibl, G. von Minckwitz, P. Schneeweiss [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – № 12. – C. 2341–2347.

119. Matched cohort study of germline BRCA mutation carriers with triple negative breast cancer in brightness / O. Metzger-Filho, A. Tutt, G. Roukos [et al.] // *NPJ Breast Cancer*. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – C. 142.

120. St. Gallen/Vienna 2023: optimization of treatment for patients with primary breast cancer – a brief summary of the consensus discussion / M. Balic, C. Varga, N. Zwahlen [et al.] // *Breast Care*. – 2023. – Vol. 18. – № 3. – C. 213–222.

121. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes / H. Masuda, R. Zhang, Y. Bartholomeusz [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2013. – Vol. 19. – № 19. – C. 5533–5540.

122. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy / A. Santonja, M. Grgurević, I. Bojanić [et al.] // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9. – № 41. – C. 26406–26416.

123. Neoadjuvant chemotherapy of triple-negative breast cancer: evaluation of early clinical response, pathological complete response rates, and addition of platinum

salts benefit based on real-world evidence / M. Holanek, T. Tao, A. Roth [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13. – № 7. – C. 1586.

124. BRCA mutation status in triple-negative breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a pivotal role for treatment decision-making / F. Pavese, A. Fiorio, M. Cazzaniga [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14. – № 19. – C. 4571.

125. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer / P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 9. – C. 810–821.

126. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial / E. A. Mittendorf, H. Zhang, C. Barrios [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – № 10257. – C. 1090–1100.

127. Event-free survival by residual cancer burden after neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for early TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522 / L. Pusztai, P. Schmid, S. Loibl [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40. – № 16\_suppl. – C. 503–503.

128. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer / P. Schmid, K. Schneeweiss, A. Adams [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386. – № 6. – C. 556–567.

129. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer / P. Schmid, J. Cortes, R. Dent [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2024. – Vol. 391. – № 21. – C. 1981–1991.

130. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update / K. H. Allison, E. Pinder, M. Toss [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38. – № 12. – C. 1346–1366.

131. The clinical and biological significance of estrogen receptor-low positive breast cancer / S. Makhlof, M. El-Sayed, A. El-Shal [et al.] // *Modern Pathology*. – 2023. – Vol. 36. – № 10. – C. 100284.

132. Clinical behavior, management, and treatment response of estrogen receptor low (1–10 %) breast cancer / D. Moldoveanu, A. Ionescu, C. Stoica [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2023. – Vol. 30. – № 11. – C. 6475–6483.

133. FOXC1 and SOX10 in estrogen receptor–low positive/HER2-negative breast cancer: potential biomarkers for the basal-like phenotype prediction / M. Li, X. Wang, Y. Chen [et al.] // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2024. – Vol. 148. – № 4. – C. 461–470.

134. Clinical characteristics and survival outcome of patients with estrogen receptor low positive breast cancer / C. Luo, Y. Zhang, J. Liu [et al.] // *The Breast*. – 2022. – Vol. 63. – C. 24–28.

135. Effect of estrogen receptor expression level and hormonal therapy on prognosis of early breast cancer / K.-H. Yoon, S.-W. Kim, J.-Y. Lee [et al.] // *Cancer Research and Treatment*. – 2022. – Vol. 54. – № 4. – C. 1081–1090.

136. Prevalence, treatment patterns, and prognosis of low estrogen receptor-positive (1 % to 10 %) breast cancer: a single institution’s experience in Korea / Y. H. Park, J. H. Ahn, Y. J. Kim [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2021. – Vol. 189. – № 3. – C. 653–663.

137. Outcome of breast cancer patients with low hormone receptor positivity: analysis of a 15-year population-based cohort / S. Schrodi, M. Keller, A. Schmidt [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32. – № 11. – C. 1410–1424.

138. Characterization of estrogen receptor-low-positive breast cancer / F. Fei, G. P. Siegal, S. Wei // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2021. – Vol. 188. – № 1. – C. 225–235.

139. The significance of highlighting the oestrogen receptor low category in breast cancer / I. K. Poon, A. Tutt, N. Turner [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 123. – № 8. – C. 1223–1227.

140. Low ER+ breast cancer / N. C. Gloyeske, D. J. Dabbs, R. Bhargava // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2014. – Vol. 141. – № 5. – C. 697–701.

141. Effect of ASCO/CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype / B. Deyarmin, J. Valley, M. J. Campbell [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 20. – № 1. – C. 87–93.

142. Defining the biology of estrogen receptor-low-positive breast cancer / T. Higgins, M. Sullivan, A. Rosenberg [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2024. – Vol. 31. – № 4. – C. 2244–2252.

143. High incidence of germline BRCA mutation in patients with ER low-positive/PR low-positive/HER2-neu negative tumors / R. A. Sanford, J. P. Shapiro, K. T. Hodge [et al.] // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121. – № 19. – C. 3422–3427.

144. The prognostic and predictive impact of low estrogen receptor expression in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis / N.-M. Paakkola, H. Nieminen, T. Turpeenniemi-Hujanen [et al.] // *ESMO Open*. – 2021. – Vol. 6. – № 6. – C. 100289.

145. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer / T. Fujii, S. Masuda, Y. Toi [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28. – № 10. – C. 2420–2428.

146. Impact of low versus negative estrogen/progesterone receptor status on clinico-pathologic characteristics and survival outcomes in HER2-negative breast cancer / R. Yoder, L. Zhang, J. Li [et al.] // *NPJ Breast Cancer*. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – C. 80.

147. Therapy response and prognosis of patients with early breast cancer with low positivity for hormone receptors – an analysis of 2765 patients from neoadjuvant clinical trials / S. L. Villegas, M. Untch, G. von Minckwitz [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 148. – C. 159–170.

148. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // *The Lancet*. – 2011. – Vol. 378. – № 9793. – C. 771–784.

149. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients / M. Yi, Y. Hu, X. Li [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2014. – Vol. 25. – № 5. – C. 1004–1011.

150. Survival outcomes in breast cancer patients with low estrogen/progesterone receptor expression / A. Balduzzi, F. Esposito, M. G. Viale [et al.] // *Clinical Breast Cancer*. – 2014. – Vol. 14. – № 4. – C. 258–264.

151. Borderline ER-positive primary breast cancer gains no significant survival benefit from endocrine therapy: a systematic review and meta-analysis / T. Chen, L. Wang, J. Zhang [et al.] // *Clinical Breast Cancer*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – C. 1–8.

152. Adjuvant endocrine therapy in patients with estrogen receptor-low positive breast cancer: a prospective cohort study / Y. Xie, Q. Chen, H. Liu [et al.] // *The Breast*. – 2022. – Vol. 66. – C. 89–96.

153. The impact of adjuvant endocrine therapy (AET) omission in ER-low (1–10 %) early-stage breast cancer / G. M. Y. Choong, S. Tan, K. Wong [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42. – № 16\_suppl. – C. 513–513.

154. De-escalation of five-year adjuvant endocrine therapy in patients with estrogen receptor-low positive (immunohistochemistry staining 1 %–10 %) breast cancer: propensity-matched analysis from a prospectively maintained cohort / Y. Cai, Z. Shao, K. Yu // *Cancer*. – 2022. – Vol. 128. – № 9. – C. 1748–1756.

155. Incidence trends of breast cancer molecular subtypes by age and race/ethnicity in the US from 2010 to 2016 / T. Acheampong, A. Osei-Boakye, P. J. Goodwin [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2020. – Vol. 3. – № 8. – C. e2013226.

156. 21-Gene recurrence score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: results from NSABP B-28/NRG Oncology / E. P. Mamounas, J. A. Wickerham, N. Wolmark [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2018. – Vol. 168. – № 1. – C. 69–77.

157. Concordance of the 21-gene assay between core needle biopsy and resection specimens in early breast cancer patients / P. Qi, L. Li, X. Wang [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2021. – Vol. 186. – № 2. – C. 327–342.

158. Molecular characterization of breast cancer needle core biopsy specimens by the 21-gene breast recurrence score test / D. M. Jakubowski, A. M. Storniolo, S. M. Domchek [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 122. – № 4. – С. 611–618.

159. In the era of genomics, should tumor size be reconsidered as a criterion for neoadjuvant chemotherapy? / X. Pivot, H. Roche, C. Thezenas [et al.] // *The Oncologist*. – 2015. – Vol. 20. – № 4. – С. 344–350.

160. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: a multicenter trial / H. D. Bear, P. B. Mookerjee, D. L. Rimm [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – Vol. 115. – № 8. – С. 917–923.

161. Selection of neoadjuvant treatment based on the 21-gene test results in luminal breast cancer / S. Morales Murillo, M. Gluz, N. Nitz [et al.] // *The Breast*. – 2021. – Vol. 56. – С. 35–41.

162. Response to neoadjuvant chemotherapy and the 21-gene Breast Recurrence Score test in young women with estrogen receptor-positive early breast cancer / T. Sella, L. Shochet, R. Catane [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2021. – Vol. 186. – № 1. – С. 157–165.

163. Nab-paclitaxel weekly versus dose-dense solvent-based paclitaxel followed by dose-dense epirubicin plus cyclophosphamide in high-risk HR+/HER2–early breast cancer: results from the neoadjuvant part of the WSG-ADAPT-HR+/HER2– trial / O. Gluz, C. Liedtke, N. Gatzhorn [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2023. – Vol. 34. – № 6. – С. 531–542.

164. Clinical impact of a novel model predictive of Oncotype DX Recurrence Score in breast cancer / S. Yamamoto, T. Ishikawa, K. Kurosumi [et al.] // *In Vivo*. – 2021. – Vol. 35. – № 4. – С. 2439–2444.

165. Adjuvant dose-dense chemotherapy in hormone receptor–positive breast cancer / O. Metzger Filho, A. Tutt, G. Roukos [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2025.

166. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 / R. Salgado, C.

Denkert, S. Demaria [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № 2. – C. 259–271.

167. Prognostic significance of stromal versus intratumoral infiltrating lymphocytes in different subtypes of breast cancer treated with cytotoxic neoadjuvant chemotherapy / T. Khoury, J. Liu, M. Fan [et al.] // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. – 2018. – Vol. 26. – № 8. – C. 523–532.

168. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis / Z. Gao, Y. Li, X. Wang [et al.] // *BMC Cancer*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – C. 1150.

169. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy of breast carcinoma is associated with the disappearance of tumor-infiltrating Foxp3+ regulatory T cells / S. Ladoire, L. Arnould, F. Apetoh [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2008. – Vol. 14. – № 8. – C. 2413–2420.

170. Worse outcome in breast cancer with higher tumor-infiltrating FOXP3+ Tregs: a systematic review and meta-analysis / J. Shou, J. Shi, S. Chen [et al.] // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – C. 687.

171. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer / E. A. Mittendorf, H. Zhang, A. V. Phillips [et al.] // *Cancer Immunology Research*. – 2014. – Vol. 2. – № 4. – C. 361–370.

172. Predictive and prognostic values of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis / S. Li, Y. Wang, L. Zhang [et al.] // *The Breast*. – 2022. – Vol. 66. – C. 97–109.

173. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. Solinas, D. Lakhloufi, M. Scarabelli [et al.] // *Cancer Treatment Reviews*. – 2017. – Vol. 57. – C. 8–15.

174. Association between levels of tumor-infiltrating lymphocytes in different subtypes of primary breast tumors and prognostic outcomes: a meta-analysis / L. He, X. Zhang, Y. Liu [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – C. 194.

175. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial / G. Bianchini, L. Giuliano, L. Bernal [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № 12. – C. 2429–2436.

176. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients receiving trastuzumab/pertuzumab-based chemotherapy: a TRYPHAENA substudy / M. Ignatiadis, S. Sotiriou, D. Castro [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2019. – Vol. 111. – № 1. – C. 69–77.

177. The prognostic values of FOXP3<sup>+</sup> tumor-infiltrating T cells in breast cancer: a systematic review and meta-analysis / Y. Sun, X. Liu, J. Zhang [et al.] // *Clinical and Translational Oncology*. – 2023. – Vol. 25. – № 6. – C. 1830–1843.

178. TILs are an independent prognostic factor in early-stage TNBC patients achieving pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy / M. V. Dieci, G. Griguolo, P. Conte [et al.] // *Cancer Research*. – 2024. – Vol. 84. – № 9\_Supplement. – C. PO3-13-06.

179. The ratio of CD8<sup>+</sup> lymphocytes to tumor-infiltrating suppressive FOXP3<sup>+</sup> effector regulatory T cells is associated with treatment response in invasive breast cancer / N. Goda, K. Higuchi, T. Matsumoto [et al.] // *Discover Oncology*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – C. 27.

180. Integration of tumour infiltrating lymphocytes, programmed cell-death ligand-1, CD8 and FOXP3 in prognostic models for triple-negative breast cancer: analysis of 244 stage I–III patients treated with standard therapy / M. V. Dieci, G. Griguolo, P. Conte [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 136. – C. 7–15.

181. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98 / S. Loi, N. Sirtaine, F. Piette [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31. – № 7. – C. 860–867.

182. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials / M. V. Dieci, C. Disalvatore, F. Orvieto [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № 8. – С. 1698–1704.

183. The prognostic and predictive value of Tregs and tumor immune subtypes in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy: a Dutch TEAM study analysis / C. C. Engels, M. van de Vijver, E. Wesseling [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2015. – Vol. 149. – № 3. – С. 587–596.

184. The immune system and hormone-receptor positive breast cancer: is it really a dead end? / M. V. Dieci, F. Guarneri, P. Conte [et al.] // *Cancer Treatment Reviews*. – 2016. – Vol. 46. – С. 9–19.

185. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Рак молочной железы [Электронный ресурс] / Минздрав РФ. – URL: (дата обращения: 20.03.2025).

186. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer / J. A. Sparano, R. J. Gray, D. F. Makower [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379. – № 2. – С. 111–121.

187. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age / M. Piccart, K. Gligorov, F. Bastiaannet [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 4. – С. 476–488.

188. 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 / U. Nitz, M. Gluz, N. Gatzhorn [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2017. – Vol. 165. – № 3. – С. 573–583.

189. Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy / A. Prat, J. Pineda, B. Adamo [et al.] // *BMC Medicine*. – 2015. – Vol. 13. – № 1. – С. 303.

190. BRCA detection rate in an Italian cohort of luminal early-onset and triple-negative breast cancer patients without family history: when biology overcomes

genealogy / A. Toss, C. Venturi, L. Cortesi [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12. – № 5. – С. 1252.

191. Estrogen receptor-positive breast cancer and adverse outcome in BRCA2 mutation carriers and young non-carrier patients / L. Vidarsdottir, H. Olsson, A. Berglund [et al.] // *NPJ Breast Cancer*. – 2023. – Vol. 9. – № 1. – С. 95.

192. Неoadъювантная химиотерапия при люминальном HER2-негативном раке молочной железы / Е. К. Жильцова, И. В. Колядина, Т. Ю. Семиглазова [и др.] // *Вопросы онкологии*. – 2025. – Vol. 71. – № 3.

193. AcornHRD: an HRD algorithm highly associated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer in China / J.-N. Pan, Y. Wang, X. Li [et al.] // *European Journal of Medical Research*. – 2024. – Vol. 29. – № 1. – С. 366.

194. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers / E. N. Imyanitov // *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – С. 36.

195. Дозоуплотнённый режим неoadъювантной химиотерапии против стандартного режима при ЭР/HER2-негативном раке молочной железы: результаты проспективного исследования в реальной клинической практике / А. А. Вахитова, Р. В. Орлова, Э. Э. Топузов [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2023. – № 3ю – С. 1.

196. Фролова, М. А. Роль неoadъювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы : Дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.12 / Фролова Мона Александровна; – Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – 200 с.

197. Association of germline variant status with therapy response in high-risk early-stage breast cancer / E. Pohl-Rescigno, A. Schrader, C. Richter [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2020. – Vol. 6. – № 5. – С. 744.

198. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes for neoadjuvant therapy response and prognosis in breast cancer: a multicenter retrospective study based on

Chinese population / L. Li, Y. Zhang, J. Wang [et al.] // BMC Cancer. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – C. 1585.

199. The evolving role of CD8+CD28– immunosenescent T cells in cancer immunology / W. X. Huff, A. Kumar, S. Gupta [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20. – № 11. – C. 2810.

200. Changes of CD4+CD25+FOXP3+ and CD8+CD28– regulatory T cells in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery / C. Chen, L. Wang, Y. Liu [et al.] // International Immunopharmacology. – 2014. – Vol. 18. – № 2. – C. 255–261.